

# Forlikelighet av TPN og legemidler som parallellinfusjon til nyfødte

*Funn fra fysikalske tester og intervju med  
sykepleiere – en mixed methods studie*

Liv Vidas



Masteroppgave for graden Master i farmasi  
45 studiepoeng

Seksjon for galenisk farmasi og samfunnsfarmasi  
Farmasøytisk Institutt  
Det matematisk-naturvitenskapelige fakultet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2020



# Forlikelighet av TPN og legemidler som parallellinfusjon til nyfødte

*Funn fra fysikalske tester og intervju med  
sykepleiere – en mixed methods studie*

Liv Vidas



Interne veiledere:

Professor Ingunn Tho, Farmasøytisk Institutt,  
Universitetet i Oslo

Stipendiat Niklas Nilsson, Farmasøytisk Institutt,  
Universitetet i Oslo

Eksterne veiledere:

Cand.Pharm. PhD Katerina Nezvalova-Henriksen,  
Farmasøytiske tjenester, Sykehusapotekene Oslo

Førsteamanuensis Elin Lehnbohm, Institutt for farmasi,  
UiT Norges arktiske universitet

UNIVERSITETET I OSLO

Mai 2020

© Liv Vidas

2020

Forlikelighet av TPN og legemidler gitt som parallellinfusjon til nyfødte

*Funn fra fysikalske tester og intervju med sykepleiere – en mixed methods studie*

Liv Vidas

<http://www.duo.uio.no/>

Trykk: Reprosentralen, Universitetet i Oslo

## Forord

Arbeidet med masteroppgaven ble gjennomført i tidsperioden januar 2019 til mai 2020, ved seksjon for galenisk farmasi og samfunnsfarmasi, Farmasøytisk Institutt, Universitetet i Oslo og Nyfødtintensivavdeling ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Masteroppgaven er en del av ComNICU (*Compatibility of Intravenous Drugs and Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit*), og er et samarbeid mellom forskningsgruppen PersDrug (*Personalized Dosage Form Design*) ved Farmasøytisk Institutt og Sykehusapotekene HF, Oslo.

En stor takk rettes mot mine dyktige veiledere Ingunn Tho, Katerina Nezvalova-Henriksen, Elin Lehnbom og Niklas Nilsson for all deres hjelp det siste året. Tusen takk Ingunn for motivasjon gjennom hele masteren. Din kunnskap og tilgjengelighet har vært en stor trygghet. Katerina, du har utømmelig energi og engasjement som er inspirerende – takk for ditt arbeid som var av særlig betydning for å gjennomføre intervju. Takk Elin, for at du har vært en mentor innen kvalitativ forskning og har lært meg uvurderlig mye om denne grenen. Niklas, takk for alle timene på lab og de mange gode diskusjonene.

Takk til Tove Larsen, Ivar Grove og Bente Amalie Breiby, for opplæring på lab, hyggelige samtaler og ikke minst deres tid til å svare på de mange spørsmålene jeg har hatt underveis.

Videre ønsker jeg også å rette en stor takk til forskningsgruppen PersDrug for å skape et hyggelig faglig og sosialt miljø. Takk for alle møter hvor jeg har lært så mye om deres forskning og for at jeg har fått dele mine funn med dere – med gode tilbakemeldinger.

Jeg ønsker også å takke forskningsmiljøet ved Sykehusapotekene i Oslo for inkludering og lærerike møter. Disse har hatt en stor rolle i å øke min interesse rundt forskningsteori.

En spesiell takk rettes til Nyfødtintensivavdeling ved Rikshospitalet for å ha tatt oss godt imot og ønsket å være med i studien. Deres deltakelse har vært avgjørende, og jeg har gjort mitt beste for at den verdifulle informasjonen dere har bidratt med ble brukt på best mulig måte.

Ikke minst vil jeg takke Ingebjørg Storesund, for å ha vært den beste samarbeidspartneren jeg kunne tenkt meg. Masterperioden min har uten tvil vært beriket av deg – både det sosiale og det faglige. Jeg er glad for at vi kunne støtte hverandre det siste året.

Tusen takk til venner som har gjort tiden på farmasistudiet så hyggelig, og en spesiell takk til Camilla Brox som alltid har vært et anker for meg. Takk til kull 2020 for fem fine år.

Til slutt vil jeg takke min familie – mamma, pappa, Fedor, Sonja, samboer Bendik og katten vår Aria, for glede i hverdagen. Takk for at dere heier på meg i masterperioden og i livet generelt. Jeg er uendelig glad i dere.

Oslo, mai 2020  
Liv Vidas

## Sammendrag

Kritisk syke nyfødte og prematurt fødte spedbarn innlagt på nyfødtintensivavdeling trenger ofte kontinuerlig tilførsel av total parenteral næring (TPN) og mange legemidler. De fleste legemidlene må gis intravenøst, og på grunn av mangel på intravenøse innganger må noen legemidler og TPN legges i samme lumen som parallellinfusjon. Det savnes mer forskning på forlikelighet av legemidler og TPN tilpasset nyfødte, og ekstrapolering av data tilpasset den voksne populasjonen anbefales ikke. Dette kan føre til at legemidler gis i parallellinfusjon uten tilstrekkelig dokumentasjon på forlikelighet, til tross for at dette ikke er anbefalt. Uforlikelighet kan føre til dannelse av partikler ved utfelling og/eller destabilisering av lipidråper i fettemulsjonen i TPN – begge kan føre til uheldige hendelser, og i verste fall emboli med fatale følger. Nyfødte er særlig utsatt på grunn av sine tynne kapillærer.

I denne studien var det overordnede målet å bidra til økt pasientsikkerhet. Fysikalsk forlikelighet ble testet for den oftest brukte kommersielle TPN for nyfødte og premature – Numeta G13E – og tre antimikrobielle legemidler; cefotaksim, gentamicin og metronidazol. Tidligere studier har argumentert for viktigheten av å bruke et testpanel av validerte metoder og teste i blandingsforhold som dekker klinisk relevant spenn av mulige blandingsforhold i infusjonsslangen i tillegg til 1+1 forhold, som oppgis som det eneste i de fleste eldre studier. Dermed ble flere validerte analysemetoder for både deteksjon av potensiell utfelling og potensiell destabilisering av emulsjon utført på et spenn av klinisk relevante blandingsforhold av legemiddel og Numeta G13E. Resultater viste at alle tre legemidler er forlikelege med den fettfrie versjonen av Numeta G13E. Kun resultater for cefotaksim viste forlikelighet med fullverdig Numeta G13E. På grunn av sprikende funn mellom Numeta G13E og henholdsvis gentamicin og metronidazol bør ytterligere tester for emulsjonsstabilitet utføres før det kan konkluderes med forlikelighet.

I tillegg til å bidra med mer informasjon om forlikelighet av legemidler og Numeta G13E, ble det undersøkt om andre faktorer enn mangel på forlikelighetsinformasjon kan utgjøre en utfordring for sykepleiere på nyfødtintensivavdeling. Dette ble gjennomført som en kvalitativ studie, ved dybdeintervju med påfølgende analyse. Resultatene viste at bruk av forlikelighetskilder er utfordrende, både hvilke kilder som kan brukes, anvendbarhet av informasjonen i kildene, og at informasjonen er spredt i flere kilder. En annen utfordring var manglende kompetanse om uforlikelighet.

## Forkortelser

ComNICU	<i>Compatibility of Intravenous Drugs and Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit</i>
ComPICU	<i>Compatibility of Intravenous Drugs in the Paediatric Intensive Care Unit</i>
CVC	<i>Central venous catheter</i> (sentralt venekateter)
EMA	<i>European medicines agency</i>
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
FNU	<i>Formazin nephelometry units</i>
HPLC	<i>High-performance liquid chromatography</i> (væskekromatografi)
LM	Legemiddel
MDD	<i>Mean droplet diameter</i> (gjennomsnittlig dråpestørrelse)
MQ	Milli-Q (Milli-Q vann, filtrert 0,22 µm)
NICU	<i>Newborn Intensive Care Unit</i> (nyfødtintensivavdeling)
OUS	Oslo Universitetssykehus
PDI	Polydispersitetindeks
PFATX	Volum-vekt prosent av lipiddråper større enn <i>X</i> mikrometer
PFAT5	Volum-vekt prosent av lipiddråper større enn 5 mikrometer
Ph.Eur.	<i>Pharmacopoeia Europaea</i> (Den europeiske farmakopé)
PICC	<i>Peripherally inserted central catheter</i> (perifert innlagt sentralt venekateter)
SPC	<i>Summary of Product Characteristics</i> (preparatomtale)
TPN	Total parenteral næring
TPNaq	Total parenteral næring der lipidemulsjon er erstattet med Milli-Q vann
USP	<i>United States Pharmacopeia</i> (De forente staters farmakopé)
UVC	<i>Umbilical venous catheter</i> (navlekateter)

# Innholdsfortegnelse

Forord.....	V
Sammendrag.....	VI
Forkortelser.....	VII
Innholdsfortegnelse .....	VII
1 Bakgrunn og hensikt.....	1
1.1 Mål for oppgaven .....	2
2 Innledning .....	3
2.1 Legemidler og parenteral ernæring til barn og spedbarn .....	3
2.1.1 Barns utviklingsstadier og farmakologiske variasjoner.....	3
2.1.2 Parenteral ernæring til barn .....	4
2.1.3 Dosering av legemidler og parenteral ernæring til barn .....	5
2.1.4 Intravenøs terapi ved nyfødteintensivavdeling .....	6
2.2 Forlikelighet.....	8
2.2.1 Årsaker til uforlikelighet.....	9
2.2.2 Konsekvenser av uforlikelighet .....	10
2.2.3 Kilder til forlikelighetsinformasjon.....	10
2.2.4 Hvem håndterer forlikelighetsproblemer på klinikken? .....	12
2.3 Forlikelighetstesting av legemidler og TPN .....	13
2.3.1 Testing for potensiell utfelling .....	13
2.3.2 Testing for potensiell destabilisering av TPN.....	16
2.4 Legemidler og TPN brukt på NICU med mangelfull forlikelighetsinformasjon.....	18
2.4.1 Numeta G13E .....	18
2.4.2 Utvalg av legemidler til studien .....	19
2.4.3 Blandingsforhold .....	22
3 Eksperimentelle materialer og metoder .....	23
3.1 Materialer.....	23
3.1.1 Legemidler og fortynningsmedier .....	23
3.1.2 Total parenteral ernæring og tilsetninger.....	23
3.1.3 Instrumenter og utstyr .....	26
3.2 Metoder.....	28
3.2.1 Beregning av blandingsforhold .....	28
3.2.2 Forberedelser.....	30
3.2.3 Prøveopparbeidelser .....	33
3.2.4 Analysemetoder .....	36
4 Kvalitativ metode .....	41
4.1 Forarbeid til intervju.....	41
4.1.1 Forforståelsens påvirkningskraft.....	41
4.1.2 Fleksibel intervjuguide som støtte .....	42
4.1.3 Lite, tilfeldig utvalg .....	43
4.2 Gjennomføring – semistrukturert individintervju.....	43
4.3 Etterarbeid – fra lydopptak til resultat .....	44
4.3.1 Transkribering.....	44



4.3.2	Systematisk tekstkondensering.....	45
5	Eksperimentelle resultater .....	47
5.1	Analyse for potensiell utfelling.....	47
5.1.1	Partikkeltelling ved lysblokkade.....	47
5.1.2	Turbiditetsmåling .....	50
5.1.3	pH måling for blandinger med TPNaq .....	52
5.1.4	Visuell inspeksjon .....	53
5.2	Analyse av emulsjonsstabilitet .....	57
5.2.1	Dråpetelling ved lysblokkade og estimering av PFAT5 .....	57
5.2.2	Gjennomsnittlig dråpestørrelse, polydispersitetsindeks og zetapotensial.....	60
5.2.3	pH måling av blandinger med Numeta G13E.....	61
6	Kvalitative resultater.....	63
6.1	Informasjonskilder for forlikelighet.....	64
6.1.1	Hvor finnes informasjon? .....	64
6.1.2	Tidspres på å finne forlikelighetsinformasjon .....	66
6.1.3	Ønsker mer informasjon om legemidlers forlikelighet med Numeta G13E .....	67
6.2	Arbeidsoppgaver .....	67
6.2.1	Løse situasjoner med uforlikelighet og ingen informasjon om forlikelighet.....	67
6.2.2	Intravenøst oppsett og filter.....	68
6.3	Kunnskap om forlikelighet .....	68
6.3.1	Opplæring.....	68
6.3.2	På avdelingsnivå.....	69
6.3.3	Aldri opplevd tegn på uforlikelighet.....	69
7	Diskusjon .....	70
7.1	Eksperimentelle funn.....	70
7.1.1	Cefotaksim og Numeta G13E.....	70
7.1.2	Gentamicin og Numeta G13E .....	72
7.1.3	Metronidazol og Numeta G13E .....	76
7.2	Eksperimentell metode.....	78
7.2.1	Analyse for potensiell utfelling.....	79
7.2.2	Analyse av emulsjonsstabilitet.....	80
7.3	Kvalitative funn .....	81
7.4	Kvalitativ metode .....	85
7.4.1	Metodeoppsett.....	85
7.4.2	Refleksivitet – relasjonen mellom årsak og virkning .....	85
7.4.3	Overførbarhet .....	87
7.4.4	Relevans .....	87
7.4.5	Studiens begrensninger .....	88
8	Konklusjon .....	89
9	Fremtidsutsikter.....	89
	Referanseliste.....	91
	Vedlegg I.....	99
	Vedlegg II .....	100

Vedlegg III.....	101
Vedlegg IV.....	102
Vedlegg V.....	103
Vedlegg VI.....	103
Vedlegg VII.....	104
Vedlegg VIII.....	107
Vedlegg IX.....	110
Vedlegg X.....	111
Vedlegg XI.....	112
Vedlegg XII.....	113

# 1 Bakgrunn og hensikt

Legemiddelbehandling av barn er utfordrende, og spesielt sårbare er spedbarn. Det gjennomføres ikke tilstrekkelig mange kliniske studier og godkjenning av legemidler spesielt tilpasset til disse barna, selv etter oppfordringer fra helsemyndigheter (European Commission, 2017). Dette fører til mye *off-label* bruk av legemidler – for opptil 90 % av legemiddelbruken – som betyr at det ofte ikke er nok dokumentasjon om sikker bruk av disse legemidlene (Teigen et al., 2016). Når syke og premature spedbarn legges inn på nyfødtintensivavdeling (NICU) vil de ofte ha behov for TPN og opptil 15-20 intravenøse legemidler administrert samtidig (O'Brien et al., 2019). I tillegg er det meget begrenset med intravenøse tilganger og dette fører til at flere legemidler og TPN administreres i samme intravenøse tilgang – uten dokumenterte forlikelighetsdata (O'Brien et al., 2019; Trissel et al., 1999). Forlikelighetsdata fra den voksne populasjonen bør ikke ekstrapoleres til den neonatale, da infusjonshastigheter, doser og konsentrasjoner av legemidler og TPN kan variere mellom disse to gruppene (Kalikstad et al., 2010). I tillegg er parenterale næringer for voksne og spedbarn ulikt sammensatt, noe som kan ha stor betydning for forlikeligheten (Veltri & Lee, 1996). At legemidlene og TPN er forlikele er svært viktig for utsatte spedbarn. Denne populasjonen har tynnere kapillærer enn voksne, og har dermed økt risiko for uønskede hendelser som emboli ved uforlikelighet av legemidler og TPN (Parikh et al., 2005).

Forskningsprosjektet ComNICU, et søster-studie av CompICU, skal bidra til økt robust dokumentasjon om forlikelighet av legemidler til nyfødte for en sikrere intravenøs administrering av legemidler til denne populasjonen. I prosjektet testes forlikelighet av TPN og legemidler ofte brukt på nyfødtintensivavdeling. Dette er en pasientpopulasjon med særlig manglende forlikelighetsdata for TPN og legemiddel i de konsentrasjoner, hastigheter og doser som administreres.

## **1.1 Mål for oppgaven**

Det overordnede målet var å øke pasientsikkerheten i forbindelse med intravenøs terapi hos spedbarn. Målet for denne oppgaven var todelt. Det ble gjennomført fysikalske forlikelighetstester mellom legemidler og parenteral ernæring ofte brukt på NICU. Tre utvalgte antimikrobielle legemidler (cefotaksim, gentamicin og metronidazol) ble testet sammen med Numeta G13E for uforlikelighet i form av partikkeldannelse fra en utfelling, samt vekst i dråpestørrelse som resultat av destabilisering av fettemulsjonen. Analyser for potensiell utfelling og destabilisering av emulsjonen ble gjennomført på blandinger av legemiddel og parenteral ernæring som simulerte relevante blandingsforhold i infusjonsslangen hos barn på NICU, ved hjelp av et panel av validerte testmetoder.

I del to ble kvalitativ studie gjennomført der sykepleiere på nyfødtintensivavdelingen ved Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet ble intervjuet ved hjelp av individuelle dybdeintervju, for å få en innsikt i hvilke utfordringer som finnes rundt arbeid med forlikelighet av intravenøse legemidler og ernæring. Innsamlede data ble analysert ved hjelp av analysemetoden systematisk tekstkondensering.

Ønsket resultat var å sikre robuste dokumenterte forlikelighetsdata for de valgte legemidlene og TPN for å øke sikkerheten i klinikken, og en bedre innsikt i utfordringer sykepleiere har rundt sitt arbeid med forlikelighet.

## **2 Innledning**

### **2.1 Legemidler og parenteral ernæring til barn og spedbarn**

#### **2.1.1 Barns utviklingsstadier og farmakologiske variasjoner**

Europeiske legemiddelmyndigheter bruker en inndeling av barn etter alder i forhold til deres utviklingsstadier (EMA 2001; EMA 2017):

- Premature spedbarn (fra fødselsdato til termin + 28 dager)
- Nyfødte spedbarn født ved termin (0 til 27 dager)
- Spedbarn og småbarn (28 dager til 23 måneder)
- Barn (2 til 11 år)
- Ungdom (12-16 eller 18 år)

Denne klassifiseringen reflekterer biologisk endring, som kan ha innvirkning på farmakokinetikken av et legemiddel; absorpsjon, distribusjon, metabolisme og renal eliminasjon er ulik mellom de ulike klassene.

Spedbarn har for eksempel høyere pH i mage-tarm kanalen, spesielt magesekken, som påvirker absorpsjonen av legemidler som er syrer eller baser, eller brytes ned av syre (Huang & High, 1953; Lange et al., 1997). De har også en hyppigere magetømmingshastighet, som kan føre til at absorpsjonen av orale legemidler er lavere hos denne gruppen enn de øvrige, spesielt for legemiddel med dårlig løselighet eller formulert som modifisert frisetting (Kearns et al., 2003).

Når det gjelder distribusjonen av et legemiddel i kroppen vil dette i høy grad påvirkes av barnets mengde av fett/kg og vann/kg, samt grad av proteinbinding. Nyfødte spedbarn har en høy andel vann og relativt sett en lav andel fett (spesielt premature), noe som gradvis justeres til mindre vann og mer fett frem til rundt ett års alder – dette vil føre til en høyere distribusjonsgrad av vannløselige legemidler, og en lavere distribusjonsgrad av fettløselige legemidler hos nyfødte. Hos nyfødte er det i tillegg en lavere proteinbindingsgrad (Puig M., referert i Batchelor & Marriott, 2015).

Utskillelse og metabolisme forandres også med alderen. Ved fødsel er blant annet Cytokrom P450 (CYP) enzymer i leveren umodne, og vil gradvis og i ulik takt modnes til høyere verdier i løpet av de første leveårene (Hines & McCarver, 2002), noe som medfører et behov for annen doseringsberegning enn kun vekt/kg lik for alle aldersspenn. Renal eliminasjon er heller ikke moden ved fødsel og modnes til full kapasitet frem mot ett års alder (Arant, 1978).

I tillegg til alder kan barn deles inn etter vektklasser. Dette er eksempelvis aktuelt for inndeling av premature spedbarn, som kan deles inn i veldig lav fødselsvekt (< 1500 g) og ekstremt lav fødselsvekt (< 1000 g), hvor nyfødte i den sistnevnte gruppen kan veie så lite som 500 g (Adamkin & Radmacher, 2014).

### **2.1.2 Parenteral ernæring til barn**


Dersom enteral tilførsel av næring er mulig er det å foretrekke, men i tilfeller der tarmfunksjonen er sviktende eller tarmen ikke kan kompensere for et økt energibehov, kan næring tilføres parenteralt (Norsk barnelegeforening 2017a). Syke og prematurt fødte spedbarn på NICU har lite energireserver og krever derfor stadig tilførsel av næring for å unngå underernæring. Samtidig har de ikke fullt modne gastrointestinale organer, noe som kan føre til komplikasjoner som for eksempel nekrotiserende enterokolitt. Denne tilstanden krever også tilførsel av parenteral næring (Fox et al., 2013).

Til nyfødte brukes ofte separate parenterale næringsløsninger for karbohydrater, aminosyrer og fettemulsjon. På den måten forsøker man å møte det individuelle næringsbehovet best mulig. Det er heller ikke uvanlig at det lages individuelt tilpassede *all-in-one* blandinger som inneholder de tre hovednæringsgruppene i tillegg til vitaminer, mineraler og sporstoffer. Det har vært et skifte de siste årene fra å bruke individuelt tillagede parenterale ernæringsløsninger til standardiserte, kommersielt laget ernæringsposer i tre kamre (TPN); lipidemulsjon, aminosyreoppløsning og glukoseoppløsning (Adamkin & Radmacher, 2014).

Av markedsførte TPN i Norge tilpasset premature nyfødte og nyfødte er det Baxters produkt Numeta som finnes ferdiglaget. Numeta G13E er tilpasset prematurt fødte spedbarn og Numeta G16E er tilpasset nyfødte spedbarn født ved termin og barn opp til 2 år (Baxter 2016; Baxter 2019a). Fresenius Kabi har også en prematurblanding som er en *all-in-one* blanding, men denne må tilberedes individuelt på sykehusapotek (Staven et al., 2020).

### 2.1.3 Dosering av legemidler og parenteral ernæring til barn

Dosering av legemidler til barn finnes i produktbeskrivelsen (SPC) til produktet, dersom produsenten har godkjent legemiddelet for barn. Ofte doseres legemidlene etter vekt, spesielt ved parenterale legemidler. Legemidler til barn kan òg doseres etter alder og/eller overflate (Norsk barnelegeforening 2017b). Hvordan ulike parenterale legemidler bør fortynnes og hvilke infusjonshastigheter som bør brukes finnes i oppslagsverk som NeoFax®. Dette er en elektronisk håndbok som tar for seg legemiddeldosering og administrering, men også sikkerhet (inkludert forlikelighet ved parallellinfusjon) og virkemekanisme av legemidler til den neonatale populasjon (Micromedex® Solutions). I Norge er det dessuten utarbeidet nasjonale retningslinjer i form av blandekort for parenterale legemidler til barn (Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn) hvor også dosering og tidsintervaller for infusjon finnes, se figur 2.1. Her finnes forslag til alt fra nyfødte til større barn opp til 18 års alder.

J01G B03		<b>GENTAMICIN</b>			
<b>Gensumycin, Gentamicin (Braun), (Wockhardt og Paed Zentiva, ureg.)</b>					
Styrke	Stamløsning	Videre fortynning	Administrasjon	Holdbarhet	Merknader
10 mg/ml inj.væske, ampulle og hetteglass		Injeksjonsvæskene (10 og 40 mg/ml) kan gis ufortynnet eller fortynnes videre <sup>2,8</sup>	<b>NB!</b> Dosering x 1 per døgn eller sjeldnere skal gis som infusjon <sup>40,80</sup> **	<u>Ampuller<sup>15</sup></u> : Engangsbruk  <u>Anbrutt hetteglass<sup>2,3,8,15</sup></u> <b>10 mg/ml:</b> 12 timer i RT	Kan gi hørselsskader, reduert nyrefunksjon, kvalme, oppkast og svimmelhet <sup>1,4</sup>  Legemiddel- konsentrasjon monitoreres <sup>2,8</sup>
Konsentrasjon: <b>10 mg/ml</b>				<b>40 mg/ml:</b> 12 timer i RT 24 timer i KJ	
40 mg/ml inj.væske, hetteglass		Infusjonsvæskene (1 og 3 mg/ml) gis ufortynnet <sup>2</sup> *	<u>IV injeksjon<sup>1,8,84</sup></u> : Over 3-5 minutter		
Konsentrasjon: <b>40 mg/ml</b>					
1 mg/ml inf.væske, inf.bag		<u>Fortynningsvæske<sup>2,8</sup></u> : NaCl 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml	<u>IV infusjon<sup>1,2,40</sup></u> : Over minst 30 minutter	<u>Fortynnet løsning<sup>3,8,15</sup></u> : 12 timer i RT 24 timer i KJ	
Konsentrasjon: <b>1 mg/ml</b>					
3 mg/ml inf.væske, inf.bag				<u>Anbrutt infusionsbag<sup>2,15</sup></u> : 12 timer i RT 24 timer i KJ	
Konsentrasjon: <b>3 mg/ml</b>					
<b>Tilleggsopplysninger:</b> *For å unngå feilmedisinering: Ikke heng opp et større volum av legemidlet enn tilsvarende ordinert dose <sup>2</sup> . **Gjelder både nyfødte og eldre barn. Kontakt lege hvis alvorlig diaré (enterokolitt) forekommer <sup>1</sup> . <b>Y-settforlikelige væsker<sup>2,3,8</sup>:</b> NaCl 9 mg/ml, glukose 50-100 mg/ml og blandinger av disse, ev. tilsatt inntil 30 mmol KCl/liter					
<b>Blandekort for barn</b>		<b>Kilder:</b> Se egen referanseliste	<b>Sist endret:</b> 01.11.2019	<b>Versjon:</b> 3.1	

**Figur 2.1** Blandekort for gentamicin tilpasset nyfødte. Hentet fra blandekortliste fra Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn

Ved medisinerings av barn forekommer det mye *off-label* bruk av legemidler (Teigen et al., 2016); bruk av legemidler utenfor godkjent preparatomtale, som dermed vil ha manglende dokumenterte data for optimal dosering og bruk. Dette er hovedsakelig grunnet manglende utvikling, kliniske studier og godkjenning av legemidler tilpasset til barn. Spesielt utsatt er

spedbarn, hvor det er vanskelig å få gjort kliniske studier på en så liten og sårbar populasjon (O'Brien et al., 2019).

For dosering av parenteral ernæring finnes europeiske retningslinjer, *European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (ESPGHAN). Her vil man finne informasjon om daglig behov av mikro- og makronæringsstoffer for barn i ulike aldersgrupper og vektclasser (Mihatsch et al., 2018). Dette gjør at man kan beregne hvilket volum av parenteral ernæring med kjent innhold (SPC) som en pasient skal ha for å dekke sitt næringsbehov.

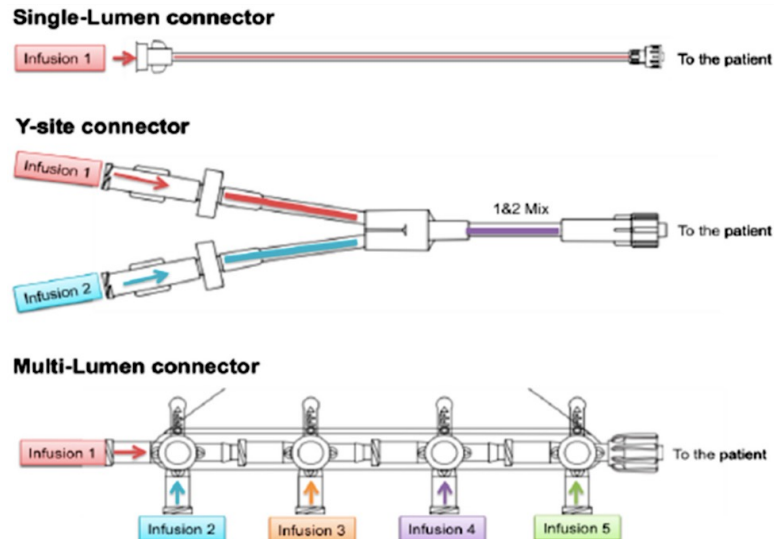
#### **2.1.4 Intravenøs terapi ved nyfødtintensivavdeling**

Spedbarn kan av ulike årsaker måtte innlegges på NICU. Det kan være for tidlig eller for sen fødsel i forhold til termin, lav (< 2500 g) eller høy (> 4000 g) fødselsvekt, hendelser ved fødsel, fødselsdefekter, behov for å observere spedbarnet, infeksjoner, medfødte og/eller ervervede sykdommer (Stanford Children's Health). Ofte er det flere årsaker til innleggelse, som kan føre til behov for å behandle det nyfødte barnet med flere legemidler (polyfarmasi). Det er observert behov for opptil 15-20 legemidler til spedbarn samtidig. Intravenøs administrering kan være nødvendig for de fleste legemidlene på grunn av utfordringer med peroral administrering til spedbarn, blant annet vanskeligheter med å svelge og varierende absorpsjon av legemiddelet (O'Brien et al., 2019).

Mesteparten av legemidlene og næring gis altså intravenøst til nyfødte ved NICU, og samtidig er det begrenset antall tilgangspunkter for intravenøs administrering. Ofte kan det være kun én intravenøs inngang med ett til tre lumen, altså en til tre separate administrasjonsinnganger i samme intravenøse inngang som vist i figur 2.2. Dette kan være utfordrende fordi data på stabilitet, interaksjoner og uforlikelighet mellom legemidler og TPN for den pediatriske populasjonen savnes (O'Brien et al., 2019; Trissel et al., 1999). Ekstrapolering av eksisterende data for den voksne populasjonen anbefales ikke av flere grunner. For det første vil infusjonshastigheter og infusjonsvolum være ulike mellom den voksne og den neonatale populasjonen som får intravenøs behandling – dette kan føre til ulike blandingsforhold mellom to legemidler eller legemiddel og TPN, noe som kan ha betydning for forlikeligheten. En annen grunn er at sammensetningen og pH er ulik i TPN til voksen og spedbarn (Fox et al., 2013; Kalikstad et al., 2010; Watson, 1985). Et eksempel på dette er at aminofyllin-injeksjoner er kompatible med TPN til voksen, men ikke kompatible med TPN til barn (Veltri



& Lee, 1996). Et annet eksempel er furosemid, som ble funnet kompatibel med Olimel N5E (Baxter), en TPN indisert for voksne, men ikke forlikelig med Numeta G16E (Baxter), som er spesielt tilpasset barn opp til 2 år og, blant annet, har en lavere pH verdi (Staven et al., 2017).

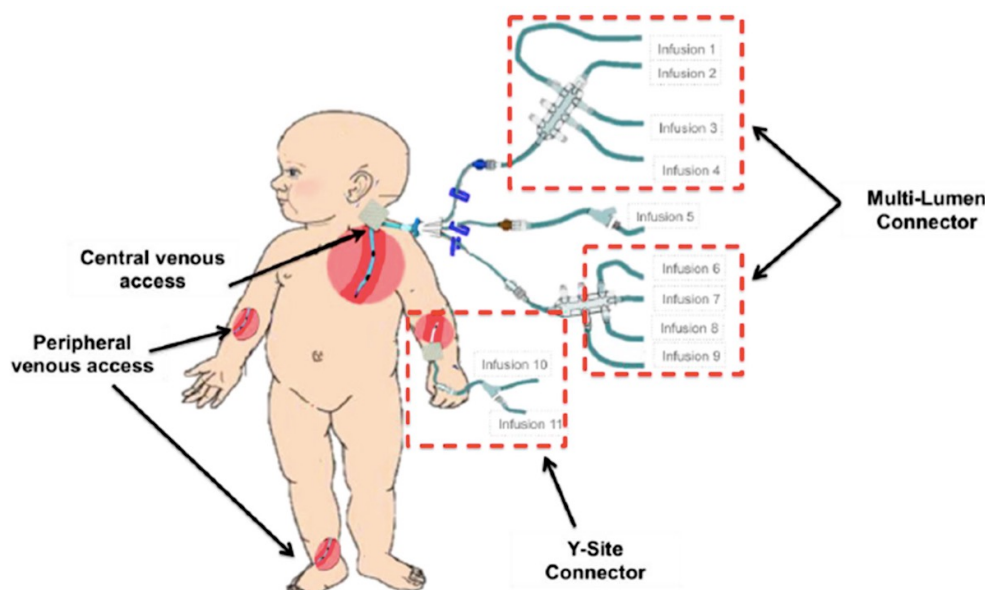


**Figur 2.2** Ulike typer intravenøse tilganger; tilgang med ett lumen og en infusjon, ett lumen og to infusjoner (Y-sett/parallelinfusjon) og multi-lumen connector med flere infusjoner i lumen. Figur fra O'Brien et al. (2019), laget etter "IV Sets and Access Devices Product Catalog", B. Braun Medical Inc. (2017). CC BY 4.0

Venøs tilgang kan, som illustrert i figur 2.3, på nyfødte (og premature) spedbarn legges i (Detaill et al., 2010):

- sentralt innsatt kateter (CVC); varighet noen uker
- navlestreng (UVC); varighet opptil 2 uker etter fødsel
- perifert innsatt sentralt kateter (PICC); varighet i noen uker
- små perifere vener i armer, hender og føtter; varighet i noen timer eller dager

Perifere venekateter kan være vanskelige å legge inn på spedbarn på grunn av tynne blodårer og er derfor mindre brukt. Det er lavere blodstrøm i disse blodårene enn i for eksempel en sentral vene, og et legemiddel fortynnes saktere her enn legemiddel gitt gjennom en sentral vene, noe som kan føre til at noen legemidler må administreres i et CVC. Et sentralt venekateter som UVC eller PICC kan i tillegg til å administrere legemidler brukes til å gi TPN (O'Brien et al., 2019). Dersom legemidler og TPN er forlikele kan de gis i samme lumen i et Y-sett eller *multi-lumen connector*, som illustrert i figur 2.3 (O'Brien et al., 2019). Dette er gunstig når det er få intravenøse tilganger hos nyfødte og prematurt nyfødte.



**Figur 2.3** Eksempler på intravenøs administrasjon gjennom et Y-sett og multi-lumen connenctor, samt oversikt over noen perifere og sentral intravenøs tilgang. Figur fra O'Brien et al. (2019). CC BY 4.0

## 2.2 Forlikelighet

Forlikelig kan defineres som noe som stemmer overens, som ikke avviser, eller som er forenelig (Det Norske Akademis Ordbok). Brukt om parenterale legemidler innebærer forlikelighet at legemidlene kan gis sammen uten at de påvirker hverandre. Uforlikelighet innebærer det motsatte, at det skjer en endring ved sammenblanding og en slik endring er som regel uønsket (Bouchoud et al., 2013). Forlikelighet av legemidler kan deles inn i kjemisk og fysikalsk. Kjemisk forlikelighet vil si at begge legemidler som administreres sammen er tilgjengelige i minst 90 % av dosen som ble gitt, og at det ikke dannes toksiske nedbrytningsprodukter (Kanji et al., 2010). Det kreves ofte avanserte analysemetoder som HPLC for å studere kjemisk forlikelighet. Fysikalsk forlikelighet av legemidler innebærer ingen tegn til utfelling, fargeforandring, gassdannelse og endring i turbiditet. For forlikelighet av legemidler og TPN gjelder samme krav, i tillegg skal emulsjonen være stabil uten øking i dråpestørrelse i lipidemulsjonen (Mühlebach, 2009; Trissel et al., 1999).

Dersom to preparater skal injiseres sammen i et y-sett er det minste kravet at de er fysikalsk forlikelege (Kanji et al., 2010). Legemidler som kun er i kontakt med hverandre kort tid (noen minutter) vil ofte ikke ha nok tid til å reagere med hverandre kjemisk, og det kan dermed holde å se på den fysikalske forlikeligheten når man vurderer om to legemidler kan gis i samme lumen (Kanji et al. 2010). Kjemisk forlikelighet kan også være av interesse, særlig dersom legemidler (og TPN) gis kontinuerlig i parallellinfusjon og har lenger kontakttid i infusjonsslangen.

### 2.2.1 Årsaker til uforlikelighet

De største forlikelighetsutfordringene når det gjelder legemidler og TPN er utfellinger samt destabilisering av emulsjonen i TPN blandinger (Staven et al., 2017). pH kan spille en stor rolle for forlikelighet, da legemidlers løselighet kan endres ved endret pH, noe som kan føre til utfelling (Bouchoud et al., 2013). En mer basisk pH ( $> 7,2$ ) vil kunne føre til utfellinger av tungt løselig kalsium-fosfat fra TPN (Newton & Driscoll, 2008), mens en lavere pH ( $< \sim 5,5$ ) vil kunne destabilisere emulsjonen i TPN ved at frastøtning mellom lipiddråpene reduseres, noe som kan gi koalescens og dråpevekst (Staven et al., 2016). Andre faktorer som kan påvirke forlikeligheten kan være temperatur og lys (Bouchoud et al., 2013), samt type salter som kalsiumsalt og mengde aminosyrer i TPN (Hill et al., 1996). Ulike formuleringer og ulike generiske preparater kan også ha en innvirkning på forlikelighet (Staven et al., 2017).

De vanligste årsakene til utfelling når legemiddel og TPN gis i samme lumen er (Newton, 2013):

- dannelse av tungt løselige kalsium-fosfat salt ( $\text{CaHPO}_4$ )
- dannelse av andre tungt løselige kalsium-salter ved reaksjon mellom kalsium og divalente anioner som for eksempel ceftriaxon-kalsium
- kompleksdannelse
- syre-basereaksjoner (pH-endring) som påvirker løseligheten av en eller flere komponenter
- fortykning med vandig løsning som kan føre til
  - desolvatisering av ikke-ioniserte hydrofobe forbindelser formulert i løselighetsfremmende alkohol-løsning
  - desolubilisering av ikke-ioniserte hydrofobe forbindelser formulert i løselighetsfremmende miceller

Når det gjelder spedbarn er det særlig risiko for uforlikelighet på grunn av lav infusjonshastighet og lang infusjonstid, noe som øker faren for at legemidler reagerer med hverandre (O'Brien et al., 2019). Samtidig er det lavere nivåer av aminosyrer samt økte nivåer av kalsium og fosfat i TPN brukt til barn og spedbarn, noe som kan føre til destabilisering av fettfasen i TPN eller utfelling av kalsium og fosfat (Parikh et al., 2005).

### 2.2.2 Konsekvenser av uforlikelighet

Uforlikelighet ved utfelling er uheldig da det kan føre til akutte reaksjoner på injeksjonssted, granulomer, tette intravenøse tilganger, endret biotilgjengelighet og dermed terapivikt (Bouchoud et al., 2013; Dosegger et al., 2012). Svært alvorlige reaksjoner av utfellinger er også rapportert, blant annet kalsium-fosfat utfellinger, som førte til lungeemboli og fikk fatale følger hos spedbarn (Hill et al., 1996). Spedbarn kan være i særlig risiko for slik emboli da deres minste blodårer, kapillærene, er så små som 4 µm i indre diameter (Parikh et al., 2005). Store fettdråper (over 5 µm), spesielt hvis det er mange av dem, kan også være uheldig selv om dråper er mer formbare enn en fast partikkel eller krystall (Driscoll et al. 2008).

### 2.2.3 Kilder til forlikelighetsinformasjon

For rask tilgang til informasjon om forlikelighet hvor det ikke er behov for å utføre litteratursøk, har flere internasjonale databaser informasjon om parenterale preparaters forlikelighet;

- Micromedex® Solutions har oppslagsverket NeoFax®, som inneholder legemiddelinformasjon tilpasset nyfødte og blant annet inneholder informasjon om forlikelighet med andre legemidler. Denne er ikke lenket til studiene der forlikeligheten er funnet, og heller ikke under hvilke premisser, som for eksempel konsentrasjon av legemiddel og blandingsforhold med den andre parenterale væsken.
- Micromedex® Solutions har også oppslagsverket I.V. Compatibility, som inneholder informasjon om forlikelighet mellom parenterale preparater. Informasjonen på siden viser forlikelighet/uforlikelighet visuelt med grønn/rød sirkel og dersom preparatnavn trykkes fås kort informasjon om studien(e) som er utført, inkludert testvariabler og metoder brukt.
- Handbook on Injectable Drugs (American Society of Health-System Pharmacists), er opprinnelig utgitt som bok av Lawrence A. Trissel i 1997 og videre utgitt i mange utgaver. Inneholder forlikelighetsinformasjon mellom parenterale preparater som er presentert på liknende måte som Micromedex® I.V. Compatibility, med kort informasjon om studien og testvariabler, men bedre synlighet av hvilken konsentrasjon legemidlene er testet i.
- Stabilis® (Vigneron, 2001), en database med informasjon om stoffenes stabilitet, men også kjemisk og fysikalsk forlikelighet fra studier og produsenter. Databasen baserer seg i høy grad på piktogrammer, og klassifiserer forlikelighetsinformasjonen A-D etter studienes *level of evidence*.

Andre forlikelighetskilder finnes også; produsenten selv kan ha testet forlikelighet og kan oppgi dette i SPC, ofte har produsenter av TPN undersøkt noen legemidler som de rapporterer forlikelighet med under visse konsentrasjoner og blandingsforhold (Baxter Medical AB, 2019). Oslo Universitetssykehus (OUS) har laget en forlikelighetstabell (OUS, 2018a), som kan sees i figur 2.4. Denne er utviklet av Farmasøytiske tjenester ved Sykehusapotekene i Oslo og er utarbeidet for voksne. Videre kan Relis ([www.relis.no](http://www.relis.no)) ha svar på tidligere stilte spørsmål om forlikelighet. Ingen av de nevnte kilder har tydelig og omfattende forlikelighetsinformasjon tilpasset nyfødte.

**FORLIKELIGHET I Y-SETT**

Virkestoff

Virkestoff

Acetylcystein acetylcystein

Adrenalin adrenalin tartrat

Albumin humanst serumalbumin

Aminophyllin aminophyllin

Amiodaron amiodarone hydroklorid

Dexmedetomidin dexmedetomidin hydroklorid

Dobutamin dobutamin hydroklorid

Enalapril enalaprilat

Esomeprazol esomeprazol magnesiumhydrat

Fentanyl fentanyl citrat

Fenylefrin fenylefrinhydroklorid

Fosfat monokaliumfosfat

Furosemid furosemid

Glukose 50 mg/ml glukose monohydrat

Glyceroltrinitrat glyceroltrinitrat

Heparin heparin natrium

**HyperHAES**

Insulin aspart insulin regular

Insulin lispro

Isoprenalin isoprenalin sulfat

Kaliumklorid kaliumklorid

Kalsiumklorid kalsiumklorid

Ketamin ketamin

Klonazepam klonazepam

Klonidin klonidin hydroklorid

Labetalol labetalol hydroklorid

Levosimendan levosimendan

Magnesiumsulfat magnesiumsulfat

Mannitol mannitol

Metoprolol metoprolol

Midazolam midazolam hydroklorid

Morfin morfin hydroklorid

NaCl 9 mg/ml natriumklorid

Natriumklorid natriumklorid

Na-nitroprussid natrium nitroprussid

Nimodipin nimodipin

Noradrenalin norepinefrin hydroklorid

Paracetamol paracetamol

Propofol propofol

Remifentanyl remifentanyl hydroklorid

Terbutalin terbutalinsulfat

Thiopental thiopental Natric.

Valproat natrium valproat

Vasopressin vasopressin

**Venofundin**

Verapamil verapamil hydroklorid

Acetylcystein

Adrenalin

Albumin

Aminophyllin

Amiodaron

Dexmedetomidin

Dobutamin

Dopamin

Enalapril

Esomeprazol

Fentanyl

Fenylefrin

Fosfat

Furosemid

Glukose 50mg/ml

Glyceroltrinitrat

Heparin

**HyperHAES**

Insulin aspart

Insulin lispro

Isoprenalin

Kaliumklorid

Kalsiumklorid

Ketamin

Klonazepam

Klonidin

Labetalol

Levosimendan

Magnesiumsulfat

Mannitol

Metoprolol

Midazolam

Morfin

NaCl 9 mg/ml

Natriumklorid

Na-nitroprussid

Nimodipin

Noradrenalin

Paracetamol

Propofol

Remifentanyl

Terbutalin

Thiopental

Valproat

Vasopressin

**Venofundin**

Verapamil

Oslo universitetssykehus

Vedlegg til: Forlikelighet av infusjoner Dok-ID: 26943

Slik bruker du tabellen:

- X = legemidlene er forlikelige
- : Forutsetter at begge legemidlene er blandet i glukose 50 mg/ml
- : Legemiddelet er ikke forlikelig med andre legemidler

Tabellen er basert på følgende kriterier:

- Ikke utførelser eller visuelle endringer i løpet av minst 1 time
- Legemidlene skal være forlikelige i alle konsentrasjoner
- Det skal ikke være mer enn 2 pH enheter i forskjell på legemidlene i enkelte tilfeller hvor pH avviker mer enn 2 pH enheter er det gjort en vurdering basert på forlikelighets- og stabilitetsdata
- Forlikelighet er bare sjekket for kombinasjoner av to preparater i NaCl 9 mg/ml og/eller Glukose 50 mg/ml
- Ved spørsmål om forlikelighet i alle andre infusjonsvæsker, inkludert ernæring, må produsentenes egne data sjekkes eller farmasøyt kontaktes

OBS!

- Ta stilling til om legemidlene kan gis perifer, eller om de må gis sentralt
- Hvordan er legemidlenes farmakologiske forlikelighet?
- Husk jevnlig visuell kontroll av slanger/løp.
- Unntak fra tabellen må ordineres spesielt av lege og dokumenteres.
- Blodprodukter skal **aldri** blandes med legemidler!
- Husk å sjekke hvorvidt infusjonsvæskene er forlikelige med begge legemidlene

Kilder: [www.helsebiblioteket.no](http://www.helsebiblioteket.no), LexiComp, KingGuide 2011 og 2016, [www.medicinescomplete.com](http://www.medicinescomplete.com), Handbook of injectable drugs, 2011 [www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no), SPC, 2011 og 2016, Felleskatalogen 2011, Produktinformasjon fra diverse legemiddelfirmaer, 2011, 2016 og 2017, [helsebiblioteket.no](http://helsebiblioteket.no), [Micromedex](http://micromedex.com), [Drug Interaction](http://Drug Interaction)

Forlikelighetstabell  
Versjon 3

Utarbeidet av: Farmasøytiske Tjenester, Sykehusapotekene Oslo

Oslo, Oslo universitetssykehus HF  
©Oslo, og Legemiddelkomiteen, v/legemiddelhåndteringsutvalget

Dato: 16.1.2018

Nivå: 1  
Side 1 av 1

**Figur 2.4** Forlikelighetstabell, figur fra OUS e-Håndbok om forlikelighet av infusjoner (OUS, 2018a)

Det forekommer tilfeller der barn og spedbarn får legemidler i parallellinfusjon uten at informasjon på forlikelighet finnes, eller at legemidlene er uforlikelige. En omfattende studie av Gaetani et al. (2017) så retrospektivt på forlikelighet av over 3,5 millioner intravenøse administrasjoner av legemidler ved en barneintensivavdeling. Gaetani et al. så ikke på det som faktisk ble gitt i parallellinfusjon, men på legemidlene pasienten hadde som potensielt kunne gis i samme lumen. Funn viste at 3 % av legemidler som potensielt kunne gis i parallellinfusjon var uforlikelige, mens 9 % hadde uvisse forlikelighet. Prosentandelene var betydelig

høyere om man i tillegg ser på kombinasjoner injeksjon-injeksjon og infusjon-injeksjon – 21 % manglet informasjon om forlikelighet. Dette gjelder legemiddel-legemiddel, og det kan tenkes at graden av uforlikelighet og mangel på informasjon om forlikelighet er enda større med tanke på at barn på intensivavdeling ofte får, blant annet, TPN i tillegg (Gaetani et al., 2017). Dette viser at det klart er behov for mer informasjon rundt forlikelighet, og er et viktig område å forske på for å øke datagrunnlaget som kan brukes i klinikken.

#### **2.2.4 Hvem håndterer forlikelighetsproblemer på klinikken?**

Det er ikke spesifisert fra lovverk eller nasjonale veiledere hvem som skal ha ansvar for at legemidler som gis i samme lumen er forlikele. Institusjoner, som OUS, kan ha egne prosedyrer på dette. Som man kan se fra OUS eHåndbok med interne prosedyrer er det ikke definert hvem som skal tilberede parenterale legemidler, men den som tilbereder legemiddel skal ”kontrollere at legemidlet er forlikele med fortynningsvæsken som benyttes og eventuelt andre legemidler som skal gå i samme infusjonsløp” (OUS, 2018b). I følge denne prosedyren gjøres dette ved å

- Bruke tabellen i figur 2.4, hvor tilhørende dokument definerer at sykepleiere og leger har ansvar for at legemidler i tabellen som gis i samme lumen er forlikele (OUS 2018a)
- Undersøke SPC til det aktuelle legemiddelet
- Ta kontakt med Sykehusapotekene Oslo, hvor farmasøyter kan bistå med kompetanse på legemiddelhåndtering inkludert tilbereding (OUS, 2017)

Ut ifra dokumentene til OUS er det dermed ikke klart hvem som i størst grad har ansvar når problemer knyttet til forlikelighet oppstår. Likevel kan det tenkes at sykepleiere er den helsepersonellgruppen som arbeider med pasientrettet forlikelighet i størst grad; det er sykepleiere som har et ansvar for å administrere legemiddel (OUS, 2017) og må forsikre seg om at det blir gitt til pasienten på riktig måte i henhold til forskrift om legemiddelhåndtering §7 (2008).

Fra litteraturen kan en se at mange studier som ser på feil ved, eller kunnskap rundt legemiddeltilbereding og –administrering av intravenøse legemidler innhenter informasjon fra hovedsakelig sykepleiere (Cousins et al., 2005; Shamsuddin & Shafie, 2012). Matthew (2007) nevner at på sykehusavdelinger i de fleste land i Europa er det sykepleiere som hovedsakelig tilbereder og administrerer intravenøse legemidler. Studier har også funnet manglende

forlikelighetskunnskap hos sykepleiere, blant annet på barneintensiv avdeling (Neininger et al., 2019). Det savnes mer litteratur om hvordan sykepleiere opplever å jobbe med forlikelighet og hvilke hindringer og utfordringer de har i sitt arbeid, spesielt hos pasientpopulasjoner som barn og nyfødte.

### **2.3 Forlikelighetstesting av legemidler og TPN**

Utfellinger vil ikke alltid være synlige, enten fordi menneskeøyet ikke kan oppdage små partikler under 40-50  $\mu\text{m}$  (Staven et al., 2015), eller fordi utfellinger kan skjules i væsken de er i, som for eksempel utfellinger i hvit fettemulsjon (Newton, 2013). Visuelle observasjoner vil heller ikke kunne si noe om stabiliteten av emulsjonen. Derfor er det viktig å ha på plass et testpanel med flere analysemetoder for undersøkelse av visuelle og sub-visuelle partikler samt destabilisering av emulsjon som bygger på mer enn visuelle observasjoner.

I litteraturen finnes forlikelighetsstudier med TPN, hovedsakelig på blandinger tilpasset voksne pasienter. De tidligste studiene bl.a. fra Trissel et al. (1999; 1997) baserte seg hovedsakelig på visuelle observasjoner, men etter hvert er det tatt i bruk en mengde forskjellige metoder. Ulike forskere baserer seg på forskjellige metoder for å vurdere forlikelighet, og det finnes derfor ingen allment akseptert standard. I denne studien er det brukt et testpanel av validerte metoder for testing av TPN og intravenøse legemidler gitt parallelt i Y-sett, som er foreslått og validert av Staven med flere (2016). De enkelte metodene er også brukt av andre for forlikelighetstesting, spesielt visuell inspeksjon inkludert Tyndall-metoden. Ettersom alle kjente metoder har svakheter og begrensninger legger Stavens testprogram vekt på at man ikke kan basere en forlikelighetsvurdering på enkeltmetoder, men man må se resultater fra flere metoder i sammenheng for å kunne gjøre en robust evaluering.

#### **2.3.1 Testing for potensiell utfelling**

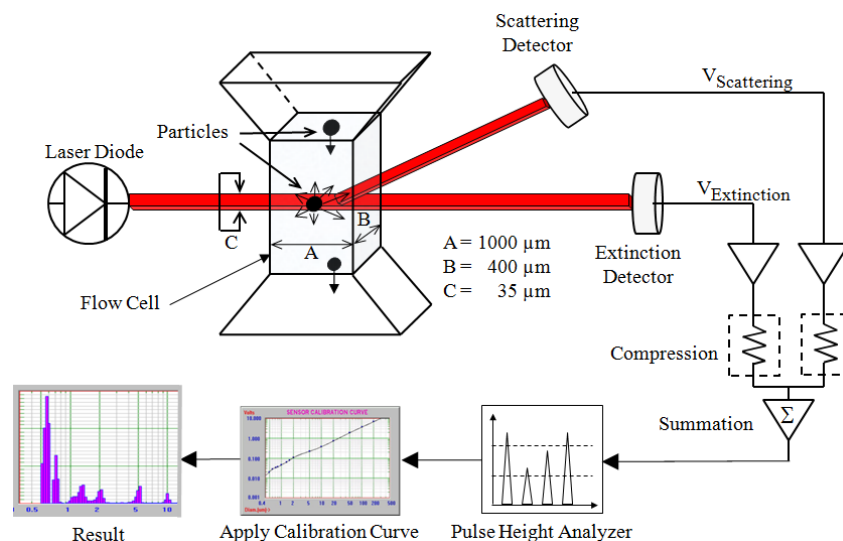
Den europeiske farmakopé (Ph.Eur.) setter krav til antall visuelle og sub-visuelle partikler per ml infusjon med tanke på tilstedeværelse av uønskede partikler i et preparat (Ph.Eur. 2.9.19; Ph.Eur. 2.9.20). Kravene til sub-visuelle partikler er ulike for parenterale væsker med lavt volum ( $\leq 100$  ml) og stort volum ( $> 100$  ml);

- Parenterale væsker med stort volum skal ikke inneholde mer enn 25 partikler/ml  $\geq 10$   $\mu\text{m}$  og ikke mer enn 3 partikler/ml  $\geq 25$   $\mu\text{m}$ .
- Parenterale væsker med lavt volum skal ikke inneholde mer enn 6000 partikler/enhet  $\geq 10$   $\mu\text{m}$  og ikke mer enn 600 partikler/enhet  $\geq 25$   $\mu\text{m}$ .

For sub-visuelle partikler anbefaler farmakopeen partikkeltelling ved lysblokkade og/eller mikroskopi som metoder for telling av partikler  $\geq 10 \mu\text{m}$  og  $\geq 25 \mu\text{m}$  (Ph.Eur. 2.9.19). Ph.Eur. setter også krav til at ingen synlige (visuelle) partikler skal være til stede i parenterale væsker under visuell observasjon mot lys og mørk bakgrunn (Ph.Eur. 2.9.20).

### 2.3.1.1 Partikkeltelling ved lysblokkade

Lysblokkade er en optisk metode for telling av partikler enkeltvis. Ved denne metoden vil partikler passere et sensor-område belyst med laserstråle én etter én. Dersom det er store partikler som passerer vil det skje en midlertidig blokkering av lys, mens små partikler vil føre til en spredning av lyset. Disse passeringene skaper ulike signaler som tilsvarer ulike partikkelstørrelser, som sammenliknes med en kjent kalibreringskurve for å gi partikkelstørrelse og -antall. Figur 2.5 gir en skjematisk illustrasjon av partikkeltelling ved lysblokkade. Metoden kan bestemme partikler fra  $0,5 \mu\text{m}$  og oppover til flere hundre  $\mu\text{m}$ .



**Figur 2.5** Visuell fremstilling av partikkeltelling ved lysblokkade som optisk metode for enkeltvis telling av partikler. Små og store partikler som flyter forbi området med laser vil hhv. spre eller blokkere lyset som registreres i detektor. Signalet sammenliknes med kjent kalibreringskurve. Fra Particulate Sensors Ltd (<https://particulatesensors.com/single-particle-optical-sizing/>), CC BY-SA 4.0

Denne metoden kan gi raske, tellbare svar (Staven et al., 2015). Likevel er det fare for uriktige svar med partikkeltelling ved lysblokkade, da feilmarginen for telling av svært små partikler (partikler mindre enn  $2 \mu\text{m}$ ) er stor (Narhi et al., 2009). Dersom løsningen ikke er tilstrekkelig fortynnet kan metoden gi feilaktige svar ved at mange små partikler nær hverandre kan telles som én stor partikkel. Metoden skiller dessuten ikke mellom type partikler. Andre feilkilder kan være at små bobler registreres som partikler (Narhi et al., 2009), og at partikler adherert til overflaten av beholderen ikke detekteres. Store partikler i



lavt antall kan i noen tilfeller ikke detekteres med denne metoden (Barber T.A., referert i Staven et al. 2016). I andre tilfeller er det rapportert om at det telles et høyt antall små partikler med denne metoden, uten at det gir utslag på tester med turbidimetri eller Tyndall-effekt (Staven et al., 2016).

### **2.3.1.2 Turbiditetsmåling med turbidimeter**

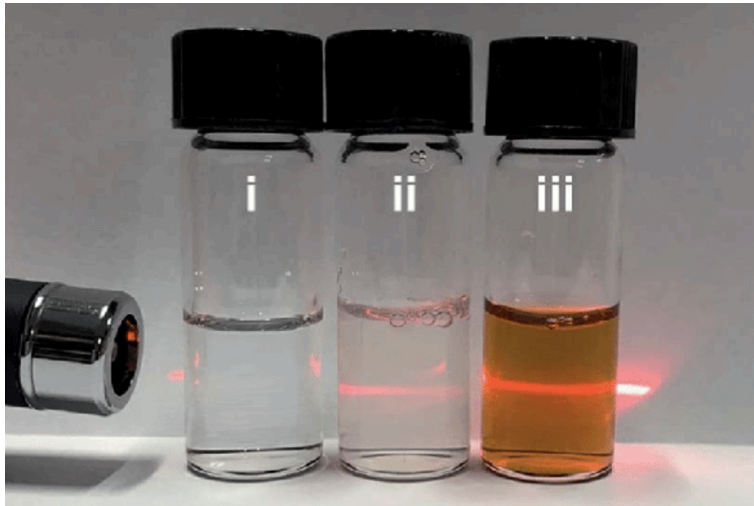
Turbiditetsmåling måler spredning av lys når en stråle sendes gjennom prøven. Spredningen kommer av at lyset interagerer med partiklene i prøven. En sammenlikning av forskjell i *Formazine Nephelometric Units* (FNU) mellom kontrollprøver (legemiddel, TPN) og blanding av legemiddel og TPN kan foretas for å få en indikasjon på om det er dannet et utfelling (Staven et al., 2016). Generelt er en forskjell på  $< 0,5$  FNU akseptabel (Trissel & Bready, 1992), mens Staven et al. (2016) foreslår en strengere grense med endring i turbiditet  $> 0,2-0,3$  FNU som en indikasjon på uforlikelighet. Dette er en metode som også kan være gunstig å bruke dersom legemidlene har en iboende turbiditet (Fox et al., 2013).

### **2.3.1.3 pH måling**

De fleste legemidler er svake syrer eller baser. En større forandring i pH ved sammenblanding (sammenliknet med kontroller) kan være en indikator på en endring som kan medføre en utfelling, gitt at legemidlet endres til en dårligere løselig form, for eksempel fra lettløselig saltform til en tungtløselig base. pH måling samt en teoretisk vurdering på hva som kan skje dersom pH forandres er et godt hjelpemiddel for å forutse utfellinger av legemiddel.

### **2.3.1.4 Visuell inspeksjon, inkludert gjennomlysing med Tyndall-lyskilde**

Visuell inspeksjon var som nevnt mye utbredt i tidligere forlikelighetsstudier, og ofte som eneste metode (Trissel et al., 1999; Veltri & Lee, 1996). Metoden brukes i dag også, men ofte i tillegg til andre metoder for sub-visuell detektering av uforlikelighet. Med det blotte øyet kan man se etter forandringer i prøver, som for eksempel endring i farge eller dannelse av partikler. Som nevnt tidligere kan partikler ned til  $40 \mu\text{m}$  detekteres med det blotte øyet (Staven et al., 2015). For å kunne detektere små partikler ned til  $5 \mu\text{m}$  (Staven et al., 2015), kan man bruke en Tyndall lyskilde i et mørkt rom mot svart bakgrunn. En Tyndall lyskilde kan være en laserpenn eller annen fokusert lyskilde. Dersom små partikler er til stede i prøven vil lyset spres og man vil se en sammenhengende stråle fra lyskilden i prøven eller blakking dersom det er et stort antall partikler – man får en ”Tyndall-effekt” som illustrert i figur 2.6.



**Figur 2.6** Tyndall-effekt vist i prøve til høyre (iii) ved lysspredning (sett som lys fra laser gjennom prøve). Lett Tyndall-effekt sees også i midterste (ii) prøve. Figur hentet fra (Li et al., 2019), CC BY 3.0

### 2.3.2 Testing for potensiell destabilisering av TPN

De forente staters farmakopé (USP) setter krav til rene lipidemulsjoner til parenteralt bruk; gjennomsnittlig dråpestørrelse skal ikke overstige 500 nm, målt med dynamisk lysspredning eller laserdiffraksjon. Videre skal ikke den samlede volum-vekt prosentandelen av dråper med diameter over 5  $\mu\text{m}$  (PFAT5) overstige 0,05 %, målt ved lysblokkade (USP, <729>). Selv om det her er snakk om rene lipidemulsjoner og ikke komplekse ernæringsblandinger som bl.a. inneholder elektrolytter, foreslår forskere å bruke denne monografien som et utgangspunkt også for TPN (Driscoll et al., 2001).

#### 2.3.2.1 Gjennomsnittlig dråpestørrelse ved dynamisk lysspredning

Gjennomsnittlig dråpestørrelse (MDD) i emulsjonen kan estimeres ved dynamisk lysspredning. Dette er en metode som benytter partiklens uregelmessige bevegelser etter sammenstøt med molekyler – Brownske bevegelser – som er relatert til partikkelstørrelsen. Partiklene bestråles og lyset spres ulikt avhengig av partiklens størrelse og Brownske bevegelse – denne fluktueringen av lys over tid brukes så til å estimere en hydrodynamisk diameter av partiklene. Denne metoden er egnet for dråper av størrelse i nanometer-området, og USP-kravet om at gjennomsnittlig dråpestørrelse for parenterale lipidemulsjoner ikke skal overstige 500 nm benyttes også for TPN. Metoden er mest nøyaktig opp til 1  $\mu\text{m}$ . I forlikelighetsstudier vil dråper over 1  $\mu\text{m}$  være i størrelsesordenen man er interessert i å få informasjon om, da det er de store dråpene (> 5  $\mu\text{m}$ ) som kan utgjøre fare for emboli (Staven et al., 2016). DLS er dessuten en ensemble teknikk og er mindre egnet til å si noe om endringer i en bestemt fraksjon, for eksempel store dråper, da det må en betydelig endring i dråpestørrelse til for at gjennomsnittet endres vesentlig. MDD er derfor en parameter som

ikke er tilstrekkelig sensitiv overfor tidlig tegn på destabilisering av emulsjonen, og bør ikke brukes alene (Staven et al. 2016).

For å vurdere spredningen i dråpestørrelse, kan man se på polydispersitetsindeks (PDI). Denne er en verdi mellom 0 og 1, hvor en høy verdi kjennetegner en bred størrelsesfordeling. En bred størrelsesfordeling kan være en indikasjon på en destabilisert emulsjon, spesielt ved sammenlikning med kontroll hvor denne har en smalere fordeling.

### ***2.3.2.2 Dråpetelling ved lysblokkade og estimering av PFAT5***

På samme måte som partikkeltelling ved lysblokkade kan også dråpetelling gjennomføres, for å undersøke eventuelle forskjeller i mengden av store dråper i fettemulsjon som resultat av uforlikelighet. Emulsjonen må fortynnes for å sikre at dråpene telles enkeltvis. Dråpene telles og størrelsebestemmes, og man er spesielt interessert i samlet prosentuell mengde lipiddråper med en diameter større enn 5  $\mu\text{m}$  (PFAT5). Som nevnt setter USP krav om PFAT5  $\leq 0,05$  % i rene lipidemulsjoner, noe TPN ikke er. PFAT5 ble introdusert som et mål på stabiliteten av en formulering, men etter hvert ble dette en interessant parameter også for vurdering av stabilitet i forbindelse med forlikelighet (Bochoud et al., 2013; Driscoll et al. 2001; Nilsson et al., 2019; Staven et al. 2016). For komplekse blandinger som TPN foreslår Driscoll et al. (2001) en grenseverdi på PFAT5 på  $\leq 0,40$  %, hvor utvikling av fase-separasjon er sannsynlig over denne verdien. En ulempe i et system med mange elektrolytter, som TPN, er at dråpene kan flokkulere uten at det nødvendigvis vil medføre koalesens. Måling av et flokkulat vil derfor kunne gi høye PFAT5 verdier uten at det er fare for stabiliteten av systemet, altså en falsk positiv måling, siden metoden ikke kan skille mellom et flokkulat og en stor dråpe (Staven, 2016)

### ***2.3.2.3 Måling av zeta-potensial ved Doppler mikro-elektroforese***

Ved måling av zeta-potensialet fortynnes emulsjonen og utsettes for et elektrisk felt med motsatt ladede poler, og de ladede dråpene vil bevege seg mot disse. Feltet er lyst opp, og ettersom dråpene beveger seg vil det dannes en endring i lyssprednings-frekvens ("Doppler shift"). Dette brukes til å bestemme hastigheten på dråpenes bevegelse og muliggjør beregning av zeta-potensial. De fleste TPN blandinger vil på grunn av negativt ladede fosfolipider ved nøytral pH ha et negativt zetapotensial på mellom -30 og -50 mV. Et zetapotensial nær 0 mV eller en kraftig endring i zetapotensialet etter sammenblanding sammenliknet med ikke-blandet kontroll, indikerer ustabil emulsjon. Ettersom forlikelighets-prøvene må fortynnes før måling av zetapotensial, vil man ikke kunne måle det «riktige» zeta-

potensialet i legemiddel + TPN prøven, men må heller kunne se på relative forskjeller med og uten legemiddel. Det er dessuten observert at prøver av samme produkt, men fra ulike batcher kan vise forskjellig zetapotensial, noe som vanskeliggjør sammenlikning av absolutte verdier. Metoden bør i forlikelighetssammenheng kun brukes til som støtte for å se på trender som resultat av sammenblanding (Staven et al., 2016).

#### **2.3.2.4 pH måling av emulsjoner**

En større forandring i pH i blandinger med lipidemulsjon kan være en indikator på destabilisering av emulsjon, spesielt kan en relatere lavere pH til en destabilisering av emulsjonen og en høyere PFAT5 verdi (Staven et al., 2016). En lavere pH (< 5,5) gir en redusert andel ioniserte fosfolipider og dråpene som er stabilisert av fosfolipider, vil da i mindre grad kunne frastøter hverandre og har mulighet til å reagere med hverandre og koalesere (Washington, 1990).

### **2.4 Legemidler og TPN brukt på NICU med mangelfull forlikelighetsinformasjon**

#### **2.4.1 Numeta G13E**

Numeta G13E er den kommersielt tilgjengelige TPN blandingen som brukes i størst grad på nyfødtintensivavdeling ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet. Produktet brukes i ulike varianter: med og uten fett inklusive vitaminer og med forskjellig mengde tilsetninger. Til Numeta G13E tilsettes vitaminer og sporstoffer i to ulike regimer kalt ”start” og ”vekst”, se tabell 2.1. ”Start” inneholder ikke ekstra tilsatt fosfat og kalsium utover det som allerede finnes i Numeta G13E, i motsetning til ”vekst” hvor dette er tilsatt (Personlig kommunikasjon i e-post. Hjorth-Johansen, E., 29.09.19). Det finnes svært begrenset med forlikelighetsstudier med Numeta G13E. Utover enkelte studier fra produsenten Baxter (Baxter Medical AB, 2019), er det kun kjent fra et masterprosjekt fra ComNICU/ComPICU (Østerberg, 2018).

**Tabell 2.1** Oversikt over tilsetninger til Numeta G13E på nyfødtintensivavdeling, Rikshospitalet.  
(Personlig kommunikasjon i e-post. Hjorth-Johansen, E., 29.09.19)

Innhold i standard	1. START	2. VEKST	3. START uten fett	4. VEKST uten fett
<b>Numeta G13E</b>	300 ml	300 ml	240 ml	240 ml
<b>Soluvit</b> <i>Vannløselige vitaminer</i>	4,0 ml	4,0 ml		
<b>Vitalipid Infant</b> <i>Fettløselige vitaminer</i>	10,0 ml	10,0 ml		
<b>Peditrace</b> <i>Sporstoffer</i>	4,0 ml	4,0 ml	4,0 ml	4,0 ml
<b>Glycophos</b> <i>Organisk fosfat</i>		2,4 ml		2,4 ml
<b>Ca Gluconat</b> <i>Organisk kalsium</i>		8,0 ml		8,0 ml
<b>Totalt volum</b>	318,0 ml	328,4 ml	244,0 ml	254,4 ml

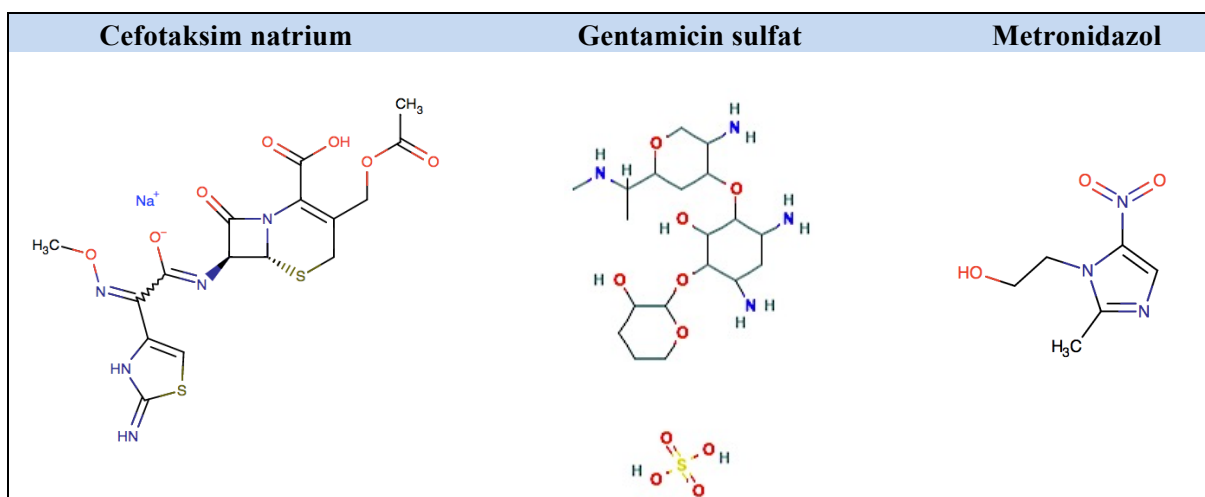
#### 2.4.2 Utvalg av legemidler til studien

Tre nylige publiserte studier av forlikelighet tok for seg legemidler med manglende forlikelighetsdata som ofte er brukt på nyfødtintensivavdeling. Basert på disse studiene kan man se at antiinfektive legemidler er blant legemiddelgrupper som ofte brukes på NICU, men hvor man har begrenset forlikelighetsdata med parenteral næring (Fox et al., 2013; Kalikstad et al., 2010; Staven et al., 2017).

Legemidlene som ble testet i denne oppgaven ble valgt på bakgrunn av;

- lang infusjonstid (> 15 minutter)
- hyppig bruk i nyfødtintensivavdeling
- begrenset eller manglende informasjon om forlikelighet med Numeta G13E i de styrker/ infusjonshastigheter som brukes på nyfødtintensivavdeling
- skriftlig og/eller muntlig ønske om informasjon fra nyfødtintensivavdeling ved Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet

Dette resulterte i at 3 antimikrobielle legemidler ble valgt; cefotaksim, gentamicin og metronidazol. Informasjon om stoffenes kjemiske struktur, fysikalsk-kjemiske egenskaper og tidligere forlikelighetsstudier med TPN er oppsummert i figur 2.7 og tabell 2.2.



**Figur 2.7** Kjemisk struktur av legemidlene testet i oppgaven. Strukturert hentet fra DrugBank (<https://www.drugbank.ca/>) og PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

Ingen studier, verken uavhengige eller firma-drevet, har tatt for seg forlikelighet mellom cefotaksim, gentamicin og metronidazol og Numeta G13E i flere blandingsforhold. Bortsett fra egne forlikelighetstester fra Baxter (Baxter Medical AB, 2019) i ett blandingsforhold har det ikke blitt testet for forlikelighet med Numeta G13E og de tre legemidlene. Alle tre legemidler har blitt testet for forlikelighet med annen parenteral ernæring i flere studier, både for næring med og uten lipider (tabell 2.2). Kun Veltri & Lee (1997) og Staven (2016) brukte løsninger tilpasset spedbarn; Veltri & Lee tillaget en egen løsning mens Staven brukte en kommersiell TPN tilpasset nyfødte ved termin opp til barn under 2 år. Alle tre legemidler har blitt funnet fysikalsk forlikeleg med de parenterale næringer de er testet med.

**Tabell 2.2** Sammendrag av fysikalsk-kjemiske egenskaper og tidligere forlikelighetsdata med TPN.

Legemiddel	pH <sup>a</sup>	pKa	Løselighet i vann (mg/ml) <sup>d</sup>	Y-sett forlikelighet med TPN		Referanse for fysikalsk forlikelighetsdata
				2-i-1	3-i-1	
Cefotaksim natrium	5-7,5	HA: 15,44 <sup>b</sup> HB <sup>+</sup> : 3,09 <sup>b</sup>	100-1000	F <sup>2, 3, 4, 5</sup>	F <sup>1, 12</sup>	1. Trissel et al. (1999) 2. Watson (1985) 3. Gilbar & Groves (1994) 4. Veltri & Lee (1996)
Gentamicin sulfat	4-4,5	HB <sup>+</sup> : 8,2 <sup>c</sup>	100-1000	F <sup>2, 3, 4, 5, 8, 9</sup>	F <sup>1, 6, 7, 12</sup>	5. Trissel et al. (1997) 6. Baptista & Lawrence (1985) 7. Bullock et al. (1989) 8. Kamen et al., (1985)
Metronidazol	4,4-7	HA: 3,42 <sup>b</sup> HB <sup>+</sup> : 6,84 <sup>b</sup>	1-10	F <sup>3, 4, 5, 11, 12</sup>	F <sup>1, 10, 11, 12</sup>	9. Schilling (1988) 10. Staven (2016) 11. Bouchoud et al. (2013) 12. Baxter Medical AB (2019)

F = forlikelig, U = uforlikelig

a: Handbook on Injectable Drugs; b: ChemAxon, beregnet verdi (<https://chemaxon.com/>); c: Newton & Kluza (1978); d: Ph.Eur.

#### **2.4.2.1 Cefotaksim**

Cefotaksim natrium er tidligere testet for forlikelighet i konsentrasjonen 20 mg/ml (Trissel et al. 1999) med 9 ulike TPN beregnet for voksne, og resultatet viste forlikelighet. Testene var utført med like mengder legemiddel og TPN, altså i et blandingsforhold 1+1. Metode brukt er visuell inspeksjon (visuelle endringer og Tyndall-effekt), der fettfasen ble fjernet etter sentrifugering og emulsjonsstabilitet ikke ble vurdert. Produsenten Baxter rapporterer forlikelighet fra egne studier mellom cefotaksim + Numeta G13E med lipider i parallellinfusjon (Y-sett infusjon), i et 2+1 blandingsforhold og legemiddelkonsentrasjon på 54 mg/ml (Baxter Medical AB, 2019).

Når det gjelder lipidfrie parenterale næringer er cefotaksim testet i 1+1 blandingsforhold med egne tillagede parenterale løsninger. Cefotaksim er testet i konsentrasjonene 20 mg/ml (Trissel et al., 1997), 60 mg/ml (Veltri & Lee, 1996) og 300 mg/ml (Watson 1985), alle studiene basert på visuell inspeksjon.

#### **2.4.2.2 Gentamicin**

Baxter angir forlikelighet mellom gentamicin + Numeta G13E med lipider i parallellinfusjon, i et 2+1 blandingsforhold og legemiddelkonsentrasjon på 1,44 mg/ml (Baxter Medical AB, 2019). Bullock et al. (1989) undersøkte emulsjonsstabilitet med mikroskopi og målte pH på gentamicin 40 mg/ml i 1:1 blanding med 8 ulike TPN umiddelbart og 6 timer etter sammenblanding, og ble funnet forlikelig med alle TPN.

Trissel et al. (1999) rapporterer forlikelighet mellom gentamicin i konsentrasjonen 5 mg/ml og de samme 9 ulike TPN som cefotaksim, alle i blandingsforhold 1+1. Samme metode er brukt som nevnt for cefotaksim, visuell inspeksjon etter sentrifugering og fjerning av fettfase.

Ulike lipidfrie parenterale næringsløsninger er testet for forlikelighet med gentamicin i et 1+1 blandingsforhold. I studiene er egne tillagede parenterale løsninger testet med gentamicin i konsentrasjon 5 mg/ml (Schilling, 1988; Trissel et al., 1997), 10 mg/ml (Veltri & Lee, 1996; Watson, 1985), 20 mg/ml (Kamen et al., 1985) og 40 mg/ml (Watson 1985) igjen alle studier basert på visuell inspeksjon.

#### **2.4.2.3 Metronidazol**

Metronidazol er også med i testsettet til Trissel et al. (1999) og funnet forlikelig ved visuell inspeksjon, i konsentrasjonen 5 mg/ml, 1+1 blandingsforhold med 9 ulike TPN for voksne.

Baxter rapporterer forlikelighet fra egne studier mellom metronidazol + Numeta G13E, med og uten lipider i parallellinfusjon og legemiddelkonsentrasjon på henholdsvis 2,16 og 2,7 mg/ml, begge i blandingsforhold 5+1 (Baxter Medical AB, 2019).

Når det gjelder lipidfrie parenterale næringer er metronidazol testet i 1+1 blandingsforhold med egen tillaget parenteral løsning i konsentrasjonen 5 mg/ml (Trissel et al. 1997; Veltri & Lee, 1996), med visuell inspeksjon.

Bouchoud et al. (2013) og Staven (2016) rapporterer begge forlikelighet for metronidazol 5 mg/ml med både lipidfrie og lipidholdige parenterale næringer tilpasset barn. Testmetodene er både visuell inspeksjon, men også sub-visuelle metoder for telling av antall partikler i lipidfrie løsninger og størrelser av dråper i emulsjon. Bouchoud et al. (2013) testet en kommersiell TPN-løsning som kan brukes til barn eldre enn 2 år. Staven (2016) testet forlikelighet med flere parenterale ernæringer og flere blandingsforhold, blant annet Numeta G16E, en TPN beregnet for spedbarn født ved termin og i høyere grad sammenliknbar med Numeta G13E med tanke på sammensetning enn TPN beregnet til voksne.

### **2.4.3 Blandingsforhold**

Alle studiene på forlikelighet referert til i tabell 2.2 forsøker å simulere blandingen i en infusjonsslange som er et dynamisk system, hvor legemiddel og TPN pumpes med gitte infusjonshastigheter. De fleste studiene simulerer dette på en statisk måte ved å blande et volum legemiddel og et volum TPN i et rør og analyserer innholdet. Dette er en metode som ikke tar hensyn til parametere som blant annet væskedynamikk og flyt, hastigheter og kontaktflate. Faktorer som kan tenkes å ha betydning for hvordan de to komponentene virker på hverandre i infusjonsslangen.

De fleste studier dessuten er basert på 1+1 blandingsforhold. Dette betyr at de to væskene blandes i høyest mulig konsentrasjon i forhold til hverandre. En slik tilnærming sier ikke noe om hva som skjer dersom den ene væsken er i betydelig større mengde enn den andre. En sterk fortykning av den ene væsken med den andre kan fremprovosere endringer som ikke oppdages i 1+1 blanding. For eksempel vil pH kunne endres mer i et mer ekstremt blandingsforhold, og føre til en utfelling av et dårlig løselig legemiddel eller tungt løselig salt kalsium-fosfat. Derfor har Staven et al. (2016) foreslått et testregime som i tillegg til 1+1 også tester et blandingsforhold der legemiddel > TPN og et der Legemiddel < TPN.



### 3 Eksperimentelle materialer og metoder

#### 3.1 Materialer

##### 3.1.1 Legemidler og fortynningsmedier

Tabell 3.1 gir en oversikt over legemidlene brukt i denne studien, inkludert sammensetning av de enkelte produktene.

*Tabell 3.1* Oversikt over virkestoff og hjelpestoffer for legemidlene. Hentet fra legemidlenes preparatomtaler (SPC) (B.Braun, 2018, 2019; Vilerton Invest SA, 2017)

Legemiddel	Styrke (mg/ml)	Produsent, land	Batch-nummer	Virkestoff	Hjelpestoffer
Cefotaxim	-*	Villerton, Luxembourg	GNC2039	Cefotaksim-natrium	Ingen
Gentamicin	3	B. Braun, Tyskland	1930640700	Gentamicin-sulfat	Natriumklorid (0,15 mmol/mL) Dinatriumedetat Vann til injeksjonsvæsker
Metronidazole	5	B. Braun, Tyskland	192228131	Metronidazol	Natriumklorid Dinatriumfosfatdodekahydrat Sitronsyremonohydrat Vann til injeksjonsvæsker

\* 2 g pulver til injeksjon/infusjon

Til fortykning av Cefotaxim Villerton ble Glukose 50 mg/ml fra B. Braun (Tyskland) brukt, alle enheter fra samme batchnummer 17838131.

##### 3.1.2 Total parenteral ernæring og tilsetninger

Oversikt over produsent og batchnummer for Numeta G13E og tilsetninger vises i tabell 3.2. Alle komponenter av Numeta G13E og komponenter i tilsetninger til Numeta G13E vises henholdsvis i tabell 3.3 og 3.4.

*Tabell 3.2* TPN og tilsetninger

Navn	Produsent	Land	Batchnummer
Numeta G13E	Baxter	Illinois, USA	19D10N40
Calciumgluconat	B. Braun	Tyskland	18401014
Glycophos	Fresenius Kabi	Tyskland	12MIL21
Peditrace	Fresenius Kabi	Tyskland	12MHL24
Soluvit	Fresenius Kabi	Tyskland	10NF9206
Vitalipid Infant	Fresenius Kabi	Tyskland	10NE7905

**Tabell 3.3** Oversikt over sammensetningen av Numeta G13E. Hentet fra SPC (Baxter, 2016a)

Sammensetning		
	Aktivert tokammerpose	Aktivert trekammerpose
Per volumenhet (ml)	240	300
<b>Nitrogen (g)</b>	1,4	1,4
<b>Aminosyrer (g)</b>	9,4	9,4
<i>Alanin (g)</i>	0,75	0,75
<i>Arginin (g)</i>	0,78	0,78
<i>Aspartinsyre (g)</i>	0,56	0,56
<i>Cystein (g)</i>	0,18	0,18
<i>Glutaminsyre (g)</i>	0,93	0,93
<i>Glycin (g)</i>	0,37	0,37
<i>Histidin (g)</i>	0,35	0,35
<i>Isoleucin (g)</i>	0,62	0,62
<i>Leucin (g)</i>	0,93	0,93
<i>Lysinmonohydrat (g)</i>	1,15	1,15
<i>Metionin (g)</i>	0,22	0,22
<i>Ornitinhydroklorid (g)</i>	0,30	0,30
<i>Fenylalanin (g)</i>	0,39	0,39
<i>Prolin (g)</i>	0,28	0,28
<i>Serin (g)</i>	0,37	0,37
<i>Taurin (g)</i>	0,06	0,06
<i>Treonin (g)</i>	0,35	0,35
<i>Tryptofan (g)</i>	0,19	0,19
<i>Tyrosin (g)</i>	0,07	0,07
<i>Valin (g)</i>	0,71	0,71
<b>Glukose (g)</b> (som gluksemonohydrat)	40,0	40,0
<b>Lipider (g)</b>	0	7,5
<i>Renset olivenolje</i>	-	80%
<i>Renset soyaolje</i>	-	20%
<b>Elektrolytter</b>		
Natrium (mmol)	6,4	6,6
Kalium (mmol)	6,2	6,2
Magnesium (mmol)	0,47	0,47
Kalsium (mmol)	3,8	3,8
Fosfat (mmol)	3,2	3,8
Acetat (mmol)	7,2	7,2
Malat (mmol)	3,2	3,2
Klorid (mmol)	9,3	9,3
pH (ca.)	5,5	5,5
Osmolaritet ca. mosm/l	1400	1150

**Tabell 3.4** Oversikt over innhold i tilsetninger til Numeta G13E. Informasjon hentet fra produktenes SPC (B.Braun, 2015; Fresenius Kabi, 2007, 2016, 2019a, 2019b)

Preparat	Substans	Innhold per ml*	
<b>Peditrace</b>  <i>Hjelpestoffer:</i> <i>Saltsyre</i> <i>Vann til injeksjonsvæsker</i>	Sinkklorid	521 µg, tilsvarer 250 µg Zn <sup>2+</sup>	
	Kobberklorid (2H <sub>2</sub> O)	53,7 µg, tilsvarer 20 µg Cu <sup>2+</sup>	
	Manganklorid (4H <sub>2</sub> O)	3,60 µg, tilsvarer 1 µg Mn <sup>2+</sup>	
	Natriumselenitt anhydrat	4,38 µg, tilsvarer 2 µg Se <sup>4+</sup>	
	Natriumfluorid	126 µg, tilsvarer 57 µg F <sup>-</sup>	
	Kaliumjodid	1,31 µg, tilsvarer 1 µg I <sup>-</sup>	
<b>Vitalipid infant</b>  <i>Hjelpestoffer:</i> <i>Raffinert soyabønneolje (10 w/v%)</i> <i>Rensede eggfosfolipider</i> <i>Glyserol</i> <i>Natriumhydroksid</i> <i>Vann til injeksjonsvæsker</i>	All-rac- $\alpha$ - tokoferol (Vitamin E)	640 µg (0,7 IE)	
	Retinolpalmitat tilsv. retinol (Vitamin A)	69 µg (230 IE)	
	Fytomenadion (Vitamin K1)	20 µg	
	Ergokalsiferol (Vitamin D2)	1 µg (40 IE)	
<b>Soluvit*</b>  <i>Hjelpestoffer:</i> <i>Glysin (aminoeddiksyre)</i> <i>Dinatriumedetat</i> <i>Metylparahydroksybenzoat</i>	Tiaminmononitrat	0,31 mg (tilsvare 2,5 mg vitamin B1)	
	Riboflavinatriumfosfat	0,49 mg (tilsvare 3,6 mg vitamin B2)	
	Nikotinamid	4,0 mg (vitamin B3)	
	Pyridoksinhydroklorid	0,49 mg (tilsvare 4,0 mg vitamin B6)	
	Natriumpantotenat	1,65 mg (tilsvare 15,0 mg Vitamin B5)	
	Natriumaskorbat	11,3 mg (tilsvare 100 mg vitamin C)	
	Biotin	6,0 µg (vitamin B7/8)	
	Folsyre	40 µg (vitamin B9)	
	Cyanokobalamin	0,5 µg (vitamin B12)	
<b>Glycophos</b>  <i>Hjelpestoffer:</i> <i>Saltsyre</i> <i>Vann til injeksjonsvæsker</i>	Natriumglyserofosfat pentahydrat	306,1 mg (tilsvare 216 mg natriumglyserofosfat)	
<b>Calciumglukonat</b>  <i>Hjelpestoffer:</i> <i>Kalsium D-sakkarat tetrahydrat</i> <i>Vann til injeksjonsvæsker</i>	Kalsiumglukonat	94 g (tilsvare 0,221 mmol kalsium)	
	Kalsium D-sakkarat tetrahydrat	Tilsvare 0,02 mmol kalsium	

\*per ml rekonstituert preparat for Soluvit

### 3.1.3 Instrumenter og utstyr

Tabellene 3.5 og 3.6 viser en oversikt over instrumenter og utstyr brukt i løpet av prosjektet.

*Tabell 3.5 Instrumenter og utstyr*

Utstyr	Navn	Modell/Batchnr. Spesifikasjon	Produsent	Land
Accusizer	780s, Optical particle sizer	1112710	PSS NICOMP	California, USA
Accusizer sampler	780/SIS, LE400-QSSE	1112912	PSS NICOMP	California, USA
Autoklav	Sturdy SA-260MA	Class B	Sturdy Industrial Co.	Taiwan
Finnpipette	20-200 µl	-	Thermo Scientific	Finland
Finnpipette	100-1000 µl	-	Thermo Scientific	Finland
LAF-benk	NU-400-400E, Class II cabinet	81461	NuAire Biological Safety Cabinets	Minnesota, USA
Fokusert fiberlys	-	KL1600 LED	Schott	Tyskland
Milli-Q-filter	Millipak Express 40, 0,22 µm	F7HA83230	Millipore	Massachusetts, USA
Milli-Q-monitor	Integral 3, A10 TOC monitor	-	Millipore	Massachusetts, USA
Milli-Q-vanntank	60 L PE tank	MA4J26172	Millipore	Massachusetts, USA
pH-meter (1)	SevenCompact	pH/ion meter S220	Mettler Toledo	Ohio, USA
pH-meter (2)	FiveEasy	pH/mv F20	Mettler Toledo	Ohio, USA
Turbidimeter	Portable Turbidimeter	2100QIS101	Hach	Colorado, USA
Tyndall-lyskilde	(Laserpenn)	630-650 nm, 21 CFR	RoHS	Kina
Varmeskap	-	-	Termaks	Norge
Zetasizer	Nano series	Nano-ZS	Malvern Instruments	UK

pH-meter ble kalibrert med standardløsninger på pH 4,00 (buffer solution pH 4 red coloured) og 7,00 (buffer solution pH 7 green coloured) fra VWR chemicals (Pennsylvania, USA).

Til kalibrering av turbidimetret ble standarder med FNU på 20 (LOT A2011), 100 (LOT A2025) og 800 (LOT A2016) brukt, fra Hach (Colorado, USA). Standard på 10 FNU (LOT A1326) ble brukt til daglig verifisering av turbidimetret, også denne fra Hach.

Til kalibrering av zetapotensial i Zetasizer ble standard på  $-42,00 \text{ mV} \pm 10 \%$  brukt (Batchnr. 391801, Malvern Instruments Ltd, UK).

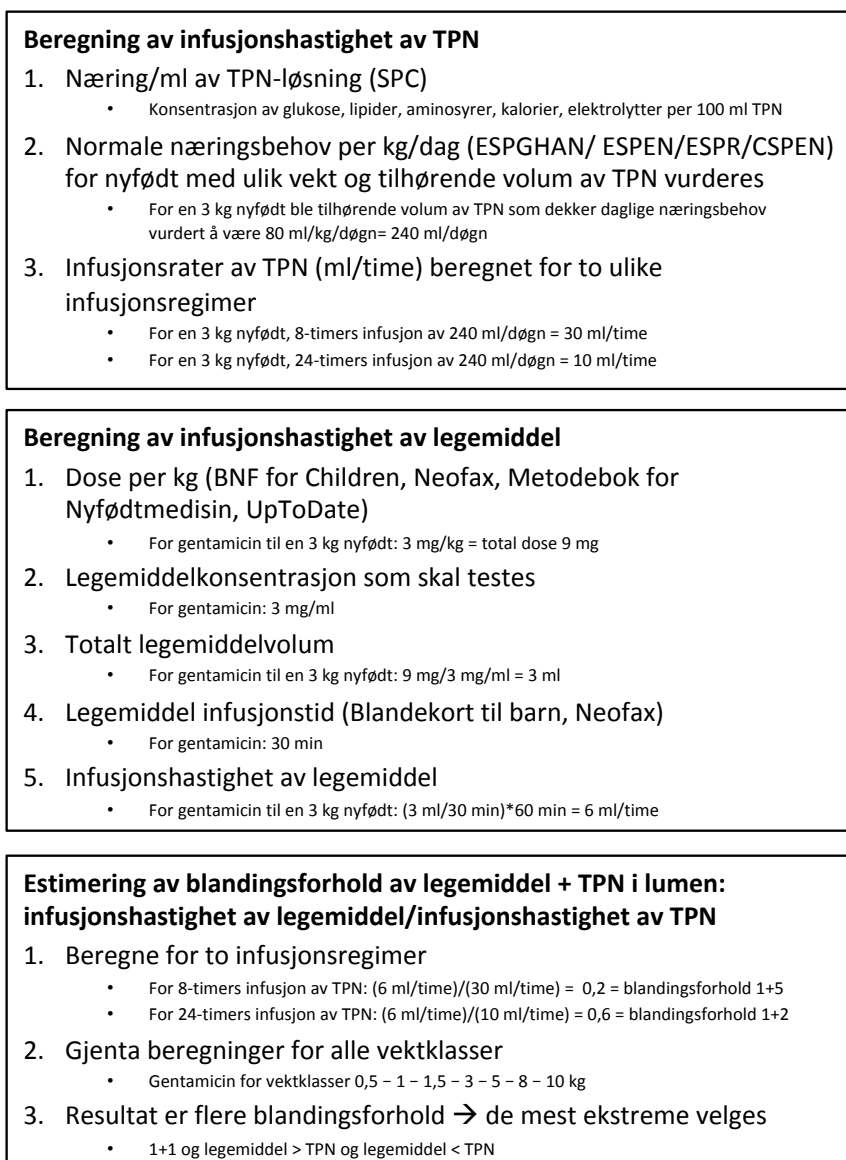
**Tabell 3.6 Utstyr brukt for prøveopparbeidelser**

Utstyr	Type	LOT/batch	REF	Produsent	Land
Alcohol pads	-	090511	720-2586	B. Braun	Tyskland
Alkotip	-	20151002	-	MediWare	Kansas, USA
Armbeskyttere	A5 Cleanroom Sterile Sleeves	XN912901X	36077	Kimtech	Texas, USA
Armbeskyttere	Advanced Sleeves	10190951	113-1194	VWR	Pennsylvania, USA
Autoklav-poser	10x200 AF/View-pack	5229	-	-	-
Begerglass	100 ml	-	-	-	-
Clave connector	-	3944637	-	ICU medical	California, USA
Duranflasker	Pyrex 1000mls	-	-	Schott	Tyskland
Hansker	Non sterile, Nitrile, Class 100	1908N2147	112-4539	VWR	Pennsylvania, USA
Hansker	Nitrile, AQL 1.5	-	112-2372	VWR	Pennsylvania, USA
Hårnett	Bouffant cap	23820180	113-8241	VWR	Pennsylvania, USA
Kanlye	Luer lock 0,8 x 40 mm	1707 21	613-2022	Henke-Sass Wolf (HSW)	Tyskland
Kanyle	Luer lock 1,2 x 50 mm	14-14350 170813	613-2029	HSW	Tyskland
Kanyle m/filter	1,2 x 40 mm	905874 9058711	305211	BD	New Jersey, USA
Kompress	Steril, 5x5 cm	12377526 13217959 11204204	-	Mölnycke	Sverige
Kuvetter	Polystyren 10 x 10 x 45 mm	-	67.754	Sarstedt	Tyskland
Linsepapir	90 x 72 mm	-	41019010	Assistent	Tyskland
Parafilm	Parafilm "M"	PM-996	-	Bermis	Canada
Pinsett	Steril	-	-	-	-
Pipette-spiss	Finntip 250	-	9400260	Thermo	Massachusetts,
Pipette-spiss	Finntip 1000	-	9401110	Scientific	USA
Saks	Metall	-	-	-	-
Sentrifugerør	50 mL, Sterile Polypropylen Plug seal cap	29419106 24818075	430291	Corning	New York, USA
Spruteflake	PE, 500 ml	-	215-6413	Kartell	Italia
Sprøyte 1 ml	Luer lock	9066699	309628	BD	New Jersey, USA
Sprøyte 3 ml	Luer lock	17A23C8	8300005762	HSW	Tyskland
Sprøyte 10 ml	Luer lock	19C04C8, 17F26C8	5100-X00V0	HSW	Tyskland
Sprøyte 20 ml	Luer lock	17F26C8	5200-X00V0	HSW	Tyskland
Sprøyte 50 ml	Luer lock	2019F20, 2017J12	8300006682	HSW	Tyskland
Sprøytefilter	Steril, 0,2 µm PES	FE5710 13290437 13283298 12870304 12929972	514-0073	VWR	Pennsylvania, USA
Stativ	Til 9 / 24 rør	-	-	-	-
Sterile TechniSat TX3214	Pre-Wetted (70% isopropyl alcohol)	190404	115-1777	Texwipe	Kernsville, USA
TechniCloth TX609	Non-woven	B05	115-2456	Texwipe	
Tusj	Col. 3, Permanent	-	-	Edding	Tyskland
Tyndall-rør (glassrør, flat bunn)	100 x 24 x 1 mm	-	-	Scherf Präzisiom Europa	Tyskland

## 3.2 Metoder

### 3.2.1 Beregning av blandingsforhold

For å etterlikne et reelt scenario for blanding i infusjonsslangen med utgangspunkt i dosering av legemidler og TPN ble flere blandingsforhold testet; ett tradisjonelt 1+1 hvor legemiddel og TPN begge er i høyest mulig konsentrasjon og infusjonshastighet i forhold til hverandre, et med lavest beregnet infusjonshastighet av legemiddel i forhold til TPN og et med høyest beregnet infusjonshastighet av legemiddel i forhold til TPN. For å beregne disse blandingsforholdene ble samme metode brukt som Stavens (2016), se figur 3.1. Parametere brukt til beregning av blandingsforhold er type næring, næringsbehov, dose per kg, konsentrasjon av legemiddel, legemiddelvolum, infusjonstid og infusjonshastighet.



**Figur 3.1** Trinnvis fremgangsmåte for å beregne laveste og høyeste blandingsforhold av legemiddel og TPN. Tilpasset fra Staven et al. (2017).

For å dekke hele spennet av reelle vektclasser på en nyfødttintensivavdeling, inkludert de mest ekstreme, ble følgende spektra valgt; 0,5 til 1,5 kg og 3, 5, 8 og 10 kg (Østerberg, 2018). For hver vektklasse ble ernæringsbehov beregnet ut ifra ESPGHAN retningslinjer for ernæring til barn via et nettbasert verktøy for beregning av næringsbehov ut ifra alder og vekt (Paediatric Parenteral Nutrition Tool). Videre ble det undersøkt hvilket volum av Numeta G13E som var nødvendig for å dekke næringsbehovet for den aktuelle vektclassen for et døgn (vedlegg I). Det ble satt to scenarier for infusjon av dette volumet. Jevn infusjon over 24 timer er det mest sannsynlige scenarioet hos premature, men infusjon over 8 timer ble lagt til for å utvide forsøksrommet og dekke ytterligere blandingsforhold. Infusjonshastighet i ml/time ble beregnet for hver av de to scenarioene.

For å beregne infusjonshastigheten av legemidlene ble det brukt laveste og høyeste dose/kg av legemidlene gitt i tregeste og raskeste infusjonstid funnet i databaser som UpToDate (<https://www.uptodate.com>) og NeoFax (Micromedex® Solutions) samt annen relevant litteratur som Blandekort for barn (Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn) og Metodebok i nyfødttmedisin fra Universitetssykehuset i Nord-Norge (2019). For hver av de 4 kombinasjonene av lav/høy dose og treg/rask infusjon ble alle anbefalte konsentrasjoner brukt for å beregne volum legemiddel som skulle gis i hver vektklasse (Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn; Micromedex® Solutions). På bakgrunn av dette ble laveste og høyeste infusjonshastighet i ml/time beregnet for hver vektklasse (vedlegg II).

Blandingsforhold for hver legemiddelkonsentrasjon i hver vektklasse ble beregnet ved bruk av infusjonshastighetene per time til TPN og legemidlene (vedlegg III). De mest ekstreme blandingsforholdene ble valgt for å dekke et stort spenn av blandingsforhold som kan forekomme i infusjonsslangen. Der blandingsforholdene var meget ekstreme, for eksempel 1+333, ble dette vurdert til å endres til et mindre ekstremt og mer klinisk sannsynlig blandingsforhold som fremkommer av beregningene. Å tilsette 0,1 ml av et legemiddel til 40 ml TPN ble ikke vurdert til å potensielt kunne gi utfelling eller å nedsette emulsjonsstabiliteten, samtidig som valgte blandingsforhold ville indikere trend for forlikelighet ved lite legemiddel i forhold til TPN. De valgte blandingsforhold fremkommer i tabellen under, tabell 3.7.

*Tabell 3.7 Beregnede blandingsforhold mellom legemiddel + Numeta G13E valgt ut til studien*

Legemiddel	Blandingsforhold		
	Legemiddel > TPN	Legemiddel = TPN	Legemiddel < TPN
Cefotaksim	9+1	1+1	1+20
Gentamicin	9+1	1+1	1+25
Metronidazol	7+1	1+1	1+8

### 3.2.2 Forberedelser

#### 3.2.2.1 Dokumentasjon

For å sikre dokumentasjon og sporbarhet, ble et produksjonsskjema laget til hver labdag for prøveopparbeidelser, og et eget produksjonsskjema til utblanding av Numeta G13E med tilsetninger (vedlegg IV, V, VI og VII). I tillegg ble det laget utstyrsliste til hvert produksjonsskjema. Hvert skjema med tilhørende utstyrsliste fikk eget produksjonsnummer som ble notert i labjournalen for gjeldende labdag.

I produksjonsskjema ble det notert ned preparat og konsentrasjon, produsent, land, batchnummer/LOT, utløpsdato og mengde. Da tid var av særlig viktighet for holdbarhet av Numeta G13E og tidspunkt for testing av prøver ble det notert klokkeslett for utblanding av Numeta G13E med tilsetninger og for blanding av prøver. I utstyrslisten ble det notert utstyr, type, antall, produsent og steriliseringsdato eller batchnummer/LOT.

#### 3.2.2.2 Klargjøring av utstyr

Vasking og klargjøring av utstyr fulgte en modifisert versjon av Vigdis Staven sin standard operasjonsprosedyre (SOP) (vedlegg VIII). De viktigste punktene er kort oppsummert under.

#### Duranflasker

Duranflasker ble benyttet til oppbevaring av Milli-Q vann til fortykning, av prøve skylling gjennom Accusizer og vasking av parafilm til Tyndall-rør under prøveopparbeidelse og analyse av prøver.

Duranflaskene ble tørrsterilisert og korkene ble autoklavert rutinemessig omtrent 1 gang i måneden men også ved måling av høye partikkeltall i flasken, deretter ble flaskene fylt med Milli-Q vann og sonikert på ultralyd-bad i 15 minutter for å fjerne partikler adhert til veggen i duranflaskene. Dette Milli-Q vannet ble tømt ut og deretter ble flaskene skylt grundig med Milli-Q vann. Flaskene ble sonikert omtrent hver uke.



Før hver labdag ble Duranflaskene og tilhørende kork skylt 3 ganger i Milli-Q vann før flaskene ble fylt. Etter hver arbeidsdag ble overflødig vann tømt fra flasken og korken satt løst på for å hindre at partikler falt oppi, men samtidig tillate at vann kunne fordampe.

### **Sentrifugerør**

Corning sentrifugerør (50 ml) ble brukt til prøveopparbeidelse. Maksimalt antall partikler i Milli-Q vann målt (ved lysblokkade) i nye rør ble satt til 100 partikler  $> 0,5 \mu\text{m/ml}$ , og ble målt med stikkprøver fra hver nyåpnet pose i forkant av lab-arbeid, for å følge med på partikkelantallet. Tidligere bruk av Corning sentrifugerør har vist varierende innhold av partikler, hvor noen batcher har hatt over det fastsatte maksimalkravet (Staven, Østberg). Som et tiltak ble slike rør tidligere vasket, for å sikre at bidraget av partikler fra sentrifugerørene ble redusert. Det ble gjort bestilling på nye sentrifugerør, og nye batcher av Corning sentrifugerør hadde ikke samme problematikk under denne studien. Dersom noen rør fra en pose inneholdt partikler over det fastsatte kravet ble hele posen nå kassert for bruk i denne typen studier, da det kan være høyere risiko for partikkelkontaminasjon av nærliggende sentrifugerør under produksjon.

### **Tyndall-rør**

Glassrør med flat bunn ble først vasket med zalo og myk børste, før de ble satt i et rent, stort begerglass. Dette ble så fylt med Milli-Q vann som dekket glassrørene, dekket med parafilm og satt til sonikering i 15 minutter. Deretter ble glassrørene skylt én og én i Milli-Q vann og et flak aluminiumsfolie (også skylt i Milli-Q vann) ble umiddelbart satt på. Rørene ble videre tørrsterilisert i varmeskap.

### **Parafilm til Tyndall-rør**

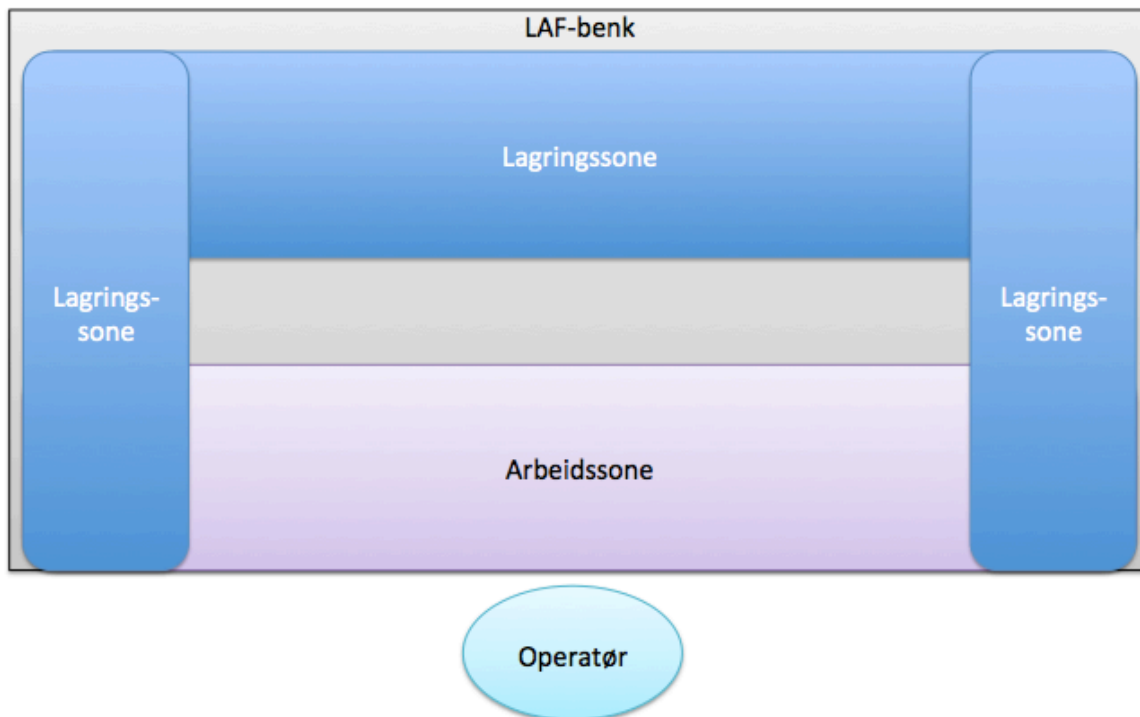
Et begerglass ble fylt med Milli-Q vann og satt på ultralydbad i 15 minutter. Passende antall flak av parafilm med passende størrelse som kan dekke Tyndall-rørene ble klippet opp, papiret på baksiden ble fjernet og parafilmflakene ble skylt i Milli-Q vann en og en. Disse ble satt i det sonikerte begerglasset, som igjen ble fylt med Milli-Q vann og dekket med Milli-Q vasket parafilm.

### **Spruteflaske**

Spruteflasken ble hver labdag vasket med Milli-Q vann 3 ganger før den ble fylt til toppen. Etter hver endte labdag ble vannet tømt og korken satt løst på for å minimere partikkeltilføring fra omgivelser mellom bruk.

### 3.2.2.3 Klargjøring av arbeidssone

Vertikal LAF-benk ble satt på i 30 minutter før bruk for å sikre jevn strøm av luft. Benken ble vasket med lavpartikulære engangskluter med 70% etanol eller 70% isopropyl alkohol, før utstyr ble vasket inn med nye, like kluter. Ved plassering av utstyr ble det tatt hensyn til luftflyten i LAF-benken, slik at partikler ikke kunne falle ned i sentrifugerør/Tyndall-rør og utstyr som brukes i prosessen. Siden luften i den vertikale benken flyter ovenfra og ”deles” til å flyte inn i ventilasjonsanlegg bak og foran i benken, ble LAF-benken delt i fremre og bakre sone. Bakre sone, som var lengst fra operatøren, ble brukt til midlertidig oppbevaring av utstyr, mens den nærmeste sonen, fremre sone, ble brukt til klargjøring av TPN og prøver. Siden benken var bred ble også 10-20 cm av ytterste høyre og venstre side også brukt til oppbevaring. En skjematisk oversikt over lagrings- og arbeidssoner sees i figur 3.2.



**Figur 3.2** Skjematisk fremstilling ovenfra over soner for lagring av utstyr og arbeidssone under prøveopparbeidelser, for å minimere kontaminasjon av prøver. Luften flyter ovenfra og ned, ut til ventilasjon bak (lengst fra operatør) og foran (mot operatør).

### 3.2.3 Prøveopparbeidelser

#### 3.2.3.1 Utblanding av legemiddel

Metronidazol og gentamicin fantes som ferdigblandede løsninger i ønskede konsentrasjoner for forsøkene. Cefotaksim fantes kun som pulver til infusjon-/injeksjonsvæske og måtte dermed rekonstitueres for så å fortynnes videre til ønsket konsentrasjon.

Til rekonstituering og fortynning ble glukose 50 mg/ml valgt da andre forsøk i ComNICU/ComPICU prosjektet har brukt dette, som Østberg (2018) og blant annet Staven (2016). Dette er det mest brukte fortynningsmidlet på nyfødtintensivavdeling og følger blandekortenes anbefaling til bruk av enten natriumklorid 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml (Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn).

Rekonstituering og fortynningsanvisning etter preparatets SPC punkt 6.6 for infusjoner ble fulgt (Vilerton Invest SA, 2017), og den mest konsentrerte løsningen med glukose 50 mg/ml ble laget (2 g Cefotaxim Villerton i 50 ml glukoseoppløsning). Dette ga en konsentrasjon på 40 mg/ml cefotaksim som også er i tråd med NeoFax anbefalinger for konsentrasjoner til nyfødte (Micromedex® Solutions). I tabell 3.8 følger en skjematisk oversikt over fortynning av legemidlene.

**Tabell 3.8** Oversikt over tilbereding av legemidler

Legemiddel	Konsentrasjon før tilbereding	Konsentrasjon etter tilbereding	Tilbereding
Cefotaksim	- (2 g pulver)	40 mg/ml	1) Til hetteglass med 2 g pulver tilsettes 10 ml glukose 50 mg/ml = 200 mg/ml 2) 10 ml 200 mg/ml legemiddel fortynnes i 40 ml glukose 50 mg/ml
Gentamicin	3 mg/ml	-	Ingen fortynning
Metronidazol	5 mg/ml	-	Ingen fortynning

#### 3.2.3.2 Tilbereding av TPN

Total parenteral ernæring ble blandet på to ulike måter; én hvor fettemulsjonen ble blandet sammen med de andre kamrene for test av emulsjonsstabilitet (vedlegg IV) og én hvor fettemulsjonen ble erstattet med Milli-Q-vann for test av utfelling (vedlegg V), sistnevnte ble kalt TPNaq. Utfelling kan ikke testes dersom Numeta G13E er blandet ut med lipider både

fordi utfelling er ikke visuelt synlig i den melkehvite blandingen, og fordi testmetoden lysblokkade ikke kan skille mellom utfelling av partikler og oljedråper i emulsjonen.

I begge tilfeller ble alle tilsetninger som brukes i klinikken i Numeta start/vekst tilsatt, for sporstoffer og vitaminer i maksimal mengde anbefalt av leverandør (Baxter Medical AB, 2019), for å teste emulsjonsstabilitet og utfelling under maksimal belastning. I tabell 3.9 følger oversikt over maksimal tilsetning til Numeta G13E med og uten lipidkammeret, i følge leverandør.

**Tabell 3.9** Oversikt over maksimal tilsetning av sporstoffer og vitaminer (Baxter Medical AB, 2019)

Preparat	Beskrivelse	Maksimal tilsetning til Numeta G13E med lipid	Maksimal tilsetning til Numeta G13E uten lipid
Calciumglukonat	Calciumgluconat tilsvarende 0,225 mmol kalsium/ml	15,5 ml calciumgluconat tilsvarende 3,5 mmol Ca <sup>2+</sup>	15,5 ml calciumgluconat tilsvarende 3,5 mmol Ca <sup>2+</sup>
Glycophos	Organisk fosfat tilsvarende 1,0 mmol fosfat/ml	2,5 ml glycophos tilsvarende 2,5 mol fosfat	4 ml glycophos tilsvarende 4 mol fosfat
Peditrace	Spormetaller	15 ml	2,5 ml
Soluvit	Vitaminer, vannløselige	1,5 ampulle	¼ ampulle
Vitalipid infant	Vitaminer, fettløselige	25 ml	-

I forsøkene ble tilsetninger tilsatt til TPNaq som om det skulle vært med lipider, men fettfasen ble erstattet med tilsvarende mengde Milli-Q-vann, for å simulere hvordan partikler hadde utfelt dersom man ga fullverdig ernæring med maksimale tilsetninger. Maksimal tilsetning til Numeta G13E uten lipid ble derfor ikke fulgt. Fettløselige vitaminer, Vitalipid infant, ble ikke tilsatt TPNaq da det inneholder en o/v emulsjon. Vannløselige vitaminer, Soluvit, ble heller ikke tilsatt TPNaq da disse farger blandingen i stor grad og kan forstyrre visuell inspeksjon. Tabell 3.10 viser en oversikt over tilsetninger til TPN, henholdsvis TPNaq.

**Tabell 3.10** Oversikt over hvilke kamre som ble slått sammen i Numeta G13E, hva som ble tilsatt av sporstoffer og metaller og holdbarheten for TPN og TPNaq

	TPN	TPNaq
<b>Sammenblanding av kamre</b>	Glukose-, lipid- og aminosyrekammer	Kun glukose- og aminosyrekammer
<b>Tilsetninger</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15,5 ml calciumglukonat</li> <li>• 2,5 ml glycophos</li> <li>• 15 ml peditrace</li> <li>• 1,5 ampuller soluvit*</li> <li>• 25 ml vitalipid infant*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 60 ml Milli-Q-vann som erstatning for lipidkammer</li> <li>• 15,5 ml calciumglukonat</li> <li>• 2,5 ml glycophos</li> <li>• 15 ml peditrace</li> </ul>
<b>Holdbarhet etter utblanding og tilsetninger</b>	7 dager i 2-8 °C + 48 timer i maksimalt 30°C	7 dager i 2-8 °C + 48 timer i maksimalt 30°C

\* 2 ampuller Soluvit ble blandet i 10 ml vitalipid infant hver, 15 ml av denne blandingen ble tilsatt TPN + 10 ml Vitalipid Infant

### 3.2.3.3 Blanding av prøver

#### Test av potensiell utfelling

For test av utfelling ble det blandet tre paralleller av legemiddel + TPNaq, samt kontroller for legemiddel, TPNaq og bakgrunnsstøy fra sentrifugerør (Milli-Q vann rett fra Milli-Q vannkran). Fordi en av analysemetodene er destruktiv (lysblokade) og en metode krever spesialrør (Tyndal test), ble tre paralleller og tre kontroller blandet i tre sett; ett for umiddelbar test, ett for 4-timers test og ett for Tyndal test. Det ble totalt laget seks paralleller legemiddel + TPNaq og to paralleller av hver kontroll i sentrifugerør og tre paralleller og én av hver kontroll i Tyndal-rør (runde rør med flat bunn), se figur 3.3.



**Figur 3.3** Oversikt over prøveopparbeidelse i kronologisk rekkefølge (1-3) for test av utfelling med legemiddel + TPNaq

Prøveopparbeidelsene ble laget slik at 4-timers prøven ble laget først, deretter Tyndal-prøven og til slutt umiddelbar-prøven, slik at «umiddelbar» prøvene ble testet så raskt som mulig etter sammenblanding (innen 1 time), og det ble minst mulig ventetid under labdagene, se produksjonsskjema (vedlegg VI). Totalt ble 18 prøver laget til hvert blandingsforhold for test av legemiddel + TPNaq.

#### Test av potensiell destabilisering av TPN

For test av emulsjonsstabilitet var blandingsregime av prøver ganske forenklet sammenliknet med det for utfelling; det ble laget 3 paralleller med legemiddel + TPN og én kontroll med

TPN (vedlegg VII). Det var tilstrekkelig å lage 10 ml prøve da det var svært små volum (50-500 µl) som ble fortynnet med 40 ml Milli-Q-vann umiddelbart før testing i Accusizer og Zetasizer.

### **3.2.4 Analysemetoder**

For test av utfelling ble det utført måling av partikkelstørrelse og antall ved lysblokkade (Accusizer), turbiditet, pH og visuell inspeksjon (punktvis fremgangsmåte i vedlegg VIII), på tre paralleller. Alle resultater for blandingene ble sammenliknet med kontrollprøver av legemiddel og TPNaq. Se vedlegg IX for resultatskjema og hvilken informasjon som ble notert.

For test av emulsjonsstabilitet ble det utført måling av dråpestørrelse og -antall ved lysblokkade (Accusizer), gjennomsnittlig dråpestørrelse ved dynamisk lysspredning (Zetasizer), zetapotensial (Zetasizer) og pH, på tre paralleller. For alle analysemetoder utenom pH måling var det behov for å fortynne prøvene for at tester i Accusizer og Zetasizer kunne gjennomføres. Alle resultater for blandingene ble sammenliknet med kontrollprøver av TPN. Se vedlegg X for resultatskjema og hvilken informasjon som ble notert.

#### ***3.2.4.1 Måling av partikkelstørrelse og -antall ved lysblokkade (Accusizer)***

Til måling av sub-visuelle partiklers størrelse og antall ble innstillingen *Sel. Summation range* brukt for å måle alle partikler over 0,5 µm. Før hver prøve skulle testes ble den vendt forsiktig noen ganger for å blande innholdet og samtidig unngå å tilføre luft i prøven. Prøveuttakene ble tatt direkte ut av sentrifugerørene (instrumentet suger opp). Eksperimentelle innstillinger ble satt til å ta 3 uttak av hver prøve, med 5 ml i hvert uttak. Det ble også skylt gjennom slangen med litt prøve før hvert uttak. Totalt ble forbruket av hver prøve 20 ml. De resterende 20 ml fra prøven ble brukt til turbiditetsmåling og pH-måling. Mellom hver prøve ble systemet (Accusizer) skylt gjennom med Milli-Q-vann, og på slutten av dagen ble det også skylt gjennom med 20% etanol.

Filen til prøvene ble lagret som PDF med navn [den aktuelle dagens dato] + [prøvenavn]. Kun totalt partikler over 0,5 µm ble notert i resultatskjema under forsøket, for å følge med på om partikkelantallet oversteg 9000 partikler/ml – skulle dette skje hadde det vært sannsynlig at flere partikler kunne blitt telt som en større, og man kunne ikke stolt på resultatene (*detektor overload*). I ettertid ble også datamateriale om antall partikler i størrelsesfraksjoner  $\geq 5$ ,  $\geq 10$  og  $\geq 25$  µm hentet. Ph.Eur. har krav for preparater > 100 mL om at de kan inneholde

maksimalt 25 partikler/ml  $\geq 10 \mu\text{m}$  og 3 partikler/ml  $\geq 25 \mu\text{m}$  (Ph.Eur. 2.9.19). Partikler over  $5 \mu\text{m}$  kan også være av interesse når man ser på infusjonslegemidler til nyfødte og premature nyfødte med tanke på deres små kapillærer og risikoen for at partikler med en størrelse på  $5 \mu\text{m}$  eller større kan fastne i slike kapillærer og forårsake embolisme.

#### **3.2.4.2 Turbiditetsmåling**

Turbidimetret ble kalibrert med standarder på 20, 100 og 800 FNU i månedsskiftet november-desember 2019 og dette var eneste gang turbidimetret ble kalibrert; i tråd med leverandørens anbefaling om kalibrering hver 3. måned. Før hver prøvemåling ble turbidimetret verifisert med en ettpunkts kontroll med en standard på 10 FNU. Standarden ble ristet kraftig før hvert bruk og ble satt i ro på benken i 2 minutter før den ble målt.

De 6 prøveglassene tilhørende turbidimetret ble markert 1, 2, 3 (paralleller av legemiddel + TPN), T (kontroll TPN), L (kontroll legemiddel) og MQ (Milli-Q vann), slik at samme type prøve alltid ble undersøkt i samme glass. Dette fordi noen av glassene hadde synlige riper som kunne være vanskelig å få vekk selv ved behandling med silikonolje, så det var gunstig å kunne følge med på om noen glass alltid ga høye FNU-verdier og ta dette med i betraktning av FNU verdier.

I forkant av hver prøvetaking ble glassene tømt for Milli-Q vannet som var i de, fylt med hver sin prøve på ca. 10-15 ml og observert for synlige riper og smuss. Ved synlige riper ble prøveglassene behandlet med noen dråper silikonolje som ble pusset med medfølgende pusseklut. Smuss ble tatt vekk med linsepapir eller lavpartikulære engangskluter.

Før hver måling ble glasset vendt forsiktig, for å blande uten å tilføre luft i prøven. Glasset ble så umiddelbart plassert i turbidimetret og prøven målt, for å fange opp eventuelle partikler som kunne sedimentert raskt etter vending. Turbiditeten ble målt som *signal average*, altså et gjennomsnitt av målingen. Resultatet ble notert på resultatskjema umiddelbart, og ble videre vurdert etter Staven et al. (2016) sitt forslag om  $< 0,2-0,3$  FNU endring mellom prøve og kontroller som indikasjon på uforlikelighet.

I etterkant av forsøket ble prøvene tømt, og prøveglassene og korker ble vasket i varmt vann og i Milli-Q vann, før de ble fylt opp med Milli-Q vann og lagret slik mellom hver måling av prøver. Det ble brukt hansker under håndteringen av prøveglassene til turbidimeter.

### **3.2.4.3 pH-måling**

pH-metret ble kalibrert med buffere med pH 4,00 og 7,00 før hver labdag, på bakgrunn av at legemidlenes og Numeta G13E sine pH verdier ligger i dette intervallet. Før, mellom og etter målinger ble elektroden skylt godt med etanol og vann. Prøvene ble målt rett fra sentrifugerøret, og målt pH verdi ble notert på resultatskjema.

### **3.2.4.4 Visuell inspeksjon – gjennomlysning med fokusert lyskilde og test av Tyndall-effekt**

For deteksjon av visuelle partikler ble prøvene undersøkt med en fokusert lyskilde. Samme Tyndall-rør med prøve ble inspisert «umiddelbart etter tillaging» (innen 1 time), etter 4 timer og etter 24 timer. Før hver visuell inspeksjon ble Tyndall-rørene vendt forsiktig, glasset polert med linsepapir eller tørre lavpartikulære engangskluter, slik at smuss ikke skulle påvirke med analysen.

Inspeksjonen foregikk i et mørkt rom mot en mørk bakgrunn. Hver prøve ble undersøkt med fokusert fiberlysstråle hvor synlige partikler, fargeforandringer og gassdannelse kunne sees med det blotte øyet. I tillegg ble en laser brukt for å undersøke tilstedeværelse av partikler med Tyndall-effekt. Undersøkelse av Tyndall-effekt ble utført som en blindtest så ikke forventninger til å se laser ville påvirke prøveresultatet – det var i forkant viktig å trene på å se etter stråle i Tyndall-røret da det kan være utfordrende å detektere. Prøvene ble etter blindtest sammenliknet med de tre kontrollprøvene. Resultatene ble umiddelbart notert ned ved å beskrive det man ser med den fokuserte lysstrålen og beskrive det man ser fra laser som ingen/antydning til/svak/sterk stråle.

### **3.2.4.5 Måling av dråpestørrelse og -antall ved lysblokkade (Accusizer)**

Til måling av dråpestørrelse og -antall i o/v emulsjonen med fokus på endringer i *large diameter tail*, altså endringer i antall og størrelse av store dråper, ble *Sel. Extinction range* brukt for å måle alle oljedråper over 1,8  $\mu\text{m}$  i diameter. For å sikre at dråpene ble målt enkeltvis var det viktig å finne rett fortynning. Dette ble gjort ved å kontrollere at en halvering av konsentrasjon ga en halvering av antall dråper. Prøvene ble fortynnet før hver måling; ved 50-500  $\mu\text{l}$  prøve fortynnet med 40 ml Milli-Q vann, slik at dråpetallet aldri oversteg 9000 partikler/ml (*detektor overload*). Før hver måling ble prøven forsiktig vendt noen ganger. Mellom hver prøve ble det skylt gjennom systemet med Milli-Q-vann, og på slutten av dagen ble det skylt gjennom med 20% etanol. Eksperimentelle innstillinger ble satt til 3 uttak av hver prøve, med 5 ml i hvert uttak. Det ble også skylt gjennom slangen med litt prøve før



hvert uttak. Filen til prøvene ble lagret som PDF med navn [den aktuelle dagens dato] + [prøvenavn].

Kun antall dråper over 1,8 µm ble notert i resultatskjema for å følge med på om partikkelantallet oversteg 9000 partikler/ml. I den videre databehandlingen ble antall dråper i ulike fraksjoner bestemt, og brukt videre til å beregne PFAT2, PFAT5 og PFAT10, det vil si prosentandel dråper som overstiger henholdsvis 2, 5 og 10 µm i diameter etter beskrivelsen i figur 3.4. Følgende parametere ble brukt: totalt fettinnhold = 0,028 g/ml og tetthet = 0,92 g/ml.

$$PFATX = \frac{[TSV (cm^3) \times Tetthet (g/ml) \times Fortynningsfaktor]}{[Prøvevolum (cm^3) \times Totalt fettinnhold (g/ml)]}$$

- **TSV (Totalt sfærisk volum)** = antall partikler x ESV (ekvivalent sfærisk volum)
  - $ESV = (\pi \times \text{partikkeldiameter}^3) / 6$
  - TSV beregnes for alle partikkelfraksjoner. For eksempelvis PFAT5 summeres beregnet TSV for alle partikkelfraksjoner fra og med 5 µm og oppover
- **Tetthet** = tetthet av olje; 0,92 g/ml brukes som et anslag
- **Fortynningsfaktor** =  $\frac{\text{Fortynningsvolum fra prøve + vann}}{\text{Fortynningsvolum fra prøve}} \times \frac{1}{\text{Andel TPN}}$ 
  - tar hensyn til fortynning av TPN med legemiddel og Milli-Q vann
- **Prøvevolum** = det fortynnete prøvevolum brukt for partikkelmåling ved lysobstruksjon (15 ml)
- **Totalt fettinnhold** = mengde fett i gram per ml i den aktuelle TPN-posen, inkludert fett fra tilsetninger med fettløselige vitaminer

*Figur 3.4 Fremgangsmåte for beregning av PFATX verdier, tilpasset fra Staven (2016)*

#### **3.2.4.6 Måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse ved DLS (Zetasizer)**

Før analyse i Zetasizer ble 50-250 µl av prøven fortynnet med 40 ml Milli-Q-vann i et sterilt sentrifugerør, avhengig av hvor stor andel TPN som var i prøven. Fortynningen ble vendt noen ganger for å blande prøvene, før det ble tatt ut 1000 µl fortynnet prøve til en engangskyvette. Kyvetten med prøve ble sjekket for luftbobler før analyse.

Prøvene i kyvetten ble analysert i omtrent 15 minutter, med følgende innstillinger; utjevningstid (for temperatur) 300 sekunder, temperatur 25 °C, celle ”*disposable cuvette DTS*”, målingsvinkel 173°, antall målinger 3.

Resultatene ble lagret på PC med filnavn [den aktuelle dagens dato] + [prøvenavn].

*Z-average* diameter ble brukt som gjennomsnittlig dråpestørrelse og denne, samt polydispersitetsindeks (PDI) ble notert ned. Gjennomsnittlig dråpestørrelse skulle ikke overstige 500 nm (USP, <729>).

#### **3.2.4.7 Måling av zetapotensial (Zetasizer)**

Ved oppstart av hver labdag ble Zetasizeren kalibrert med en standard på  $-42,00 \text{ mV} \pm 10\%$ .

Samme prøve som fra måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse ble videre brukt til å måle zetapotensial. Denne testen er destruktiv og ble derfor gjort sist av de to testene som utføres i Zetasizer. Før og etter hver måling ble dip-cellen skylt i etanol, springvann og Milli-Q vann for å fjerne alle eventuelle rester av tidligere prøver. Kyvetten ble tatt ut av Zetasizeren og en dip-celle ble satt skrått inn i kyvetten, for å kunne slippe ut eventuelle luftlommer. Kyvetten ble i tillegg inspisert visuelt og eventuelle gjenværende luftbobler ble fjernet.

Prøvene i kyvetten ble analysert i omtrent 7 minutter hver, med følgende innstillinger; utjevningstid (for temperatur) 120 sekunder, temperatur 25 °C, celle ”*dip cel for zeta potential ZEN*”, målingsvinkel 173°, antall målinger 5.

Resultatene ble lagret på PC med filnavn [den aktuelle dagens dato] + [prøvenavn]. Gjennomsnittlig zetapotensial ble notert ned.

## 4 Kvalitativ metode

Mens kvantitative metoder undersøker og bearbeider data i form av tall, bygger kvalitative metoder på analyser av data i form av tekst. Denne teksten kan dannes fra samtaler som intervju individuelt eller i grupper, eller observasjoner (Malterud, 2017, s.30). Begge metoder er veier til vitenskapelig kunnskap på bakgrunn av ”*systematisk, kritisk refleksjon*” (Malterud, 2017, s.17), men hvilken metode en velger er avhengig av hvilket fenomen en skal forske på. Kvalitativ forskning egner seg godt for å beskrive, analysere og fortolke fenomen som blant annet omhandler menneskers tanker, meninger, erfaringer, holdninger og sosiale prosesser (Malterud, 2017, s. 30-32).

### 4.1 Forarbeid til intervju

#### 4.1.1 Forforståelsens påvirkningskraft

Forforståelse er den subjektive kunnskapen og erfaringene man har og som man bruker til å forstå og tolke verden rundt seg. Forforståelse er ikke konstant og heller ikke valgfritt, men ved å være klar over hva egen forforståelse er kan man som forsker forebygge at de svar man får kun er en gjenspeiling av egne hypoteser (Malterud, 2017, s. 44-46).

Egne tanker om sykepleierens opplevelse av å arbeide med forlikelighet ble formulert i stikkordsform tidlig i studien for å være bevisst egen forforståelse. Dette ble gjort etter å ha lest teori og skrevet om forlikelighet mellom legemidler og TPN hos nyfødte, men før utføring av intervju. Forforståelsen hadde på det tidspunktet allerede endret seg slik den gjør ved hver ny opplevelse og tilegning av kunnskap – økt forståelse om hvordan sykepleiere jobber etter diskusjon om dette med veiledere og mer kunnskap om hvor mye informasjon som finnes om forlikelighet. Dette gjør at en går inn i intervju med en annen innstilling enn om man skulle vært foruten denne kunnskapen, som følgelig kan gi mer reflekterte spørsmål i samtale med sykepleiere om forlikelighet. Likevel er det viktig å være klar over fallgruven som er å vinkle spørsmål og tolke svar etter det man selv vet om tema, uten å være åpen for og se etter ny informasjon.

Noen stikkord og tanker om egen forforståelse kan formuleres i korte trekk til det følgende:

*Det er ikke mye forskning og dermed lite informasjon å finne om forlikelighet for TPN og legemidler til barn/nyfødte. Mange av studiene som er gjort gir begrenset informasjon*

*(kun synlig utfelling undersøkt, viser ikke sub-visuell utfelling), og kan ikke nødvendigvis stoles på. Studieoppsett må sees på før man stoler på at noe er forlikelig.*

*Legemidler og TPN gis ikke sammen dersom de er uforlikelige. Undrende til hva sykepleiere gjør når de ikke finner informasjon om forlikelighet. Jeg tror legemidlene da ikke gis sammen, at sykepleier og lege må finne en annen løsning.*

*Farmasøyter er ofte veldig forsiktige med å gi informasjon / råd uten å være 100% sikker på at det er korrekt – tror ikke sykepleiere tenker i like stor grad på denne måten.*

*Rent praktisk er jeg en uerfaren intervjuer, og har lite erfaring med kommunikasjon med annet helsepersonell utenfor apotek. Dette tror jeg påvirker hvordan jeg får tak i informasjon, og jeg kan ha lett for å stille lukkede spørsmål.*

#### **4.1.2 Fleksibel intervjuguide som støtte**

Som et hjelpemiddel til intervjuet ble en fleksibel intervjuguide (vedlegg XI) utarbeidet tidlig sammen med forskningsteamet, hvorav én ekstern veileder har bakgrunn og kompetanse innen kvalitativ forskning.

En fleksibel intervjuguide innebærer veiledende spørsmål om tema man er interessert i å ta opp, uten å ha til hensikt å være førende for hvordan intervjuet må foregå. Frie oppfølgingsspørsmål ble stilt for å utdype den intervjuedes svar på veiledende spørsmål. Intervjuguiden tok for seg ulike aspekter ved hvordan en sykepleier på nyfødtintensivavdeling opplever å jobbe med forlikelighet. Spørsmålene var i minst mulig grad førende, både de nedskrevne og oppfølgingsspørsmålene som kom opp naturlig under en samtale, slik at en ikke kastet skygger av sin egen mening over sykepleierens svar.

Selve intervjuguiden var bygget opp slik at den intervjuede ikke veiledes rett inn i samtale om forlikelighetshåndtering, men heller en samtale om legemiddelhåndtering som ble snevret ned mot forlikelighet etter hvert. Dette var utført for å se om den intervjuede ønsket å bringe opp temaet selv for å få et inntrykk av hvor sentralt forlikelighetshåndtering oppleves som innen legemiddelhåndtering.

Intervjuguiden ble bearbeidet i flere omganger i forkant av intervjuene, men også etter første intervju ved å fokusere mer på hvilke informasjonskilder sykepleiere bruker og fokusere mindre på praktiske caser.

### **4.1.3 Lite, tilfeldig utvalg**

Det var mål om å utføre dybdeintervju med rikt datamateriale fra hver informant. Ved en slik utførelse er det mulig å ha færre intervjuobjekter (Malterud, 2017, s. 63). Dermed ble det avgrenset til laveste antall som var tilstrekkelig til at nye intervju ikke lenger tilførte stor mengde relevant informasjon; til en metning er nådd. Dette antallet ble satt til anslagsvis 5 intervju, noe som også ble gjennomført og en metning var nådd i forhold hvor mye ny informasjon som kunne blitt tilført ved videre intervju.

Det ble ikke ansett å være etisk forsvarlig å ta ut for mange sykepleiere fra post da de skulle arbeidet med syke nyfødte, som skal ha 2 sykepleiere hele døgnet. For å komme i kontakt med sykepleiere som tilfeldigvis har tid og ønsker å stille til intervju ble fagutviklingssykepleier på nyfødtintensivavdeling kontaktet. Fagutviklingssykepleieren var behjelpelig med å spørre og disponere sykepleiere til intervju. Det opplevdes som om flere sykepleiere ønsket å være med i studien dersom det var behov/ønske om å intervju flere, selv om en metning ble nådd ved intervju av 5 sykepleiere. Det var ønske om å intervju både erfarne og uerfarne sykepleiere dersom mulig, for å utforske likheter og ulikheter av opplevelse med forlikelighetsarbeid ved ulik erfaring. Dette fordi det kan tenkes at graden av erfaring kan ha noe å si for hvordan man opplever det å håndtere forlikelighet. På den måten kan dette belyse ulike sider av forlikelighetshåndtering og dermed øke robustheten av studien. Utvalget var en blanding mellom strategisk- og tilgjengelighetsutvalg (Malterud, 2017, s.58-60).

## **4.2 Gjennomføring – semistrukturert individintervju**

Intervjuene ble gjennomført på et ledig rom i nyfødtintensivavdelingen på Rikshospitalet som kunne imøtekomme ønske om en rolig atmosfære med få forstyrrelser, der sykepleieren kunne føle seg trygg. For utførelse av ett intervju var ikke et tilbaketrasket rom tilgjengelig, og det fant sted i et noe lytt rom hvor halvparten av rommet var i glass. De andre rommene hadde en rolig atmosfære og rommet seng eller sofa intervjudeltakeren kunne sitte på om hen ønsket det. Rommene var i ulik størrelse og intervjuer satt fra 20 cm til 2 meter fra intervjudeltaker. Sykepleiere ble ikke kompensert økonomisk for tiden de stilte til intervju, men ble tilbudt frukt og kjeks under intervju.

I forkant av hvert lydopptak av intervju ble sykepleierne informert om studien både muntlig og skriftlig, og sykepleieren signerte et samtykkeskjema (vedlegg XII). Dersom sykepleier hadde noen spørsmål som hen ønsket å ta opp før eller etter lydopptak var det åpent for det.

Under selve intervjuet ble det forsøkt å følge sykepleierens rytme – dersom hen tok opp et relevant tema ble det forsøkt å snakke videre om det med åpne spørsmål for å få bred innsikt i sykepleierens tanker og mening. Skulle noe være uklart ble det spurt oppfølgingsspørsmål, noen ganger lukkede spørsmål for å bekrefte om det de sa ble oppfattet riktig. Intervjuguiden ble brukt som støtte til å ta opp tema og som en sjekklister for å se at minstekravet om tema som skal tas opp er tatt opp på en uniform måte – for å kunne se nyanser i samme tema, som for eksempel etter enigheter og uenigheter blant sykepleierne om samme tematikk.

På hvert intervju var det med en eller to observatører, som var enten medstudent eller farmasøyter (masterveiledere med stilling på sykehuset). Det var åpent for at observatør kunne stille spørsmål på slutten av hvert intervju dersom hen mente at noe intervjuer ikke tok opp eller ikke gikk i dybden i, burde oppklares.

### **4.3 Etterarbeid – fra lydopptak til resultat**

#### **4.3.1 Transkribering**

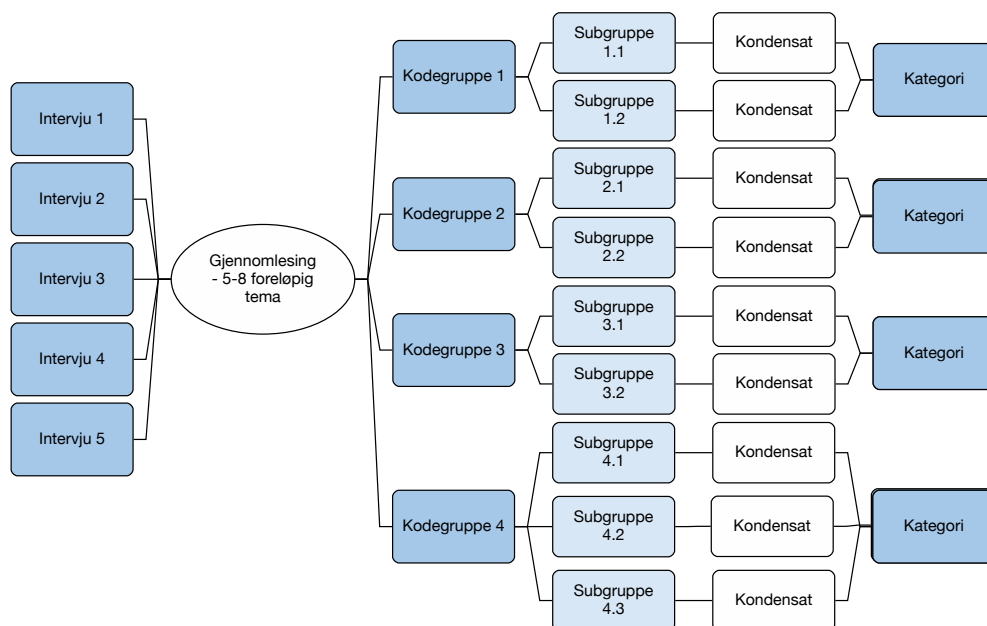
Ved å gjøre transkriberingen selv kan en forsker bli bedre kjent med materialet, og få et enda nærmere forhold til det til den senere analysen. Samtidig har man som intervjuer god innsikt i den non-verbale kommunikasjonen som fant sted og som også er verdifull ved en transkribering. Den non-verbale kommunikasjonen var ferskest i minnet i tidsrommet umiddelbart etter intervju, og transkriberingen ble derfor utført så snart etter intervju som mulig.

For å ivareta det som ble sagt ble transkriberingen gjort ord for ord, men noen ikke-ord ble utelatt der de ikke bidrar noe, for eksempel ”em” hvor em ikke er en tenkepause men en refleks fra personen. Lange ”eem” som tenkepauser ble tatt med. Der det var enten notert fra før eller hørbart at intervjudeltaker gjorde noe, som for eksempel å le nervøst, ble dette notert ved siden av ”he he”. Dette ble gjort for å få frem meningen med det som ble sagt, som kan være vanskelig å tolke kun ut ifra lydord.

### 4.3.2 Systematisk tekstkondensering

Intervju ble etter transkribering behandlet i flere omganger, slik som beskrevet av Malterud for systematisk tekstkondensering, en metode egnet for nybegynnere som ønsker å gå igjennom materialet systematisk og oversiktlig (Malterud, 2017, s. 97-116). Funn fra intervju ble diskutert flere ganger med andre i forskningsgruppen, som også hadde gjort analyse av de samme intervjuene.

Systematisk tekstkondensering kjennetegnes ved at en først leser gjennom intervjuene og danner seg 5-8 foreløpige tema, som videre danner grunnlag for dannelse av *kodegrupper*. Kodegrupper er samlinger av *meningsbærende enheter* – de delene av intervju som er av interesse som omhandler samme tematikk. Kodegruppene kan deles videre inn i 2-3 *subgrupper* som er undergrupper som belyser ulike deler av kodegruppene. Subgruppene er grunnlaget for videre *kondensering* – sammenfatning av materialet i en subgruppe. Til slutt dannes 3-5 *kategorier* som grunnlag for underavsnitt i resultater. Kategoriene er nye konsepter utviklet med bakgrunn i det sentrale meningsinnholdet i kodegruppene, ved hjelp av kondensatene. Analysen er en iterativ prosess hvor en går tilbake i metoden underveis (Malterud, 2017, s.113-114). En meget skjematisk oversikt over prosessen sees i figur 4.1. Analysen var i realiteten både mer kaotisk og fleksibel, hvor kodegrupper, subgrupper, kondensat og kategori ble endret flere ganger etter å ha gått tilbake noen steg i prosessen og diskutert funn med andre forskere.



**Figur 4.1** Oversikt over hovedtrekk av systematisk tekstkondensering. Prosessen er iterativ og fleksibel, hvor en regelmessig går tilbake i prosesstrinnene og er åpen for nye tolkninger og sorteringer.

Ved å lese gjennom intervjuene ble det oppfanget noen klare tema; ansvar, erfaring, kompetanse, informasjon, forlikelighet, utfordringer. Disse dannet et foreløpig grunnlag for sortering i kodegrupper. Disse kodegruppene var i det videre arbeidet fleksible og kunne lett endres, som å legge til grupper eller slå noen sammen.

Med foreløpige tema som grunnlag ble lange avsnitt med informasjon man ønsker å arbeide videre med – meningsbærende enheter – sammenfattet til noen litt kortere koder i analyseverktøyet *Nvivo* (QSR International). Meningsbærende enheter sammenfatter og beskriver det informantene sa, helst i «jeg» form. Disse skulle fortelle hva sykepleieren mente eller sa, heller enn å fortelle overordnet hva innholdet handler om. Eksempelvis ble en meningsbærende enhet kodet ”vanskelig å se utfelling” heller enn ”utfelling”.

Da alle intervjuene var bearbeidet noen ganger, og de meningsbærende enhetene var hentet ut av materialet, startet prosessen med å danne subgrupper. Subgruppene bidro til at man lettere kunne plassere meningsbærende enheter i passende kodegruppe. Dersom det fantes materiale i kodegruppene som ikke passer inn, eller var motsigende, indikerte dette at kodene bør bearbeides ytterligere. For eksempel ble de flyttet til en annen kodegruppe der det passet bedre eller det ble laget en ny kodegruppe. Denne prosessen var avhengig av at man ikke låser seg fast i det som er, men heller prøver å tenke nytt og være åpen for nye sorteringer.

Etter systematisering av materialet i kodegrupper med subgrupper ble innholdet i hver subgruppe kondensert, og videre ble dette brukt til utforming av resultater med innspill av treffende sitat. Etter at resultater ble skrevet ned ble det vendt tilbake til det originale skriftmaterialet – intervjuene – for å se at resultatene samsvarer med det som ble sagt og ment i intervjuene.



## **5 Eksperimentelle resultater**

### **5.1 Analyse for potensiell utfelling**

Alle blandinger i denne delen av studien ble gjort med den fettfrie versjonen av Numeta G13E kalt Numeta G13Eaq. Alle forsøk ble utført på ufortynnede prøver.

#### **5.1.1 Partikkeltelling ved lysblokkade**

Kravet for parenterale væsker over 100 ml fra Ph.Eur. ble benyttet for antall sub-visuelle partikler/ml (målt med Accusizer); ikke over 25 partikler/ml  $\geq 10 \mu\text{m}$ , og ikke over 3 partikler/ml  $\geq 25 \mu\text{m}$  (Ph.Eur. 2.9.19). I tillegg var partikler  $\geq 5 \mu\text{m}$  interessante da nyfødte og premature nyfødte har kapillærer med liten diameter, ned til  $4 \mu\text{m}$  (Parikh et al., 2015).

##### **5.1.1.1 Test av sentrifugerør**

For å sjekke bakgrunnsnivå av sub-visuelle partikler fra sentrifugerør ble sentrifugerør fra nyåpnede poser fylt med Milli-Q vann og analysert. Alle poser med sentrifugerør inneholdt rør som møtte kravet om under 100 partikler/ml  $\geq 0,5 \mu\text{m}$ , med to unntak 13.01.20 (tabell 5.1). Det kan likevel bemerkes at begge rør fra 13.01.20 ville gitt et meget lite bidrag til antall partikler  $\geq 10$  og  $\geq 25 \mu\text{m}$ . Rør fra disse posene ble kassert for bruk i denne studien. Resultater fra Milli-Q-vann kontroller fra forsøkene er også tatt med i tabell 5.1.

**Tabell 5.1** Måling av partikkelinnhold i nye sentrifugerør fylt med Milli-Q vann ved hver nyåpnede pose. Målinger utenfor kravet på 100 partikler/ml er markert med \*, og posen ble ikke brukt videre. Gjennomsnitt medregnet rørene som ikke holdt kravet.

Dato	Batch	Antall partikler/ml			
		≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm
28.11.19	24818075	89	3,8	1,6	1,3
28.11.19	24818075	16	0,5	0,1	0,0
28.11.19	24818075	78	1,3	0,3	0,0
09.12.19	24818075	18	0,3	0,0	0,0
09.12.19	24818075	30	3,1	0,7	0,1
09.12.19	24818075	63	5,0	2,4	0,2
10.12.19	24818075	36	1,4	0,3	0,2
10.12.19	24818075	44	0,6	0,1	0,0
20.12.19	24818075	55	1,3	0,3	0,1
12.12.19	24818075	71	1,3	0,4	0,1
12.12.19	24818075	46	2,3	0,8	0,2
12.12.19	24818075	52	1,4	0,5	0,3
19.12.19	24818075	67	1,8	0,8	0,4
19.12.19	24818075	69	0,4	0,1	0,0
20.12.19	24818075	15	0,4	0,2	0,0
20.12.19	24818075	44	0,6	0,1	0,1
20.12.19	24818075	43	1,7	0,5	0,3
06.01.20	24818075	22	0,5	0,1	0,0
06.01.20	24818075	32	0,4	0,2	0,1
06.01.20	24818075	15	0,4	0,1	0,1
07.01.20	24818075	92	3,3	1,5	0,3
07.01.20	24818075	37	1,0	0,5	0,2
07.01.20	24818075	82	7,9	3,7	1,9
08.01.20	24818075	55	1,6	0,3	0,1
08.01.20	24818075	67	2,7	1,9	1,5
08.01.20	24818075	19	0,5	0,3	0,2
13.01.20	24818075	139*	2,8	1,2	0,5
13.01.20	24818075	220*	6,0	1,1	0,3
13.02.20	29419106	11	2,2	1,9	1,8
14.02.20	29419106	38	1,7	0,9	0,5
14.02.20	29419106	15	1,1	0,7	0,1
<b>Gjennomsnitt ± standardavvik</b>		<b>54 ± 42</b>	<b>2,0 ± 1,8</b>	<b>0,8 ± 0,8</b>	<b>0,3 ± 0,5</b>

### 5.1.1.2 Analyse av prøver

Resultater fra partikkeltelling med Accusizer i blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq samt kontroller vises i tabeller 5.2 for cefotaksim, 5.3 for gentamicin og 5.4 for metronidazol.

Samtlige resultater av alle blandingsforhold med alle legemidler var godt innenfor kravene. I tillegg var resultatene for partikkelantall/ml  $\geq 5 \mu\text{m}$  relativt lave, alle under 25 partikler/ml.

Det var en tendens til at blandingene av legemiddel og Numeta G13Eaq hadde generelt et høyere totalt partikkelantall enn kontrollene med legemidlene gentamicin og metronidazol (men ikke cefotaksim), samt Numeta G13Eaq (tabell 5.2, 5.3 og 5.4). Ser man på størrelsesfraksjonene for blandinger og kontroller var det lave partikkelantall for alle.

Blandinger av cefotaksim og Numeta G13Eaq hadde et lavt totalt partikkelantall, hvilket også ble sett i kontrollene (tabell 5.2). Én parallell av en kontroll av Numeta G13Eaq under forsøk med cefotaksim (tabell 5.2) hadde 4,1 partikler/ml  $\geq 25 \mu\text{m}$ ; dvs. utenfor kravet om maksimalt 3 partikler/ml  $\geq 25 \mu\text{m}$ . Denne hadde også høyere totalt antall partikler; 280/ml versus 50-100/ml, som var tendensen ellers. Siden dette bare gjaldt kontroll og verdier for blandinger var lave, ble dette ansett som en forurensning fra sentrifugerøret eller operatør til sentrifugerør.

**Tabell 5.2** Antall partikler/ml for blandinger av cefotaksim + Numeta G13Eaq, samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ )

Blandingsforhold/kontroll	Tid etter blanding	Antall partikler/ml			
		$\geq 0,5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
Cefotaksim 9+1	Umiddelbart	74 $\pm$ 25	2,4 $\pm$ 0,7	1,1 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,2
	Etter 4 timer	152 $\pm$ 26	4,3 $\pm$ 1,5	1,9 $\pm$ 0,7	0,6 $\pm$ 0,0
Cefotaksim 1+1	Umiddelbart	135 $\pm$ 27	2,3 $\pm$ 1,0	1,0 $\pm$ 0,4	0,2 $\pm$ 0,1
	Etter 4 timer	94 $\pm$ 9	5,6 $\pm$ 1,2	2,6 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 0,2
Cefotaksim 1+20	Umiddelbart	191 $\pm$ 156	2,9 $\pm$ 1,8	1,0 $\pm$ 0,8	0,3 $\pm$ 0,4
	Etter 4 timer	56 $\pm$ 13	2,6 $\pm$ 0,2	0,8 $\pm$ 0,2	0,1 $\pm$ 0,1
Kontroll Cefotaksim	Umiddelbart	65 $\pm$ 23	3,7 $\pm$ 3,1	2,4 $\pm$ 2,7	0,9 $\pm$ 1,5
	Etter 4 timer	93 $\pm$ 11	2,4 $\pm$ 1,1	1,1 $\pm$ 0,3	0,3 $\pm$ 1,1
Kontroll Numeta G13Eaq	Umiddelbart	149 $\pm$ 114	8,9 $\pm$ 11,5	4,0 $\pm$ 5,1	1,5 $\pm$ 2,3*
	Etter 4 timer	102 $\pm$ 61	2,5 $\pm$ 1,2	1,2 $\pm$ 0,9	0,4 $\pm$ 0,5

\* Tre paralleller med partikkelantall 0,1, 0,4 og 4,1 pr ml  $\geq 25 \mu\text{m}$

Blandingsforholdet 1+1 med gentamicin og Numeta G13Eaq ble gjentatt på grunn av mistanke om forurensning ved første forsøk var det et høyt totalt partikkelantall i kontroll for

Numeta G13Eaq – 388 partikler/ml versus i de andre forsøkene på 50-150 partikler/ml. I tillegg hadde både kontrollen for Numeta G13Eaq og blandingene med gentamicin og Numeta G13Eaq høyt antall partikler  $\geq 25 \mu\text{m}$ , hvorav én parallell utenfor grenseverdien på  $\geq 3$  partikler/ml. Kun verdier fra det gjentatte forsøket vises i tabell 5.3.

**Tabell 5.3** Antall partikler/ml for blandinger av gentamicin + Numeta G13Eaq, samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ).

Blandingsforhold/kontroll	Tid etter blanding	Antall partikler/ml			
		$\geq 0,5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
Gentamicin 9+1	Umiddelbart	318 $\pm$ 67	4,6 $\pm$ 1,4	1,6 $\pm$ 0,3	0,2 $\pm$ 0,1
	Etter 4 timer	420 $\pm$ 156	9,2 $\pm$ 8,6	1,5 $\pm$ 0,7	0,2 $\pm$ 0,3
Gentamicin 1+1*	Umiddelbart	420 $\pm$ 71	4,6 $\pm$ 1,1	2,1 $\pm$ 0,6	0,2 $\pm$ 0,2
	Etter 4 timer	469 $\pm$ 101	2,2 $\pm$ 0,5	0,7 $\pm$ 0,0	0,1 $\pm$ 0,0
Gentamicin 1+25	Umiddelbart	285 $\pm$ 41	8,6 $\pm$ 7,5	4,1 $\pm$ 3,8	1,3 $\pm$ 1,1
	Etter 4 timer	179 $\pm$ 72	2,2 $\pm$ 1,0	1,0 $\pm$ 0,8	0,2 $\pm$ 0,3
Kontroll Gentamicin	Umiddelbart	23 $\pm$ 6	1,4 $\pm$ 0,2	0,6 $\pm$ 0,1	0,1 $\pm$ 0,1
	Etter 4 timer	23 $\pm$ 18	0,6 $\pm$ 7,0	0,4 $\pm$ 0,4	0,1 $\pm$ 0,1
Kontroll Numeta G13Eaq	Umiddelbart	89 $\pm$ 76	1,2 $\pm$ 0,3	0,5 $\pm$ 0,1	0,2 $\pm$ 0,1
	Etter 4 timer	76 $\pm$ 11	2,0 $\pm$ 1,9	0,8 $\pm$ 0,9	0,3 $\pm$ 0,4

\*Forsøk med blandingsforhold 1+1 gjentatt på grunn mistanke om forurensning

**Tabell 5.4** Antall partikler/ml for blandinger av metronidazol + Numeta G13Eaq, samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ )

Blandingsforhold/kontroll	Tid etter blanding	Antall partikler/ml			
		$\geq 0,5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
Metronidazol 7+1	Umiddelbart	374 $\pm$ 62	6,5 $\pm$ 4,9	1,9 $\pm$ 2,0	0,2 $\pm$ 0,2
	Etter 4 timer	524 $\pm$ 356	9,1 $\pm$ 4,9	3,1 $\pm$ 2,7	0,3 $\pm$ 0,5
Metronidazol 1+1	Umiddelbart	698 $\pm$ 97	13,5 $\pm$ 5,1	1,8 $\pm$ 1,8	0,1 $\pm$ 0,1
	Etter 4 timer	579 $\pm$ 162	4,8 $\pm$ 1,9	1,4 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,2
Metronidazol 1+8	Umiddelbart	307 $\pm$ 70	2,0 $\pm$ 0,4	0,3 $\pm$ 0,1	0,0 $\pm$ 0,0
	Etter 4 timer	366 $\pm$ 138	2,7 $\pm$ 1,7	0,8 $\pm$ 0,9	0,1 $\pm$ 0,2
Kontroll Metronidazol	Umiddelbart	230 $\pm$ 30	10,9 $\pm$ 5,9	4,0 $\pm$ 1,6	0,5 $\pm$ 0,5
	Etter 4 timer	157 $\pm$ 105	5,1 $\pm$ 5,2	2,8 $\pm$ 2,7	0,4 $\pm$ 0,6
Kontroll Numeta G13Eaq	Umiddelbart	87 $\pm$ 41	2,7 $\pm$ 1,2	0,8 $\pm$ 0,5	0,2 $\pm$ 0,3
	Etter 4 timer	191 $\pm$ 184	5,8 $\pm$ 6,5	2,8 $\pm$ 3,3	0,3 $\pm$ 0,6

### 5.1.2 Turbiditetsmåling

Turbiditet vist som FNU i blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq samt kontroller vises i tabeller 5.5 for cefotaksim, 5.6 for gentamicin og 5.7 for metronidazol.

Alle prøver viste under 0,2-0,3 FNU forskjell fra kontroller og var innenfor de fastsatte krav. Prøvene hadde lav turbiditet med gjennomsnittlige FNU verdier mellom 0,1-0,3 og lave

standardavvik. Kontroller for både legemidler, Numeta G13Eaq og Milli-Q vann hadde verdier mellom 0,1-0,2 FNU.

Blandingen med cefotaksim og Numeta i 1+1 forhold hadde en FNU verdi på  $0,30 \pm 0,07$  observert. Den tilhørende kontrollen for Numeta G13aq hadde en FNU verdi på 0,20, som er høyere enn trenden (tabell 5.5).

**Tabell 5.5** Turbiditet vist som FNU for blandinger av cefotaksim + Numeta G13Eaq, samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ) for blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq

Blandingsforhold	Tid etter blanding	Turbiditet (FNU)	Kontroll		
			Legemiddel	Numeta G13Eaq	Milli-Q vann
Cefotaksim 9+1	Umiddelbart	$0,22 \pm 0,02$	0,17	0,14	0,13
	Etter 4 timer	$0,17 \pm 0,02$	0,19	0,13	0,13
Cefotaksim 1+1	Umiddelbart	$0,30 \pm 0,07$	0,18	0,20	0,11
	Etter 4 timer	$0,18 \pm 0,02$	0,20	0,12	0,14
Cefotaksim 1+20	Umiddelbart	$0,15 \pm 0,01$	0,17	0,14	0,13
	Etter 4 timer	$0,14 \pm 0,04$	0,19	0,15	0,11

Blanding av gentamicin og Numeta G13Eaq i 1+1 forhold ble gjennomført to ganger på grunn av høyt totalt partikkelantall målt med Accusizer ved første gjennomføring. Ved første forsøk hadde både prøvene og kontroll betydelig lavere resultater enn ved andre forsøk (tabell 5.6).

**Tabell 5.6** Turbiditet vist som FNU for blandinger av gentamicin + Numeta G13Eaq, samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ) for blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq

Blandingsforhold	Tid etter blanding	Turbiditet (FNU)	Kontroll		
			Legemiddel	Numeta G13Eaq	Milli-Q vann
Gentamicin 9+1	Umiddelbart	$0,14 \pm 0,01$	0,17	0,14	0,11
	Etter 4 timer	$0,12 \pm 0,02$	0,14	0,13	0,14
Gentamicin 1+1	Umiddelbart	$0,26 \pm 0,07$	0,18	0,33	0,26
	Etter 4 timer	$0,16 \pm 0,03$	0,15	0,29	0,2
Gentamicin 1+1 første forsøk*	Umiddelbart	$0,13 \pm 0,02^*$	0,16*	0,16*	0,13*
	Etter 4 timer	$0,14 \pm 0,01^*$	0,18*	0,18*	0,13*
Gentamicin 1+25	Umiddelbart	$0,14 \pm 0,03$	0,15	0,14	0,14
	Etter 4 timer	$0,13 \pm 0,02$	0,13	0,12	0,12

\*Blandingsforhold 1+1 gjentatt på grunn av høye partikkeltall målt med Accusizer, FNU verdier fra første forsøk vises da det var stort avvik fra det gjentatte forsøket

**Tabell 5.7** Turbiditet vist som FNU for blandinger av metronidazol + Numeta G13Eaq, samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ) for blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq

Blandingsforhold	Tid etter blanding	Turbiditet (FNU)	Kontroll		
			Legemiddel	Numeta G13Eaq	Milli-Q vann
Metronidazol 7+1	Umiddelbart	0,12 $\pm$ 0,02	0,13	0,13	0,14
	Etter 4 timer	0,13 $\pm$ 0,01	0,13	0,12	0,14
Metronidazol 1+1	Umiddelbart	0,16 $\pm$ 0,04	0,14	0,13	0,11
	Etter 4 timer	0,13 $\pm$ 0,02	0,11	0,14	0,11
Metronidazol 1+8	Umiddelbart	0,15 $\pm$ 0,05	0,15	0,20	0,18
	Etter 4 timer	0,15 $\pm$ 0,04	0,17	0,16	-*

\* Utilstrekkelig mengde prøve

### 5.1.3 pH måling for blandinger med TPNaq

Målte pH verdier i blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq samt kontroller vises i tabeller 5.8 for cefotaksim, 5.9 for gentamicin og 5.10 for metronidazol. Det ble generelt observert liten eller ingen endringer i pH mellom prøvene med blandinger og kontroll for Numeta G13Eaq, spesielt ved blandingsforhold 1+1 og de med høyere andel Numeta G13Eaq. Alle legemidlene hadde lavere pH enn Numeta G13Eaq, og blandinger med høyere andel legemiddel enn Numeta G13Eaq hadde noe lavere pH verdi enn de med høyere andel Numeta G13Eaq.

**Tabell 5.8** pH målt forblandinger av cefotaksim + Numeta G13Eaq, samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ) for blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq

Blandingsforhold	Tid etter blanding	pH	Kontroll	
			Legemiddel	Numeta G13Eaq
Cefotaksim 9+1	Umiddelbart	5,77 $\pm$ 0,03	5,41	6,34*
	Etter 4 timer	5,66 $\pm$ 0,03	5,39	5,86
Cefotaksim 1+1	Umiddelbart	5,79 $\pm$ 0,01	5,34	5,73
	Etter 4 timer	5,76 $\pm$ 0,01	5,30	5,73
Cefotaksim 1+20	Umiddelbart	5,86 $\pm$ 0,01	5,46	5,85
	Etter 4 timer	5,87 $\pm$ 0,01	5,40	5,88

\*I samme prøve ble det målt mange store partikler med Accusizer ( $4,1 \geq 25 \mu\text{m}$ ), en mulighet er at forurensning i sentrifugerøret påvirket pH til Numeta G13Eaq.

For blandinger av gentamicin og Numeta G13Eaq var pH for alle konsentrasjoner liknende som for kontroll med Numeta G13Eaq, til tross for at kontrollen av legemiddel viste pH over én pH enhet lavere enn Numeta G13Eaq (tabell 5.9).

**Tabell 5.9** pH målt for blandinger av gentamicin + Numeta G13Eaq, samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ) for blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq

Blandingsforhold	Tid etter blanding	pH	Kontroll	
			Legemiddel	Numeta G13Eaq
Gentamicin 9+1	Umiddelbart	5,57 $\pm$ 0,02	4,62	5,87
	Etter 4 timer	5,60 $\pm$ 0,02	4,68	5,90
Gentamicin 1+1	Umiddelbart	5,75 $\pm$ 0,00	4,55	5,81
	Etter 4 timer	5,74 $\pm$ 0,01	4,55	5,81
Gentamicin 1+25	Umiddelbart	5,72 $\pm$ 0,01	4,65	5,73
	Etter 4 timer	5,73 $\pm$ 0,01	4,74	5,75

Blandinger av metronidazol og Numeta G13Eaq med høyere andel legemiddel enn Numeta G13Eaq hadde betydelig lavere pH enn kontroll for Numeta G13Eaq (tabell 5.10).

**Tabell 5.10** pH målt for blandinger av metronidazol + Numeta G13Eaq, samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ) for blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq

Blandingsforhold	Tid etter blanding	pH	Kontroll	
			Legemiddel	Numeta G13Eaq
Metronidazol 7+1	Umiddelbart	5,33 $\pm$ 0,01	5,02	5,72
	Etter 4 timer	5,34 $\pm$ 0,01	5,06	5,72
Metronidazol 1+1	Umiddelbart	5,73 $\pm$ 0,03	5,09	5,79
	Etter 4 timer	5,62 $\pm$ 0,01	5,05	5,68
Metronidazol 1+8	Umiddelbart	5,68 $\pm$ 0,01	5,05	5,67
	Etter 4 timer	5,68 $\pm$ 0,01	5,05	5,67

#### 5.1.4 Visuell inspeksjon

Observerte resultater i blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq vises i tabeller 5.11 for cefotaksim, 5.12 for gentamicin og 5.13 for metronidazol. Det var generelt observert flere riper i prøveglass ved gjennomlysning med fokusert fiberlysstråle, som gjorde observasjoner av potensielle utfellinger utfordrende. I noen paralleller av flere legemidler og blandingsforhold ble det funnet en mulig forurensning med korte fibre eller avlange støvpartikler.

For blandinger med cefotaksim og Numeta G13Eaq ble det observert at prøvene med høy andel legemiddel i forhold til Numeta G13Eaq og kontrollene med legemiddel var svakt gulfarget. Gjennomlysning med Tyndall-lyskilde viste Tyndalleffekt i samtlige prøver, som også ble observert i kontroll med legemiddel. Observasjonene endret seg ikke over tid (tabell 5.11).

**Tabell 5.11** Visuelle observasjoner for blanding av cefotaksim + Numeta G13Eaq samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq, etter gjennomlysning med fokusert fiberlysstråle og laser (Tyndall-lyskilde). Parallell 1 og parallell 2 betegnes henholdsvis som P1 og P2, legemiddel som LM, Numeta G13Eaq som TPN

Blandingsforhold	Tid etter blanding	Prøve	Observasjon ved gjennomlysning med	
			Fokusert fiberlysstråle	Laser / Tyndall-effekt
Cefotaksim 9+1	Umiddelbart	Blanding	Gulfarget. Et fiberstrå funnet i P1	Sterk stråle
		Kontroll LM	Gulfarget. Et fiberstrå	Sterk stråle
		Kontroll TPN	Små luftbobler	Svak stråle
	Etter 4 timer	Blanding	Gulfarget. Et fiberstrå funnet i P1	Sterk stråle
		Kontroll LM	Gulfarget. Et fiberstrå	Sterk stråle
		Kontroll TPN	Små luftbobler	Svak stråle
	Etter 24 timer	Blanding	Gulfarget. Et fiberstrå funnet i P1	Sterk stråle
		Kontroll LM	Gulfarget. Et fiberstrå	Sterk stråle
		Kontroll TPN	Små luftbobler	Svak stråle
Cefotaksim 1+1	Umiddelbart	Blanding	Et fiberstrå i P1 og P2	Sterk stråle
		Kontroll LM	Gulfarget. Små luftbobler	Sterk stråle
		Kontroll TPN	Små luftbobler	Svak stråle
	Etter 4 timer	Blanding	Et fiberstrå i P1 og P2	Sterk stråle
		Kontroll LM	Gulfarget	Sterk stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Svak stråle
	Etter 24 timer	Blanding	Et fiberstrå i P1 og P2	Sterk stråle
		Kontroll LM	Gulfarget	Sterk stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Svak stråle
Cefotaksim 1+20	Umiddelbart	Blanding	Ingen visuelle tegn	Stråle
		Kontroll LM	Gulfarget	Stråle
		Kontroll TPN	Små luftbobler	Svak stråle
	Etter 4 timer	Blanding	Ingen visuelle tegn	Svak stråle
		Kontroll LM	Gulfarget	Stråle
		Kontroll TPN	Små luftbobler	Svak stråle
	Etter 24 timer	Blanding	Et fiberstrå i P2	Stråle
		Kontroll LM	Gulfarget	Sterk stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Svak stråle

For blandinger med gentamicin og Numeta G13Eaq ble det observert mye luftbobler eller små virvlende partikler ved gjennomlysning med fokusert fiberlysstråle, spesielt i blandingsforhold 1+1 og med høyere andel Numeta G13Eaq enn legemiddel. I sistnevnte blandingsforhold ble det også observert gulfarging av prøvene etter tid, samme funn ble gjort for kontrollen med Numeta G13Eaq. I samtlige prøver i alle blandingsforhold ble det ved gjennomlysning med Tyndall lyskilde funnet antydning til stråle eller svak stråle. Dette ble også funnet i kontroller med legemiddel og Numeta G13Eaq, men ikke i kontroll med Milli-Q-vann (tabell 5.12).



**Tabell 5.12** Visuelle observasjoner for blanding av gentamicin + Numeta G13Eaq samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq, etter gjennomlysning med fokusert fiberlysstråle og laser (Tyndall-lyskilde). Parallell 1, parallell 2 og parallell 3 betegnes henholdsvis som P1, P2 og P3, legemiddel som LM, Numeta G13Eaq som TPN

Blandingsforhold	Tid etter blanding	Prøve	Observasjon ved gjennomlysning med	
			Fokusert fiberlysstråle	Laser / Tyndall-effekt
Gentamicin 9+1	Umiddelbart	Blanding	Små luftbobler / partikler i P3	Antydning stråle
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Ingen stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Stråle
	Etter 4 timer	Blanding	Små luftbobler / partikler i P3	Svak stråle P1, antydning stråle P2 og P3.
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Svak stråle
		Kontroll TPN	Lett gulfarget	Stråle
	Etter 24 timer	Blanding	Små luftbobler / partikler i P3	Svak stråle
		Kontroll LM	Et fiberstrå. Luftbobler	Svak stråle
		Kontroll TPN	Gulfarget	Stråle
Gentamicin 1+1	Umiddelbart	Blanding	Små luftbobler / partikler. Et fiberstrå i P1	Svak stråle
		Kontroll LM	Et fiberstrå	Ingen stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Stråle
	Etter 4 timer	Blanding	Små luftbobler / partikler. Et fiberstrå i P1	Svak stråle
		Kontroll LM	Et fiberstrå	Ingen stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Stråle
	Etter 24 timer	Blanding	Små luftbobler / partikler. Et fiberstrå i P1 og P2	Svak stråle
		Kontroll LM	Et fiberstrå	Ingen stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Stråle
Gentamicin 1+25	Umiddelbart	Blanding	Små luftbobler	Stråle
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Svak stråle
		Kontroll TPN	Små luftbobler	Stråle
	Etter 4 timer	Blanding	Gulfarget. Små luftbobler. Et fiberstrå i P3	Stråle
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Svak stråle
		Kontroll TPN	Gulfarget	Stråle
	Etter 24 timer	Blanding	Gulfarget. Små luftbobler. Et fiberstrå i P3	Stråle
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Stråle
		Kontroll TPN	Sterkere gulfarget enn før	Stråle

For blandinger med metronidazol og Numeta G13Eaq ble det observert luftbobler eller små virvlende partikler i alle paralleller med blandingsforhold 1+1, og flere paralleller med høyere andel TPN enn legemiddel. Det ble ved flere paralleller av alle blandingsforhold funnet antydning til stråle eller svak stråle, denne var også tilstedeværende i kontroller med TPN (tabell 5.13).

**Tabell 5.13** Visuelle observasjoner for blanding av metronidazol + Numeta G13Eaq samt kontroller for legemiddel og Numeta G13Eaq, etter gjennomlysning med fokusert fiberlysstråle og laser (Tyndall-lyskilde). Parallell 1, parallell 2 og parallell 3 betegnes henholdsvis som P1, P2 og P3, legemiddel som LM, Numeta G13Eaq som TPN

Blandingsforhold	Tid etter blanding	Prøve	Observasjon ved gjennomlysning med	
			Fokusert fiberlysstråle	Laser / Tyndall-effekt
Metronidazol 7+1	Umiddelbart	Blanding	Et fiberstrå i P1	Ingen stråle
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Ingen stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Svak stråle
	Etter 4 timer	Blanding	Et fiberstrå i P1	Stråle i P1 og P3, svak stråle i P2
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Ingen stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Stråle
	Etter 24 timer	Blanding	Et fiberstrå i P1	Antydning stråle P3
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Ingen stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Stråle
Metronidazol 1+1	Umiddelbart	Blanding	Små luftbobler / partikler	Svak stråle
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Antydning ståle
		Kontroll TPN	Små luftbobler	Svak stråle
	Etter 4 timer	Blanding	Små luftbobler / partikler, spesielt mye i P3	Svak stråle
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Ingen stråle
		Kontroll TPN	Små luftbobler	Svak stråle
	Etter 24 timer	Blanding	Små luftbobler / partikler	Svak stråle i P1 og P3, antydning stråle i P2
		Kontroll LM	Ingen visuelle tegn	Antydning stråle
		Kontroll TPN	Ingen visuelle tegn	Antydning stråle
Metronidazol 1+8	Umiddelbart	Blanding	Små luftbobler / partikler i P2, P3	Antydning stråle
		Kontroll LM	Små luftbobler	Antydning stråle
		Kontroll TPN	Små luftbobler	Ingen stråle
	Etter 4 timer	Blanding	Ingen visuelle tegn	Antydning stråle
		Kontroll LM	Små luftbobler	Ingen stråle
		Kontroll TPN	Et fiberstrå. Små luftbobler	Stråle
	Etter 24 timer	Blanding	Små luftbobler / partikler i P2, P3	Antydning stråle
		Kontroll LM	Små luftbobler	Ingen stråle
		Kontroll TPN	To fiberstrå. Små luftbobler	Stråle

## 5.2 Analyse av emulsjonsstabilitet

Alle analyser utenom pH-måling ble utført på fortynnede blandinger av legemiddel og Numeta G13E. Tilhørende kontroller av Numeta G13E ble fortynnet i samme grad.

### 5.2.1 Dråpetelling ved lysblokkade og estimering av PFAT5

#### 5.2.1.1 Test av sentrifugerør

Som tidligere beskrevet, ble bakgrunnsnivå av partikler bestemt ved lysblokkade hver gang en ny pose ble åpnet. Dette ble også gjennomført for rør brukt til dråpetelling, men her var nedre størrelse 1,8 µm. Antall partikler/ml  $\geq 5$  µm ble bestemt for å få en innsikt i hvilken grad sentrifugerørene kunne bidra til de estimerte verdiene for prosentandel fett i dråper større enn 5 µm (PFAT5)

Det ble målt gjennomsnittlig 0-3 partikler/ml  $\geq 5$  µm (vist i tabell 5.14), som tilsier at sentrifugerør bidro i liten grad til estimerte verdier av PFAT5.

**Tabell 5.14** Måling av partikkelinnhold/ml i sterile sentrifugerør ved hver nyåpnede pose

Dato	Batch	Antall partikler/ml	
		$\geq 1,8$ µm	$\geq 5$ µm
17.01.20	24818075	5	2,7
17.01.20	24818075	11 *	-*
20.01.20	24818075	2	0,4
22.01.20	24818075	6	1,1
23.01.20	24818075	4	1,9
24.01.20	29419106	3	1,2
27.01.20	29419106	2	0,6
27.01.20	29419106	2	0,7
31.01.20	29419106	4	1,0
31.01.20	29419106	3	0,5
18.02.20	29419106	9	0,9
18.02.20	29419106	9	0,8
<b>Gjennomsnitt ± standardavvik</b>		5,0 ± 3,1	1,1 ± 0,7

\* usikkert, fil ikke tilgjengelig, men verdi antall partikler/ml  $\geq 1,8$  µm notert for hånd

#### 5.2.1.2 Sammenlikning av Numeta G13E kontrollprøver

Resultater fra alle kontrollene av Numeta G13E for dråpetelling ble ved lysblokkade etterfulgt av estimering av PFAT5 ble samlet i tabell 5.15. Det ble observert relativt stor spredning i PFAT5 for kontrollprøver med Numeta G13E – fra 0,027 til 0,635. Størst spredning ble observert i den første posen med Numeta G13E som ble brukt til prøver med metronidazol, se

tabell 5.15. Den andre posen viste mer stabile verdier gjennom hele bruksperioden på 8 døgn (innenfor anbefalt brukstid), mens den tredje posen viste veldig lave verdier.

**Tabell 5.15** Oversikt over beregnet PFAT5 for enkeltmålinger av kontroller fra ulike Numeta G13E poser. Kontrollene kan spores tilbake til dato for tilberedning av Numeta G13E-posen, hvilken forsøksserie de ulike Numeta G13E-posene ble benyttet til og hvilken dato posene ble brukt. PFAT5 beregnet for to tidspunkt (umiddelbart og etter 4 timer). Kontroller utenfor kravet på PFAT5 < 0,40 % vises med fet kursiv

TPN navn, dato for tilberedning	Tilhører følgende forsøksserie	Dato for måling	PFAT5	
			Umiddelbar	4 timer
TPN 1, 15.01.20	Metronidazol (1+1)	17.01.20	0,049	<b>0,458</b>
	Metronidazol (1+8)	20.01.20	0,086	0,053
	Metronidazol (7+1)	21.01.20	<b>0,635</b>	0,163
TPN 2, 23.01.20	Gentamicin (1+1)	23.01.20	0,132	0,065
	Cefotaksim (9+1)	24.01.20	0,119	0,131
	Cefotaksim (1+1)	27.01.20	0,185	0,240
	Cefotaksim (1+20)	27.01.20	0,136	0,149
	Gentamicin (1+25)	31.01.20	0,280	0,167
	TPN 3, 17.02.20	Gentamicin (9+1)	18.02.20	0,031

### 5.2.1.3 Analyse av prøver

Resultatene fra dråpetelling ble regnet om til PFAT5 i prøver med blandinger av legemiddel og Numeta G13Eaq. Resultatene ble vurdert etter forslag om forlikelighet dersom PFAT5 < 0,40 % (Driscoll et al. 2001; Staven 2016). Resultatene vises i tabeller 5.16 for cefotaksim, 5.17 for gentamicin og 5.18 for metronidazol.

For blandinger av cefotaksim og Numeta G13E var blandingsforhold 9+1 og 1+20 innenfor kravet både for nyblandede prøver og etter 4 timer. For blandingsforholdet 1+1 viste prøven etter 4 timer PFAT5 litt over 0,40 %, men med relativt lavt standardavvik. Kontrollen til disse prøvene var i det noe høyere området for kontroller av Numeta G13E.

**Tabell 5.16** Estimert PFAT5 i blandinger av cefotaksim + Numeta G13E, samt for kontroll med Numeta G13E. Resultatet vises som gjennomsnitt ± standardavvik (n=3) for blandingene. Resultater utenfor kravet på PFAT5 < 0,40 % vises med fet kursiv

Blandingsforhold	Tid etter blanding	PFAT5	Kontroll
Cefotaksim 9+1	Umiddelbart	0,240 ± 0,090	0,119
	Etter 4 timer	0,150 ± 0,147	0,131
Cefotaksim 1+1	Umiddelbart	0,276 ± 0,040	0,185
	Etter 4 timer	<b>0,414 ± 0,045</b>	0,240
Cefotaksim 1+20	Umiddelbart	0,387 ± 0,042	0,136
	Etter 4 timer	0,243 ± 0,021	0,149

For blandinger med gentamicin og Numeta G13E var blandingsforholdet 1+1 innenfor kravet om PFAT5 < 0,40 %. Blandingsforholdet 9+1 var umiddelbar prøven lav, mens etter 4 timer var resultatet høyt og utenfor kravet, med relativt lavt standardavvik. Kontrollen med Numeta G13E hadde lav andel PFAT5. Blandingsforholdet 1+25 viste en umiddelbar prøve noe over kravet med relativt lavt standardavvik, men med en kontroll av Numeta G13E i det noe høyere området for kontroller. Prøven etter 4 timer hadde et resultat innenfor kravet.

**Tabell 5.17** Estimert PFAT5 i blandinger av i blandinger av gentamicin + Numeta G13E, samt for kontroll med Numeta G13E. Resultatet vises som gjennomsnitt ± standardavvik (n=3) for blandingene. Resultater utenfor kravet på PFAT5 < 0,40 % vises med fet kursiv

Blandingsforhold	Tid etter blanding	PFAT5	Kontroll
<b>Gentamicin 9+1</b>	Umiddelbart	0,102 ± 0,027	0,031
	Etter 4 timer	<b>0,740 ± 0,069</b>	0,025
<b>Gentamicin 1+1</b>	Umiddelbart	0,218 ± 0,051	0,132
	Etter 4 timer	0,243 ± 0,036	0,065
<b>Gentamicin 1+25</b>	Umiddelbart	<b>0,517 ± 0,075</b>	0,280
	Etter 4 timer	0,254 ± 0,053	0,167

For blandinger med metronidazol og Numeta G13E var blandingsforholdet 1+8 innenfor kravet om PFAT5 < 0,40 %. For blandingsforholdet 7+1 og 1+1 var PFAT5 etter 4 timer utenfor kravet. I begge tilfeller var kontrollen med Numeta G13E i det mellomhøye til svært høye området for kontroller

**Tabell 5.18** Estimert PFAT5 i blandinger av i blandinger av metronidazol + Numeta G13E, samt for kontroll med Numeta G13E. Resultatet vises som gjennomsnitt ± standardavvik (n=3) for blandingene. Resultater utenfor kravet på PFAT5 < 0,40 % vises med fet kursiv

Blandingsforhold	Tid etter blanding	PFAT5	Kontroll
<b>Metronidazol 7+1</b>	Umiddelbart	0,339 ± 0,078	0,635
	Etter 4 timer	<b>0,423 ± 0,091</b>	0,163
<b>Metronidazol 1+1</b>	Umiddelbart	0,155 ± 0,027	0,049
	Etter 4 timer	<b>0,477 ± 0,364</b>	0,458
<b>Metronidazol 1+8</b>	Umiddelbart	0,163 ± 0,025	0,086
	Etter 4 timer	0,135 ± 0,043	0,053

### 5.2.2 Gjennomsnittlig dråpestørrelse, polydispersitetsindeks og zetapotensial

Resultatene fra Zetasizer vises samlet i tabeller 5.19 for cefotaksim, 5.20 for gentamicin og 5.21 for metronidazol. Gjennomsnittlig dråpestørrelse for alle blandingsforhold med alle legemidler lå innenfor et område mellom 245-255 nm, og godt innenfor kravet for parenterale lipidemulsjoner om gjennomsnitt < 500 nm (USP, <729>). PDI for alle blandinger med legemidler var omtrent 0,150, som viser en smal, monodispers spredning av dråpestørrelser.

Zetapotensialet i de fortyndede prøvene og kontrollen viste at blandinger med cefotaksim og Numeta G13E samt metronidazol og Numeta G13E ikke endres i stor grad i forhold til kontrollen, selv ved større andel legemiddel enn Numeta G13E. For blandinger av gentamicin og Numeta G13E ble en gradvis øking i zetapotensial (mot null) observert ved økende andel legemiddel i forhold til Numeta G13E, sammenliknet med kontrollen.

**Tabell 5.19** Gjennomsnittlig dråpestørrelse, PDI og zetapotensial for cefotaksim + Numeta G13E, samt kontroll for Numeta G13E. Resultater vises som gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Blandingsforhold	Tid etter blanding	Gjennomsnittlig dråpestørrelse (nm)	PDI	Zetapotensial (mV)
Cefotaksim 9+1	Umiddelbart	252,0 ± 2,4	0,13 ± 0,02	-34,5 ± 1,0
	Etter 4 timer	249,5 ± 2,3	0,13 ± 0,01	-34,7 ± 1,0
Cefotaksim 1+1	Umiddelbart	248,2 ± 2,3	0,14 ± 0,03	-31,2 ± 0,6
	Etter 4 timer	249,6 ± 2,6	0,12 ± 0,01	-30,2 ± 0,6
Cefotaksim 1+20	Umiddelbart	249,0 ± 1,8	0,12 ± 0,01	-29,8 ± 0,9
	Etter 4 timer	248,9 ± 1,7	0,14 ± 0,02	-29,7 ± 0,7
Kontroll	Umiddelbart	249,8 ± 2,1	0,12 ± 0,03	-29,8 ± 0,7
	Etter 4 timer	261,9 ± 19,2	0,17 ± 0,06	-29,1 ± 0,5

**Tabell 5.20** Gjennomsnittlig dråpestørrelse, PDI og zetapotensial for gentamicin + Numeta G13E, samt kontroll for Numeta G13E. Resultater vises som gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Blandingsforhold	Tid etter blanding	Gjennomsnittlig dråpestørrelse (nm)	PDI	Zetapotensial (mV)
Gentamicin 9+1	Umiddelbart	248,4 ± 3,0	0,134 ± 0,03	-7,5 ± 0,8
	Etter 4 timer	247,0 ± 2,8	0,141 ± 0,02	-7,6 ± 0,8
Gentamicin 1+1	Umiddelbart	247,1 ± 2,1	0,120 ± 0,01	-13,5 ± 0,5
	Etter 4 timer	247,4 ± 1,4	0,137 ± 0,03	-14,1 ± 1,2
Gentamicin 1+25	Umiddelbart	248,6 ± 2,1	0,137 ± 0,03	-23,2 ± 0,5
	Etter 4 timer	247,8 ± 1,7	0,133 ± 0,02	-23,9 ± 0,6
Kontroll	Umiddelbart	249,9 ± 1,6	0,126 ± 0,02	-29,6 ± 0,9
	Etter 4 timer	249,1 ± 1,6	0,134 ± 0,02	-28,7 ± 2,0

**Tabell 5.21** Gjennomsnittlig dråpestørrelse, PDI og zetapotensial for metronidazol + Numeta G13E, samt kontroll for Numeta G13E. Resultater vises som gjennomsnitt ± standardavvik (n=3)

Blandingsforhold	Tid etter blanding	Gjennomsnittlig dråpestørrelse (nm)	PDI	Zetapotensial (mV)
Metronidazol 7+1	Umiddelbart	247,6 ± 2,7	0,121 ± 0,01	-24,8 ± 10,5*
	Etter 4 timer	246,7 ± 1,6	0,129 ± 0,02	-31,6 ± 1,2
Metronidazol 1+1	Umiddelbart	247,4 ± 1,9	0,147 ± 0,02	-30,9 ± 0,4
	Etter 4 timer	247,6 ± 2,9	0,131 ± 0,02	-31,1 ± 3,0
Metronidazol 1+8	Umiddelbart	249,3 ± 2,3	0,131 ± 0,01	-30,7 ± 1,5
	Etter 4 timer	248,2 ± 1,2	0,129 ± 0,03	-29,7 ± 0,5
Kontroll	Umiddelbart	248,5 ± 2,3	0,124 ± 0,02	-29,9 ± 0,8
	Etter 4 timer	249,2 ± 2,8	0,119 ± 0,02	-29,4 ± 0,7

\*Store avvik i målinger mellom alle paralleller av uviss årsak, mulig fuktig dip-celle

### 5.2.3 pH måling av blandinger med Numeta G13E

Målte pH verdier i blandinger av legemiddel og Numeta G13E samt kontroller vises i tabeller 5.22 for cefotaksim, 5.23 for gentamicin og 5.24 for metronidazol. Samtlige prøver i alle konsentrasjoner for både cefotaksim, gentamicin og metronidazol viser pH verdier i området mellom det produsenten angir for blandet 3-kammerpose (pH ca. 5,5) og kontrollene med Numeta G13E med tilsetninger. pH for alle legemiddelkontrollene er lavere enn Numeta G13E, men påvirker i liten grad pH i blandingene selv ikke der legemiddel > TPN.

**Tabell 5.22** pH verdier for cefotaksim + Numeta G13E, samt kontroll for Numeta G13E. Resultatet vises som gjennomsnitt ± standardavvik (n=3) for blandinger av legemiddel og Numeta G13E. Kontroll for legemiddel (markert med \*) er hentet fra pH måling med Numeta G13Eaq for lettere sammenlikning; denne målingen er ikke utført samme dag som blanding av cefotaksim + Numeta G13E og kontroll Numeta G13E

Blandingsforhold	Tid etter blanding	pH	Kontroll Numeta G13E	Kontroll Cefotaksim*
Cefotaksim 9+1	Umiddelbart	5,71 ± 0,01	5,79	5,41
	Etter 4 timer	5,66 ± 0,02	5,81	5,39
Cefotaksim 1+1	Umiddelbart	5,84 ± 0,01	5,79	5,34
	Etter 4 timer	5,86 ± 0,01	5,80	5,30
Cefotaksim 1+20	Umiddelbart	5,84 ± 0,02	5,81	5,46
	Etter 4 timer	5,83 ± 0,02	5,83	5,40

**Tabell 5.23** pH verdier for gentamicin + Numeta G13E, samt kontroll for Numeta G13E. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ) for blandinger av legemiddel og Numeta G13E. Kontroll for legemiddel (markert med \*) er hentet fra pH måling med Numeta G13Eaq for lettere sammenlikning; denne målingen er ikke utført samme dag som blanding av gentamicin + Numeta G13E og kontroll Numeta G13E

Blandingsforhold	Tid etter blanding	pH	Kontroll Numeta G13E	Kontroll Metronidazol*
Gentamicin 9+1	Umiddelbart	5,49 $\pm$ 0,01	5,82	4,62
	Etter 4 timer	5,50 $\pm$ 0,02	5,80	4,68
Gentamicin 1+1	Umiddelbart	5,74 $\pm$ 0,00	5,82	4,55
	Etter 4 timer	5,77 $\pm$ 0,03	5,85	4,55
Gentamicin 1+25	Umiddelbart	5,84 $\pm$ 0,01	5,82	4,65
	Etter 4 timer	5,82 $\pm$ 0,01	5,81	4,74

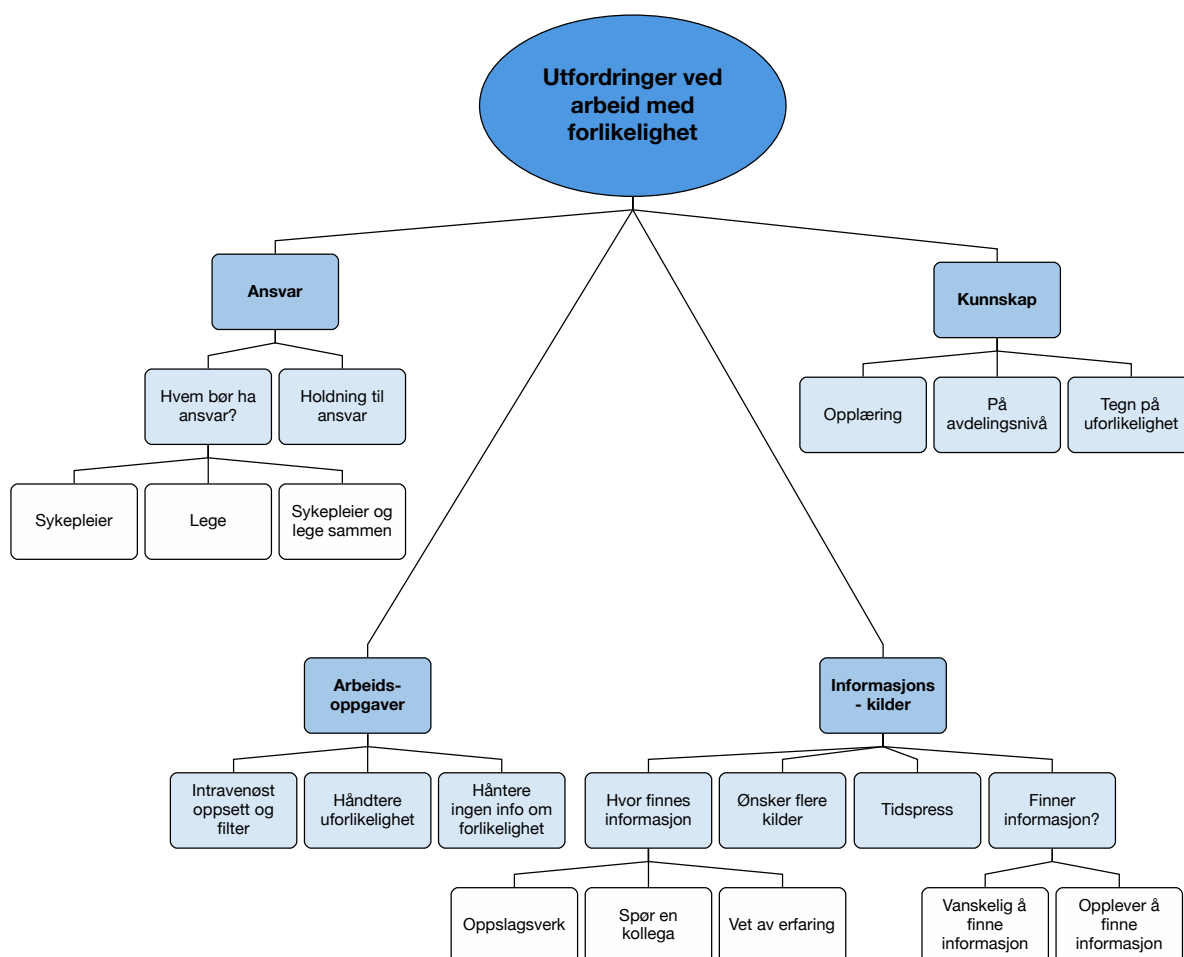
**Tabell 5.23** pH verdier for metronidazol + Numeta G13E, samt kontroll for Numeta G13E. Resultatet vises som gjennomsnitt  $\pm$  standardavvik ( $n=3$ ) for blandinger av legemiddel og Numeta G13E. Kontroll for legemiddel (markert med \*) er hentet fra pH måling med Numeta G13Eaq for lettere sammenlikning; denne målingen er ikke utført samme dag som blanding av metronidazol + Numeta G13E og kontroll Numeta G13E

Blandingsforhold	Tid etter blanding	pH	Kontroll Numeta G13E	Kontroll Metronidazol*
Metronidazol 7+1	Umiddelbart	5,43 $\pm$ 0,02	5,87	5,02
	Etter 4 timer	5,44 $\pm$ 0,01	5,86	5,06
Metronidazol 1+1	Umiddelbart	5,75 $\pm$ 0,01	5,84	5,09
	Etter 4 timer	5,75 $\pm$ 0,02	5,81	5,05
Metronidazol 1+8	Umiddelbart	5,65 $\pm$ 0,02	5,66	5,05
	Etter 4 timer	5,67 $\pm$ 0,01	5,65	5,05



## 6 Kvalitative resultater

I analysen ble det identifisert fire kategorier; ansvar, arbeidsoppgaver, informasjonskilder og kunnskap, se figur 6.1. I denne studien ble kun funn fra *informasjonskilder*, *arbeidsoppgaver* og *kunnskap* presentert og diskutert ettersom de best belyste utfordringer rundt sykepleiernes arbeid med forlikelighet på nyfødtintensivavdeling. Kodegruppen *ansvar* var noe sidestilt i forhold til hva som var primærinteressen i denne studien. Det kan likevel nevnes at kodegruppen *ansvar* hadde interessant informasjon om sykepleiernes mening om hvem som har ansvar om legemidler er forlikelege, om de er positive til dagens situasjon som den er eller om de ville endret på at noen bør ha mer eller mindre ansvar.



**Figur 6.1** Hierarki-kart over kodegrupper (mørkeblå, undergrupper av forlikelighet) og subgrupper (lyseblå, undergrupper av kodegrupper) detektert i intervju med sykepleiere. Ved subgrupper med spørsmål vises de "svarkategorier" (hvit, undergrupper av subgrupper)

## 6.1 Informasjonskilder for forlikelighet

### 6.1.1 Hvor finnes informasjon?

Alle sykepleiere nevnte Micromedex® Neofax som den primære kilden til informasjon om forlikelighet som de samt mange andre sykepleiere og leger er godt kjent med. Denne kilden ble beskrevet som god fordi den gir oversikt over hva et preparat er og ikke er forlikelig med. En annen positiv side ved Neofax er at den er lett tilgjengelig som digital ressurs på PC. Neofax finnes også som mobil-app som krever passord. Det ble nevnt at passordet på appen byttes så ofte at det oppleves som noe upraktisk.

*”Vi har jo medisiner som ikke går sammen, og som vi gir veldig ofte, men vi bruker noe som heter Neofax, som er vår bibel, og der står det jo veldig fint på hvem som kan gå sammen og hvem som ikke kan gå sammen.” – sykepleier 1*

En annen kilde er Micromedex® I.V. compatibility, som en mer erfaren sykepleier syntes godt om. I denne kilden finnes mye informasjon om forlikelighet mellom ulike legemidler og ulike parenterale ernæringsløsninger, men ikke nødvendigvis Numeta G13E, som er den TPN-løsningen som brukes på nyfødtintensivavdeling. Andre sykepleiere beskrev sannsynligvis også denne kilden uten å nevne hva den heter – de fortalte at man kan finne informasjon om forlikelighet mellom legemidler og TPN ved å søke på legemiddelet og gå inn på en TPN-fane for å finne om noe kan gis i samme intravenøse tilgang som TPN eller ikke. Denne funksjonen finnes ikke i Neofax, mens I.V. compatibility har dette.

Sykepleierne forklarte at de også bruker andre oppslagsverk. For en rask og praktisk måte å finne om to legemidler er forlikelege bruker sykepleierne OUS forlikelighetstabell (OUS 2018a) som er hengt opp flere steder på nyfødtintensivavdeling, se figur 2.4. En sykepleier syntes den inneholder nyttig informasjon om mange av de mest brukte legemidlene på avdelingen. Videre sa både erfarne og mindre erfarne sykepleiere at felleskatalogen og interaksjoner.no også kan gi informasjon om noe er forlikelig eller ikke.

De fleste sykepleierne opplevde å finne informasjonen de søker etter om forlikelighet mellom to legemidler, men det opplevdes som mer utfordrende å finne informasjon om forlikelighet med Numeta G13E. Når informasjon om forlikelighet med Numeta G13E ikke finnes blir sykepleierne tvunget til å finne alternative løsninger. En sykepleier beskrev hvordan hun

mener flere sykepleiere på avdelingen jobber: dersom spesifikk informasjon om Numeta G13E og dens forlikelighet med et legemiddel savnes, men det finnes informasjon om at andre TPN er forlikele med det legemiddelet, antar de at Numeta G13E også er forlikele. En annen sykepleier forklarte at hen prøver å finne informasjon om forlikelehet med de ulike bestanddelene i Numeta G13E som fett og elektrolytter, for å være sikre på at noe kan gis i samme lumen, og beskrev det som en vanskelig prosess.

*”[...] vi bruker veldig mye Numeta TPN og sånt og det er ikke, det er ikke alltid vi finner ut av om alt kan gå med det da for eksempel.” – sykepleier 5*

Flere sykepleiere fortalte at oppslagsverk for det meste bare gir informasjon om kun to legemidler, eller ett legemiddel og TPN, som administreres i samme lumen. Det skaper en viss usikkerhet hos flere ettersom de ofte må gi tre eller flere legemidler og TPN samtidig. Da sjekker flere av sykepleierne to og to legemidler sammen blant de flere legemidlene som pasienten skal ha. Dersom alle kombinasjonene av alle legemidler som skal administreres er forlikele, administreres legemidlene i samme lumen.

Oppslagsverk gir noen ganger svar sykepleierne ikke ønsker seg – at noe ikke er forlikele fører til problemstillinger på hvordan et legemiddel skal administreres. Det føles likevel betryggende å få et ja/nei om noe er forlikele så man slipper å lure på det, mente en sykepleier.

*”Observatør: blir målet å egentlig å bare finne et ja? Sykepleier 3: Mhm. [...] Eller finne et nei. For det er jo også veldig greit” – sykepleier 3*

Finnes det ingen informasjon om forlikelehet i oppslagsverk tolket sykepleierne dette på ulike måter. I den ene enden tolkes det at om det eksplisitt ikke står at det er uforlikele så kan det gis i samme lumen, og i den andre enden at man da faktisk ikke vet om de er forlikele og om de kan gis sammen.

Flere sykepleiere beskrev at om man må administrere legemidler og TPN i samme lumen og ikke vet om de er forlikele kan man spørre andre, enten annen sykepleier eller legen. Lege ble nevnt spesielt når det er spørsmål om uregistrerte legemidler. De intervjuede mente at mange sykepleiere har lang erfaring og vet kanskje om noe går sammen eller ikke, men det

nevnes ikke hvordan de erfarne sykepleierne har tilegnet seg kunnskap om det. En sykepleier var skeptisk til å følge informasjon fra andre sykepleiere blindt. En annen sykepleier syntes at en farmasøyt har en naturlig rolle for å få hjelp med å finne forlikelighetsinformasjon, da de har god kunnskap om databaser.

*”[...] om du hører ”ja det fungerer sammen”, så har du jo ikke, det er jo på en måte bare en muntlig beskjed. Man vet jo ikke om det faktisk fungerer sånn, skal man stole på andre [...]”* –sykepleier 4

Legemidlene og legemiddelkombinasjonene sykepleierne bruker mest lærer de seg ofte forlikelighetsinformasjon om, så det er nye legemidler og nye kombinasjoner som oppleves som det utfordrende av sykepleierne. Flere sykepleiere foreslo at det kunne være lurt å skrive ned hva man har erfart kan gis i samme lumen – både for de legemidler med og de uten dokumentasjon om det er forlikelig – men det ble reflektert over at det dog er et faremoment å følge dette uten å oppsøke kilder om forlikelighet, da det i mellomtiden kan fremkomme at en kombinasjon av legemidler og/eller TPN ikke er forlikelig likevel.

*”For det er jo litt sånn erfaringsbasert, at man vet at den og den og den går sammen også sjekker man bare seg selv for å være sikker på at, det jeg gjorde sist var riktig, eller at det ikke har kommet noen endringer”* – sykepleier 1

### **6.1.2 Tidspress på å finne forlikelighetsinformasjon**

En annen utfordring som ble trukket frem av alle intervjuede sykepleiere er tidspress. Det ble beskrevet at det generelt er dårlig tid til å utføre de arbeidsoppgaver sykepleierne gjør på avdelingen, og flere opplever å ha for lite tid til å undersøke ulike kilder for forlikelighet. Spesielt utfordrende oppleves det når mange legemidler og TPN skal gis, da mange kombinasjoner av legemiddel-legemiddel og legemiddel-TPN må sjekkes for forlikelighet.

*”[...] på nyfødtintensiv det er at vi har så dårlig tid, og spesielt hvis legemidler må gis akutt, hvis det er noe som skal gis sånn her da [viser med hendene at det går i samme Y-løp], så har du ikke tid til å begynne å slå opp og fikse”* – sykepleier 4

### **6.1.3 Ønsker mer informasjon om legemidlers forlikelighet med Numeta G13E**

I forhold til informasjon om forlikelighet var det mange sykepleiere som syntes at det er vanskeligst å finne informasjon om Numeta G13E og legemidler er forlikelege, da TPN generelt er så komplekst og forlikeleghetsinformasjon om én TPN ikke nødvendigvis kan gjelde Numeta G13E. En annen problemstilling som ble tatt opp er at det som er blitt testet for forlikeleghet av TPN og legemidler blir testet i andre legemiddelkonsentrasjoner- og hastigheter enn det som brukes på nyfødtintensivavdeling.

*”TPN det er jo den største utfordringen, få innganger, sånn at hvis man skal se på hva som går med Numeta [...] mot enten andre ting som skal gå kontinuerlig, eller, det er det mest hensiktsmessige.” – sykepleier 2*

Flere sykepleiere ønsket seg mer forlikeleghetsinformasjon mellom Numeta G13E og legemidler. Blant annet ble det uttrykt ønske om mer informasjon om legemidler som gis kontinuerlig, og noen konkrete eksempler kom frem under intervjuene; dopamin, adrenalin og insulin.

Noen sykepleiere ønsket seg også informasjon spesialtilpasset nyfødte som er lettere å forstå, som for eksempel å ha en Neofax på norsk. Det ble nevnt som spesielt problematisk at man må lete i ulike kilder, og at informasjon burde være samlet for lettere og raskere tilgjengelighet.

## **6.2 Arbeidsoppgaver**

### **6.2.1 Løse situasjoner med uforlikeleghet og ingen informasjon om forlikeleghet**

En av oppgavene på nyfødtintensivavdeling er å finne en løsning på hvordan gi uforlikeleghet legemidler samt legemidler sykepleiere ikke finner forlikeleghetsinformasjon om. Ulike tiltak ble tatt opp av sykepleierne; en kan pause et legemiddel, skylle og administrere et annet legemiddel, skylle igjen og fortsette med det opprinnelige legemidlet. Et annet alternativ er at legen sørger for at pasienten får flere intravenøse tilganger etter forespørsel fra sykepleier. Noen ganger er det ikke mulig å utføre nok tiltak som tilfredsstillende behovet om å kunne administrere uforlikeleghet legemidler eller de uten informasjon om forlikeleghet separat – i denne spesielle pasientgruppen er det en utfordring med for få infusjonsinnganger. Spesielt vanskelig er det når barnet kan få opptil 10-20 legemidler intravenøst i tillegg til TPN. En sykepleier forklarte at i slike tilfeller når mange preparater må gis i samme lumen blir filter

satt på, og man stoler på at filteret fanger opp den utfellingen som skjer før filteret. Få følte seg trygge på håndtering av uforlikelighet, men det ble trukket frem at det viktigste er at barnet må få den medisinen det trenger for å overleve. Likevel ble det uttrykt som ubehagelig for sykepleierne å ikke vite med sikkerhet om noe faktisk kan administreres sammen.

*”Vi prøver å unngå [å sette sammen legemidler/TPN med uviss forlikelighet], så langt det lar seg gjøre, og det går jo ofte, så går jo det. Men noen ganger så går det ikke og da må vi, må jo ha behandlingen, så det er det viktigste på en måte. For ikke informasjon betyr jo ikke at det ikke går heller ” – sykepleier 2*

### **6.2.2 Intravenøst oppsett og filter**

Filteret ble nevnt av sykepleierne som en trygghet som fanger opp utfellinger som dannes i det intravenøse oppsettet, men flere beskrev også at det har en del problematikk rundt seg. Eksempelvis kan filteret tette seg. Da stopper sykepleierne infusjonene for å undersøke hvorfor filteret er tett. En grunn til tett filter som ble nevnt av sykepleierne er at det ofte er for mye fett eller at noe er uforlikelig og danner utfelling. Dersom sykepleierne ikke finner en klar årsak til at filteret er tett mener flere at det kan være produksjonsfeil med filteret. Om de ikke finner noen klare uforlikeligheter byttes filteret, og da skal helst hele det intravenøse oppsettet byttes.

*”Men det kommer jo litt an på en måte hvor mye infusjoner, har du 5 forskjellige infusjoner som går der og såne ting så hender det at vi prøver å gjøre det sterilt nok til å bytte kun filteret, men som regel så må vi bytte alt.” – sykepleier 5*

## **6.3 Kunnskap om forlikelighet**

### **6.3.1 Opplæring**

Det ble tatt opp av en sykepleier at på deres avdeling med vidt erfaringsspenn og mye utskifting av sykepleiere kan det være en utfordring at alle får satt seg inn i alt og får nok kompetanse på forlikelighet. Sykepleierne forklarte at opplæringsløpet varer et halvt år, men det er ingen egen opplæring i forlikelighet – det læres sammen med annet på en egen fagdag om medisiner. Hva man lærer praktisk om forlikelighet kan være litt tilfeldig, ettersom hva slags pasienter en møter på, men de fleste har vært borti det å måtte undersøke om noe er forlikelig etter endt opplæringsløp. Flere sykepleiere oppfattet forlikelighetskunnskap som

noe som tilegnes basert på erfaring, og at man lærer best når man sjekker selv i kilder om noe er forlikelig.

*”[...] mer tid det får vi jo ikke, men da bør det være mer fokus [om forlikelighet på avdeling] sånn at det er lettere at vi har mer kontroll på det” – sykepleier 4*

### **6.3.2 På avdelingsnivå**

En sykepleier syntes det fortsatt er en vei å gå med fokus på forlikelighet på nyfødt-intensivavdeling, men noen tiltak har blitt gjort; etter beskjed fra sykepleierne om at forlikelighet er vanskelig ble det satt opp en forlikelighets-tabell, og dette har økt bevisstheten på at man må sjekke om legemidler og TPN er forlikelig. Mange sykepleiere mente at de og andre sykepleiere nå er flinke til å undersøke forlikelighet og å spørre hverandre om råd ved usikkerhet.

*”De fleste, jeg syntes at folk vet at [forlikelighet] er noe man skal se etter og sjekke. Så er det vel [...] ulikt hvor flinke folk er til å slå opp. Men det er mye spørsmål rundt det, det syntes jeg. [...] Det, ja, jeg tror det er en bevissthet på at det er noe vi må prøve å sjekke opp i hvert fall.” – sykepleier 3*

### **6.3.3 Aldri opplevd tegn på uforlikelighet**

Ingen av de intervjuede hadde selv oppdaget synlig uforlikelighet mens de har jobbet på avdelingen, men noen har blitt vist det av kollegaer. Alle har fått det fortalt eller sett bilder under opplæring hva som kan skje når noe er uforlikelig og danner utfelling. Det ble beskrevet at en uforlikelighet som lager utfelling er nesten umulig å se i TPN, som er en hvit emulsjon. Enda vanskeligere ble det med nye lysbeskyttelser på infusjoner som det har blitt krav om i 2019, mente en sykepleier. Uforlikelighet i emulsjon kan kanskje sees på at det dannes ”et slags fettlag” og at væsken begynner å ”flyte bakover” tilbake til pumpen eller TPN posen, ble det fortalt av sykepleierne. En sykepleier nevnte at man også kan se etter fargeforandring.

## 7 Diskusjon

Den eksperimentelle delen diskuteres først, hvor det startes med resultater. Etter redegjøring for hvorvidt cefotaksim, gentamicin og metronidazol er forlikelige med Numeta G13E, vil metoden brukt i eksperimentell studie diskuteres. Deretter følger diskusjon av kvalitative funn, etterfulgt av diskusjon av kvalitativ metode.

### 7.1 Eksperimentelle funn

#### 7.1.1 Cefotaksim og Numeta G13E

For alle blandingsforhold testet mellom cefotaksim og Numeta G13Eaq var alle resultater fra analyse for potensiell utfelling innenfor de satte krav, både umiddelbart etter sammenblanding og etter 4 timer. Partikkeltelling ved lysblokkerte viste antall partikler/ml godt innenfor Ph.Eur. kravet til sub-visuelle partikulære forurensninger (maksimalt 25 partikler/ml  $\geq 10 \mu\text{m}$  og 3 partikler/ml  $\geq 25 \mu\text{m}$ ). Selv antall partikler  $\geq 5 \mu\text{m}$ , som ble valgt som en ekstra størrelsesfraksjon å undersøke, viste et svært lavt antall partikler/ml. Alle turbiditetsmålinger var innenfor en forskjell på under 0,2-0,3 fra kontrollene som var satt som grenseverdi. Målt pH i prøve avvek lite fra kontroll med cefotaksim og ubetydelig fra kontroll med TPNaq, noe som indikerer at det ikke bør være utfellinger av verken legemiddel eller kalsium-fosfat forbindelser.

Under visuell inspeksjon ble Tyndall-effekt observert for alle prøver av legemiddel og Numeta G13Eaq, med sterkest effekt i de prøver med høyere eller lik andel legemiddel i forhold til Numeta G13aq. Prøvene med høyere andel legemiddel viste også en gulfarging. Samme Tyndall-effekt ble observert i kontrollen med legemiddel, som også var gulfarget. Tyndall-effekten kan skyldes at Cefotaxim Villerton er et pulver som må rekonstitueres før fortykning og at pulveret ikke er fullstendig løst opp til tross for at det ble vurdert som oppløst ved prøveopparbeidelsen. Dette støttes ved at prøver med lavere andel cefotaksim og høyere andel TPNaq, og dermed mindre legemiddel/ml, viste svakere Tyndall-effekt. Ved visuell observasjon ble det også oppdaget små fiberstrå i noen av parallellene, men dette ble også oppdaget i flere kontroller og antas å være forurensning fra tilberedning av prøvene. Dette kan muligens stamme fra kluten som ble brukt til å vasking av benk og utstyr som ble tatt inn i benken. Selv om den skulle være «partikkelfri» og egnet til formålet, ble det observert at den ikke var helt partikkelfri. En annen kilde til fiberstrå kan være små hår som ble observert



adhert til armbeskyttere, som kan ha løsnet under bevegelse og luftstrøm i LAF-benken. Den visuelle observasjonen tyder på ingen utfelling, og støttes av tidligere studier av cefotaksim i henholdsvis 20 mg/ml, 60 mg/ml og 300 mg/ml med andre TPN-blandinger, basert på visuell inspeksjon (Trissel et al., 1997; Veltri & Lee, 1996; Watson, 1985).

Fra analyse av emulsjonsstabilitet viste de fleste resultater at det ikke har skjedd en destabilisering av emulsjonen. Gjennomsnittlig dråpestørrelse og PDI var godt innenfor forventningene for en stabil emulsjon til parenteral administrasjon. Disse er bestemt med en ensemble teknikk, og det skal store endringer i stabilitet til før en vesentlig endring kan detekteres ved disse metodene. Derfor vektlegges dette resultatet mindre betydning. Endringer i andelen store dråper, PFAT5 eller andelen av fettdråper med en størrelse over 5 µm, er en parameter som sier mye om stabiliteten og var eneste parameter som viste avvik. For blandingsforhold 9+1 og 1+20 var resultater innenfor forlikelighetsgrensen < 0,40 %. For blandingsforholdet 1+1 var resultatet umiddelbart etter sammenblanding også innenfor kravet, mens 4-timers prøve viser et gjennomsnittlig PFAT5 resultat på 0,41 % ± 0,05. Altså rett over grensen. Kontrollen for disse prøvene viste at Numeta G13E i seg selv hadde en relativt høy PFAT5 på 0,24 %, som kan tenkes å bidra til det noe høye resultatet. Siden PFAT5 baserer seg på dråpetelling ved lysblokkade er det en risiko for at flokkulerte dråper telles som én større dråpe, mens det i virkeligheten er flere små. Det er vanskelig å si om det er tilfellet her eller om det har skjedd en koalesering av små dråper slik at den faktiske dråpestørrelsen var vokst. På grunn av den kraftige fortynningen med små volum prøve og stort volum Milli-Q vann er det også vanskelig å vite om resultatet kan skyldes unøyaktig manuell fortykning, men et relativt lavt standardavvik taler imot dette.

Zetapotensial-målinger viser ingen nevneverdig endring i zetapotensial i forhold til kontroll av Numeta G13E, som sammen med andre resultater taler for at emulsjonen holder seg stabil. Det samme gjelder pH-målinger, hvor pH ikke avviker nevneverdig fra det som er målt i kontroll for Numeta G13E. Uendret zetapotensial og pH tyder på at frastøtningen mellom dråpene er uendret etter sammenblanding med legemiddel og det bekrefter at det ikke er grunn til å tro at stabiliteten av emulsjonen er påvirket.

Det savnes et større sammenlikningsgrunnlag for emulsjonsstabilitet av cefotaksim i kombinasjon med TPN i parallellinfusjon, men Baxter rapporterer selv (Baxter Medical AB 2019) at cefotaksim 54 mg/ml og Numeta G13E er forlikelege i 2+1 forhold. Sett på alle

resultatene sammenlagt, både fra analyse for potensiell utfelling og emulsjonsstabilitet, taler de for at cefotaksim og Numeta G13E er forlikelige både med og uten lipidemulsjon. Data fra Baxter støtter dette. Det er sannsynlig at bidraget fra Numeta G13E ga en betydelig høyere PFAT5 verdi for prøven etter 4 timer og at cefotaksim og Numeta G13E er forlikelige i parallellinfusjon i inntil 4 timer kontakttid. En uforlikelighet i form av destabilisering av emulsjonen med påfølgende dråpevekst kan likevel, til tross for at dråpene er svært fleksible, i verste fall ha fatale følger for premature nyfødte med svært små kapillærer og alle tegn på uforlikelighet bør tas alvorlig.

### **7.1.2 Gentamicin og Numeta G13E**

Analyse av resultatene for potensiell utfelling viser at ingen av de testede blandingsforhold av gentamicin og Numeta G13Eaq hadde tegn på utfelling, og alle resultater er innenfor de gitte krav både umiddelbart etter sammenblanding og etter 4 timer. Forsøket for blandingsforholdet 1+1 ble gjentatt på grunn av uventet og uforklarlige høye verdier for antall partikler/ml større enn 25  $\mu\text{m}$  i én av tre paralleller og i kontrollen for Numeta G13Eaq. Øvrige paralleller hadde også et høyere antall partikler/ml  $\geq 25 \mu\text{m}$ , men innenfor kravet fra Ph.Eur. Siden kontrollen hadde et høyt antall partikler og alle tre prøver lå høyt eller over grensen, er det grunn til å tro at noe har skjedd under prøveopparbeidelsen, trolig en forurensning av Numeta G13Eaq før blanding med legemiddel. En mulighet er at dette skyldes partikler i Milli-Q vannet som erstattet fettfasen i Numeta G13Eaq ved at vannet ikke ble filtrert i TPN-posen, og at Duran-flasken ble forurenset ved fylling eller ikke var rengjort godt nok. Derfor ble hele forsøket for analyse av potensiell utfelling for dette blandingsforholdet gjentatt for om mulig å kunne utelukke at de høye partikkeltallene i prøvene ikke stammer fra en utfelling som et resultat av blanding med gentamicin.

Måling av partikkelstørrelse og -antall viser at de størrelsesfraksjoner det er satt krav til i Ph.Eur. ble møtt, samt at tilleggs-fraksjonen  $\geq 5 \mu\text{m}$  har svært lave verdier. Blandingsforholdet 1+25 hadde en liten forhøyning for partikler  $\geq 10 \mu\text{m}$  i forhold til de øvrige målinger. Resultatet viste 4 partikler/ml i gjennomsnitt, og skyldes én parallell med 8 partikler/ml. Selv denne lille forhøyningen er godt innenfor kravet til Ph.Eur. (under 25 partikler/ml  $\geq 10 \mu\text{m}$ ), og det er ikke grunnlag for å sette strengere krav enn det.

Turbiditetsmålinger støtter også resultatene fra partikkeltelling ved at alle målinger har under 0,2-0,3 FNU forskjell fra kontroller. For gentamicin i blandingsforholdet 1+1, det som ble

gjentatt som beskrevet over, ble det sett en endring i turbiditet mellom første og andre forsøk. Ved andre forsøk var turbiditeten fortsatt lav, men noe høyere enn ved første forsøk, selv for Milli-Q vann. Denne lille økingen kan skyldes riper eller smuss på glass, da det ble observert lavere FNU verdier ved gjentatt behandling med silikonolje og pussing med linsepapir. Dersom dette ikke ble gjort like grundig hver gang, vil slike nyanser i prøveglasset kunne ha en påvirkning på resultatet.

pH-målinger indikerer en relativt stor forskjell, opptil 1,2 pH-enheter, mellom kontroll for legemiddel og blandede prøver. Dette er en grunn til å se nærmere på resultatene da de kunne indikere en fare for utfelling av virkestoffet. Til tross for den store endringen i pH viser ikke partikkeltelling noen nevneverdig dannelse av store partikler umiddelbart og over tid innenfor testoppsettet. Dette kan forklares med at gentamicin har en basekonstant på 8,2 (Newton & Kluza, 1978), og vil følgelig være tilnærmet fullstendig protonert og på saltform ved  $\text{pH} < \text{ca. } 6,2$ . Siden pH i blandingen ikke var noe høyere enn 5,7-5,8 vil økningen i pH ikke ha stor betydning for løseligheten av gentamicin siden legemiddelet fortsatt er tilnærmet fullstendig et salt, og dermed ikke gi økt fare for utfelling.

Visuell inspeksjon viste en Tyndall-effekt for alle blandingsforhold, hvor den sterkeste effekten ble observert i de blandingsforhold med høyere andel TPNaq enn legemiddel. Effekten ble også observert i kontroll for Numeta G13Eaq, noe som kan tyde på at Tyndall-effekten ikke skyldes en utfelling. Staven et al. (2016) sine funn om at TPNaq har en iboende Tyndall-effekt bekrefter dette. For kontroll av Numeta G13Eaq ble det observert noe som trolig er mange små luftbobler, men som var utfordrende å skille fra partikler. Liknende bobler eller partikler ble oppdaget også i flere av prøvene, og med bakgrunn i at partikkelmåling ikke viser noen betydelig mengde store partikler, ble det konkludert at dette er trolig luftbobler. For flere prøver ble det observert en lett gulfarging over tid, som også skjedde i kontroll for Numeta G13Eaq, og det er dermed sannsynlig at gulfargingen skyldes Numeta G13Eaq, ikke kombinasjonen av gentamicin og Numeta G13Eaq. Baxter (2016) nevner i SPC at aminosyrekammer og glukosekammer kun skal brukes når de er klare, fargeløse eller svakt gule, noe som indikerer at en svak gulfarging ikke er uvanlig for Numeta G13E uten lipidkammer. Som for cefotaksim og Numeta G13Eaq ble noen små fiberstrå oppdaget ved gjennomlysning og ble antatt å være forurensning fra prøveopparbeidelse. Som nevnt ble det oppdaget at den partikkelfrie kluten som ble benyttet til vasking, ikke var helt partikkelfri. Visuell inspeksjon tyder dermed på at det ikke er skjedd noen utfelling, som er forenelig med

tidligere funn om forlikelighet mellom gentamicin i ulike styrker og ulike blandinger av TPN (Kamen et al., 1985; Schilling, 1988; Trissel et al., 1997, Veltri & Lee, 1996; Watson, 1985).

Testing av emulsjonsstabilitet viste varierende resultater. Gjennomsnittlig dråpestørrelse og PDI viste ingen tegn til destabilisering av noen av blandingsforholdene. Dråpetelling med påfølgende beregning av PFAT5 viste at blandingsforholdet 1+1 har en stabil emulsjon både umiddelbart etter sammenblanding og etter 4 timer med PFAT5 < 0,40%. For blandingsforholdet 1+1 var zetapotensial  $\sim -14$  mV, det vil si ca. halvparten av verdien for kontroll med Numeta G13E som lå rundt -30 mV. En bevegelse av zetapotensial nærmere null kan indikere en ustabil emulsjon, men for dette blandingsforholdet var PFAT5 verdier lave og emulsjonen virket å være stabil. pH målinger for blanding avvok i liten grad fra kontroll for Numeta G13E, og støtter at dette blandingsforholdet ikke fører til en destabilisering av emulsjon. Bullock et al. (1989) så på gentamicin 40 mg/ml med 8 ulike TPN i 1+1 forhold gjennom mikroskop og ved måling av pH, og rapporterte forlikelighet med ingen destabilisering av emulsjon. Dette støtter funn om at blanding av gentamicin i like forhold med Numeta G13E er forlikelig med tanke på emulsjonsstabilitet.

For blandingsforholdet 9+1 var PFAT5 meget lav umiddelbart, men etter 4 timer lå resultatet på  $0,74 \% \pm 0,07$ , noe som ikke kan sies å være en stabil emulsjon. For dette blandingsforholdet viste TPN kontrollen som ble fremstilt samtidig med blandingen at PFAT5 var meget lav, og prøveopparbeidelsen av TPN kan ikke direkte sies å bidra til å dra opp verdien av prøven i stor grad. Zetapotensialet for denne blandingen viste seg å være vesentlig nærmere null (- 7-8 mV) sammenliknet med de blandingsforholdene hvor TPN var tilstede i like stort eller større volum med gentamicin. pH målingene viste også den sureste verdien for blandingsforholdet med høy andel av gentamicin. Disse tre parameterne til sammen tyder på at det negative potensialet på dråpene reduseres når pH reduseres og dermed blir frastøtningen mellom dråpene mindre og dråpene kan koalesere. Dette fører til en fremvekst av flere store dråper (forhøyet PFAT5) og er et tegn på en destabilisering av emulsjonen over tid.

For blandingsforholdet 1+25 viste resultater for umiddelbar testing en PFAT5 verdi på  $0,52 \% \pm 0,08$ . Dette er også godt over kravet på 0,40, men kontrollen for Numeta G13E var samtidig relativt høy (0,28), noe som kan tenkes å påvirke prøveresultatet til en høyere verdi. Videre viser 4-timers prøven en kraftig nedgang til PFAT5  $0,25 \% \pm 0,05$ , noe som kan tyde på at den høye målingen umiddelbart kan ha flere årsaker. Kanskje kan det være små bobler fra

fortynningsprosessen, eller en flokkulering av dråper. Det er viktig å merke seg at umiddelbar prøve og 4-timers prøve er to separate fortynninger i hvert sitt sentrifugerør (ettersom testen er destruktiv), og den store forskjellen òg kan skyldes variasjon i manuell fortynning av små volum, noe som kan gi falskt høye eller lave verdier av PFAT5. Verken zetapotensiale eller pH for blandingen avviker i nevneverdig grad fra kontroller for Numeta G13E. Zetapotensialmålinger viser en tendens mot null med lavere andel Numeta G13E i forhold til legemiddel, og støtter dermed opp mot at blandingsforholdet 1+25 kan være en stabil emulsjon med deteksjon av luftbobler, flokkulering og/eller variasjon i forbindelse med fortynning.

Det er ingenting som tyder på at gentamicin og Numeta G13Eaq gir utfelling. Det kan derfor konkluderes med at gentamicin er forlikelig med en fettfri versjon av Numeta G13E. Et annet viktig funn er at gentamicin påvirker stabiliteten av dråpene i TPN emulsjonen, spesielt dersom blandingsforholdet inneholder mer legemiddel enn TPN. Baxter (Baxter Medical AB, 2019) rapporterer forlikelighet i et 2:1 forhold med Numeta G13E, altså et blandingsforhold der det er mer gentamicin enn Numeta G13E, men i en lavere konsentrasjon (1,44 mg/ml) enn det som er blitt testet i denne studien. Dette kan tyde på at lavere konsentrasjoner enn 3 mg/ml påvirker stabiliteten av emulsjonen i mindre grad, selv om blandingsforholdet har en høyere andel gentamicin enn Numeta G13E. At gentamicin og Numeta G13E gis i et blandingsforhold hvor det er mer legemiddel enn TPN er sjeldent klinisk relevant ved bruk av gentamicin 3 mg/ml. De fleste doseringsanbefalinger for nyfødte er < 6 mg/kg (Metodebok for nyfødtmedisin; Micromedex® Solutions), som selv ved rask infusjon over 30 minutter gir 1+1 eller lavere blandingsforhold når TPN gis kontinuerlig over 24 timer. Der dosering > 6 mg/kg anbefales, som i UpToDate ([www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)), påpekes det at bør gis over et lenger tidsintervall enn 30 minutter, som følgelig vil senke andel legemiddel.

Ettersom resultater for emulsjonsstabilitet tilsier at blandingsforholdet 9+1 ikke har en stabil emulsjon over tid kan ikke kombinasjonen av gentamicin og Numeta G13E sies å være forlikelig, selv om ingen utfelling ble sett. De to øvrige blandingsforholdene, 1+1 og 1+25, viser resultater som kan tilsi forlikelighet, men blandingsforholdet 1+25 bør testes videre for emulsjonsstabilitet før blandingsforhold med høy andel TPN eventuelt kan «friskmeldes». Ettersom det er forvirrende og kan være uheldig for pasientsikkerheten å konkludere at en blanding kan brukes i noen forhold og konsentrasjoner, men ikke i andre, bør det likevel konkluderes med at gentamicin er uforlikelig med den fullverdige Numeta G13E.

### 7.1.3 Metronidazol og Numeta G13E

Ingen av resultatene fra analyse av potensiell utfelling tilsier at det er tegn på utfelling i noen av de testede blandingsforholdene, hverken umiddelbart etter sammenblanding eller etter 4 timer. Analyse av sub-visuelt partikkelantall viser verdier innenfor krav, og antall partikler/ml  $\geq 5 \mu\text{m}$  er også lavt. Turbiditets-målinger støtter dette, hvor ingen måling av prøver er over 0,2 FNU. pH målinger tilsier heller ikke at utfelling bør skje, da en forskjell mellom kontroll for legemiddel og prøver ligger i størrelsesområdet mellom 0,3-0,6 pH enheter fra hverandre. Visuell inspeksjon viser svak Tyndall-effekt i prøvene, men det samme observeres i kontroll for Numeta G13Eaq. Små luftbobler og fiberstrå er også observert, men luftbobler finnes også i kontroller for Numeta G13Eaq mens fiberstrå antas å være en forurensning som diskutert tidligere.

Resultater for analyse av emulsjonsstabilitet viser PFAT5  $< 0,40 \%$  for blandingsforholdet 1+8, altså innenfor krav. For blandingsforholdet 1+1 har PFAT5 umiddelbart en verdi godt innenfor kravet, mens det etter 4 timer har  $0,48 \% \pm 0,36$  og en kontroll for Numeta G13E på  $0,46 \%$ . Det store standardavviket skyldes én parallell med PFAT5 på  $0,90 \%$  og to paralleller godt innenfor kravet, og kan være en konsekvens av variasjon i manuell fortytning. Hverken zetapotensial eller pH tyder på endrede repulsjoner mellom dråpene sammenliknet med TPN kontroll. I dette tilfellet er det derfor høy sannsynlighet for at kontrollen med Numeta G13E bidrar til en høyere PFAT5 verdi for prøvene, og at det ikke er en destabilisering av emulsjonen i blandinger der Numeta G13E er tilstede i like stor eller større mengde enn metronidazol. Resultater fra zetapotensial-målinger viser minimale forskjeller mellom kontroll for Numeta G13E og prøver i alle blandingsforhold, og indikerer ikke noen destabilisering av emulsjonen. Imidlertid viser pH-målinger en gradvis nedgang i pH med større andel legemiddel. For blandingsforhold 1+8 og 1+1 er pH fortsatt innenfor området mellom hva produsenten angir (pH 5,5) og målt pH for kontroller av Numeta G13E. Dette antas å være et stabilt område.

For blandingsforholdet 7+1, der metronidazol er i overskudd, er PFAT5 så vidt utenfor krav ved umiddelbar testing ( $0,34 \% \pm 0,08$ ), men kontrollen for Numeta G13E er også høy ( $0,64 \%$ ) og bidrar med høy sannsynlighet til en høyere verdi for prøvene. Etter 4 timer har samme blandingsforhold PFAT5 på  $0,42 \% \pm 0,09$ , altså en svak økning, men med noe lavere kontroll for Numeta G13E med PFAT  $0,16 \%$ . Dette kan tyde på at bidraget fra Numeta G13E i seg selv er mindre og at det faktisk kan ha skjedd en koalesens etter 4 timer. Men avvikene fra

grenseverdien på 0.40 % er relativt små, og det kan heller ikke utelukkes at de forhøyede verdiene skyldes flokkulering. Alle prøver og kontroller var tillaget med samme pose Numeta G13E, som i seg selv viste svært avvikende PFAT5 verdier i forhold til de andre tilblandede TPN posene (figur 5.15), og forsøket for emulsjonsstabilitet bør trolig utføres på nytt for å kunne konkludere med større sikkerhet. Det er usikkert hvorfor denne posen med Numeta G13E hadde så avvikende verdier, men en mulig forklaring er tilnærmet daglig uttak av posen fra kjøleskap i 1-2 timer for å opparbeide prøver, før posen ble satt tilbake i kjøleskap, inntil en uke. For blandingsforholdet 7+1 er  $\text{pH} \approx 5,4$ . En  $\text{pH}$  under 5,5 kan tyde på en økt risiko for destabilisering av emulsjonen, da det kan bidra til å senke ioniseringsgraden av fosfolipidene og endrede repulsjoner, som kan føre til koalesens (Washington, 1990)

Det er gjort flere studier med visuelle og sub-visuelle analysemetoder for testing av utfelling og emulsjonsstabilitet på metronidazol. Baxter angir forlikelighet med Numeta G13E (med lipidemulsjon) i 5+1 forhold og en konsentrasjon på 2,7 mg/ml. Bouchoud et al. (2013) fant metronidazol 5 mg/ml å være forlikelig med NuTRIflex Lipid Special i et 1+1 forhold. Staven (2016) testet også metronidazol i samme konsentrasjon med Numeta G16E som avviker litt i sammensetning fra G13E, men har de samme komponentene. I denne studien ble liknende blandingsforhold testet (1+8, 1+1 og 6+1), hvor alle viste PFAT5 verdier lå under 0,15 % og var forlikelige. Disse funn taler for at metronidazol og Numeta G13E kan være forlikelige i alle forhold testet, men dette kan ikke sies med sikkerhet ut ifra resultatene i denne studien.

Sammenlagte resultater og vurdering av tidligere studier tyder på at metronidazol og Numeta G13E i blandingsforholdet 8+1 er forlikelig. For blandingsforholdet 1+1 er det sterkere data som antyder forlikelighet enn for 7+1, men begge forhold bør testes for emulsjonsstabilitet før en kan konkludere at metronidazol og Numeta G13E i noen av disse blandingsforhold er forlikelige. Den foreløpige konklusjonen bør derfor bli at metronidazol er uforlikelig med den fullverdige versjonen Numeta G13E. Det er ingenting som tyder på at metronidazol gir utfelling med den fettfrie versjonen og kan konkluderes at Numeta G13E uten lipidkammer og metronidazol er forlikelige.

## 7.2 Eksperimentell metode

Testoppsettet brukt i denne studien er basert på en «statisk modell», hvor kombinasjoner av legemiddel og Numeta G13E blandes sammen i en beholder og testes umiddelbart etter sammenblanding og lagret uten bevegelse over 4 timer før en test foretas som simulerer lang kontakttid. Administrering av legemiddel og TPN i parallellinfusjoner i klinikken skjer dynamisk. Sammenblandingen av legemiddel og Numeta G13E skjer dermed i infusjons-slangen og begge væskene beveger seg over tid mot pasienten. Kontaktflaten mellom væskene vil være forskjellig fra det som skjer ved sammenblanding i en beholder. Dermed vil det med den utførte metoden ikke være mulig å se om bevegelse av blandingen i slangen vil ha noe å si for forlikelighet. Likevel er det kun den statiske modellen den som per i dag er mulig å utføre siden analysemetodene krever en større mengde prøve raskere enn det som fås gradvis ut av slangen ved etterlikning i dynamisk modell, spesielt partikkeltelling ved lysblokkade (Hansen, 2018). Selv om modellen ikke er lik som i klinikken er statisk modell den som brukes for forlikelighetsstudier (Bouchoud et al., 2013; Nilsson et al., 2019; Staven, 2016), og ved å legge til et punkt hvor man også tester lang kontakttid, så er det vurdert som en metode som kan brukes for å fremskaffe informasjon om forlikeligheten mellom et legemiddel og Numeta G13E.

Blandingsforhold valgt i denne studien er ment å gjenspeile de mest ekstreme forhold mellom legemiddel og TPN som møtes i infusjonsslanger, dvs. med minst og mest legemiddel i forhold til Numeta G13E med utgangspunkt i det som gis i klinikken. I tillegg testes 1+1 forholdet hvor legemidlene er i høyest konsentrasjon i forhold til hverandre når de møtes i slangen. Ved å estimere blandingsforhold basert på konsentrasjoner, dosering, infusjonshastigheter for barn i et stort vektintervall, og velge ut ytterpunktene er det forsøkt å simulere forhold som vil dekke spennet av legemiddelkonsentrasjoner, doseringer og infusjonshastigheter for barna på NICU. Data på de mest ekstreme forhold er beregnet ut ifra undersøkelse av hva som oppgis i litteraturen for dosering, konsentrasjoner og infusjonstider. En alternativ tilnæringsmetode hadde vært å samle kliniske data direkte fra NICU for hva som faktisk blir gitt. Dette ville være en mer tidskrevende metode og innebærer risiko for å ikke inkludere bredden i ulike forhold eller de mest ekstreme forholdene dersom de ikke gis i perioden man samler inn data, men ville samtidig gitt en bedre oversikt over hva som er vanlig i klinikken dersom datautvalget er stort nok.



Det ble gjort en tilpasning til metoden for utvelgelse av «de mest ekstreme» blandingsforholdene som kom frem i teoretiske beregninger for å tilpasse det til mer klinisk relevante blandingsforhold. De mest ekstreme blandingsforholdene, med størst andel Numeta G13E, som kom frem for cefotaksim og gentamicin var henholdsvis 1+100 og 1+333. Disse forhold ble endret til litt mindre ekstreme og mer sannsynlige blandingsforhold på henholdsvis 1+20 og 1+25. Sannsynlighet for utfelling og destabilisering av emulsjonen ble også vurdert for ekstreme forhold, og det ble vurdert at tilsetning av 0,1-0,2 ml legemiddel til 40 ml TPN hadde meget liten sannsynlighet for å destabilisere emulsjonen med tanke på den høye bufferkapasiteten til TPN. En utfelling av legemiddel kan ikke utelukkes, men med en fortynningsgrad 200-400 ganger vil man sannsynligvis ikke kunne detektere en slik reaksjon. Det ble ansett som sannsynlig at resultater fra de mindre ekstreme blandingsforhold 1+20 og 1+25 vil kunne gi mer relevant informasjon og indikere om det er trend for høyere andel partikler  $\geq 10$  og  $\geq 25$   $\mu\text{m}$  ved lavere andel av henholdsvis cefotaksim og gentamicin i forhold til Numeta G13E.

Mikroskopi er en metode som kan brukes for visuell differensiering av partikler og dråper, samt måle størrelsen av disse (Bullock et al., 1989), men som ikke ble brukt i denne oppgaven. Den kunne vært gunstig å bruke for å se om man kan differensiere mellom lipid-dråper som er store (pga. koalesens) eller om det er snakk om flokkulerte dråper, samt for å bestemme om det er en dråpe eller en utfelling, noe lysblokkade ikke gjør. Også antall dråper kan telles. Ulempen med denne metoden er at den er tidskrevende – det kreves mye trening før bruk og det er kun små prøver kan undersøkes av gangen. Dermed må man ta et stort antall prøveuttak for å kunne si noe representativt. Dette ville vært upraktisk i det brukte tidsoppsettet da alle tester skal utføres innen én time etter utblanding av umiddelbar prøve og i tidsrommet 4-5 timer etter utblanding for 4-timers prøven.

### **7.2.1 Analyse for potensiell utfelling**

I denne studien var lipidemulsjonen i Numeta G13E erstattet med Milli-Q vann for test av utfelling (Numeta G13Eaq), slik som også beskrevet av Staven et al. (2016), da dette gir en vandig, gjennomsiktig til lett gul farget løsning fri for rester av lipiddråper og surfaktant. Et alternativ hadde vært å sentrifugere prøven og fjerne lipidfasen slik som Trissel et al. (1999), men med denne metoden er det risiko for rester av lipiddråper som kan interferere med metoder som partikkel-telling ved lysblokkade, turbiditetsmåling og den visuelle inspeksjonen. Dette er også vist i forsøkene til Staven et al. (2016). Til prøver uten lipidemulsjon ble det

ikke tilsatt fettløselige vitaminer (Vitalipid Infant) som også er en o/v emulsjon. Det ble heller ikke tilsatt vann-løselige vitaminer (Soluvit), da dette hadde gitt TPNaq en sterk gul farge og kunne forstyrret den visuelle inspeksjonen. Dermed er det ikke testet for om komponenter fra lipidemulsjonen i Numeta G13E, Soluvit eller Vitalipid Infant påvirker en potensiell utfelling ved sammenblanding med legemidlene cefotaksim, gentamicin og metronidazol.

Partikkeltelling ved lysblokkade hadde, i tillegg til visuell observasjon, klare krav til tilstedeværelse av antall sub-visuelle partikler per ml av gitte størrelser fra Ph.Eur. Dette er den viktigste og mest sensitive metoden for analyse av potensiell utfelling (Staven 2016). Metoden kan gi usikre svar for partikler under 2  $\mu\text{m}$ , men siden kravet handler om antall partikler/m som er  $\geq 10$  og  $\geq 25$   $\mu\text{m}$  er det en større sikkerhet rundt resultatene av metoden. Metoden er uheldigvis destruktiv slik at prøvevolumet forbrukes i testen, og dermed ble 2 sett analyseprøver i sentrifugerør nødvendig for å gjøre test umiddelbart etter sammenblanding og etter 4-timer. Alternativt kunne et større rør vært fylt med dobbelt volum for å teste samme prøve, men siden Accusizer har en slange som dyppes ned i prøven ville det gitt risiko for partikkelkontaminasjon og falske høyere svar på 4-timers prøve.

Svar fra pH-måling og turbiditetsmåling sammen med lysblokkade kunne bekrefte om det hadde skjedd en utfelling, særlig dersom pH var endret til et område der legemiddelet har dårlig løselighet. Ved for alkalisk pH vil det dessuten kunne skje en utfelling av tungtløselig kalsiumfosfat (Newton & Driscoll, 2008), så for svært alkaliske legemidler er dette også en risiko. En teoretisk vurdering basert på pH er derfor en viktig støtte. Endring i turbiditet for blanding av legemiddel og TPN i sammenliknet med kontroller av disse vil være en god metode for legemidler med en iboende turbiditet (Staven et al., 2016).

### **7.2.2 Analyse av emulsjonsstabilitet**

Lysblokkade var igjen den mest sensitive metoden, da den kan telle antall og størrelse av dråper med påfølgende beregning av PFAT5 (Staven, 2016). USP setter krav til PFAT < 0.05 % for rene lipidemulsjoner, men TPN er en kompleks lipidemulsjon. Det er derfor omdiskutert om PFAT5 bør brukes for komplekse blandinger som TPN, men flere forskere forholder seg til en grense på PFAT < 0,40 % i forlikelighetsstudier (Driscoll 2005, Staven et al. 2016). En ulempe ved dråpetelling ved lysblokkade er at flere flokkulerte dråper kan telles som én stor. Flokkulering kan skje i blandinger som TPN, da innholdet av elektrolytter er høyt, og representerer i seg selv ikke en fare slik som store koaleserte dråper. Flokkulerte

dråper kan spres igjen, for eksempel under mekanisk stress som turbulens eller fortykning, noe som for eksempel vil kunne skje dersom et flokkulat møter stor blodstrøm i en større blodåre. Samtidig er en annen ulempe med metoden er den kraftige fortykningen av blandinger med legemiddel og TPN i Milli-Q vann som kan bidra til stor variasjon av PFAT5 når dette skjer ved manuell fortykning direkte med 40 ml sentrifugerør. Dette ble sett for kontroller av Numeta G13E, hvor PFAT5 kunne variere fra prøve til prøve, noe som kan føres tilbake til variasjon i fortykning ettersom volumet MilliQ-vann ikke ble målt med større nøyaktighet enn sprøyter med gradering, mens prøve ble tatt ut med finnpipette. Store variasjoner i PFAT5 for kontroll av Numeta G13E kan òg skyldes at de tillagede posene ble brukt en times tid hver dag, noen ganger to ganger om dagen i tilnærmet en uke i strekk. Dette skyldes at svært små volum ble tatt ut for hver prøve og én pose Numeta G13E var tilstrekkelig for mange forsøk. I retrospekt burde ikke posen vært oppbevart så lenge i kjøleskap når hyppige uttak skjer, siden produsentens informasjon om holdbarhet 7 dager i kjøleskap + 48 timer romtemperatur sannsynligvis antar at posen ikke tas ut før bruk når den først er lagt i kjøleskap. Et forslag kan være å sette holdbarhet av posen 48 timer etter første uttak fra kjøleskap – like lenge som produsenten angir stabilitet i romtemperatur – for mer pålitelige resultater av PFAT5.

pH-måling av den fullverdige TPN kan indikere om det er en sannsynlighet for destabilisering av emulsjonen – store pH-endringer kan, sammen med høy andel PFAT5, indikere en destabilisering. pH-måling vil som eneste brukte metode for test av emulsjonsstabilitet gi et direkte svar fra prøven, da prøven her ikke er fortennet videre med Milli-Q vann.

Måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse er ikke en sensitiv metode for undersøkelse av emulsjonsstabilitet da den er unøyaktig for dråper  $> 1 \mu\text{m}$ , dessuten må det en stor endring i antallet store dråper til før man ser et større utslag på gjennomsnittet. Staven rapporterte bl.a. om en prøve som var destabilisert i varmeskap og tydelig var faseseparert som kun viste små endringer i gjennomsnittlig dråpestørrelse (Staven et al., 2016). PDI viste en bredere fordeling. Måling av zetapotensial med Zetasizer er heller ikke en optimal metode fordi instrumentet ikke egner seg så godt for måling av prøver med høyt elektrolyttinnhold slik som TPN. I tillegg fortyknes prøven kraftig, slik at en bare kan se på relative endringer i zetapotensial, ikke sanne verdier for prøven. Begge metoder kan likevel støtte funn om emulsjonsstabilitet med PFAT5 og teoretiske betraktninger basert på pH.

### 7.3 Kvalitative funn

Flere kilder som brukes av sykepleierne på NICU, deriblant Micromedex I.V. compatibility og OUS forlikelighetstabell har data basert på variabler som konsentrasjoner, hastigheter og parenterale ernæringer brukt til den voksne populasjonen. Disse data bør ikke ekstrapoleres for den neonatale populasjonen (Kalikstad et al., 2010). Kun én sykepleier reflekterte over det faktum at informasjonen som brukes for undersøkelse av forlikelighet mellom legemidler fra disse kildene ikke er tilpasset deres pasientgruppe. Det ble imidlertid reflektert over av flere sykepleiere at de parenterale næringene det finnes informasjon om i ulike kilder som regel ikke er den samme som de bruker. På avdelingen brukes Numeta G13E, men det er mangel på informasjon om dette preparatet og derfor må data på forlikelighet fra andre TPN brukes. Det var ingen av informantene som vurderte anvendbarheten av originale publiserte studier som bekrefter forlikelighet. For eksempel gjordes flere studier på 1980 og -90 tallet som kun har sett på utfelling ved visuell inspeksjon og ikke vurdert emulsjonsstabilitet (Trissel et al., 1997; Veltri & Lee, 1996; Watson 1985). Ingen av sykepleierne reflekterte heller over hvilket blandingsforhold studiene er utført på og i fall disse kan sammenliknes med de forhold de bruker på NICU.

Liten grad av refleksjon over kvalitet på studier, blandingsforhold som er forlikelege og om informasjonen er tilpasset den neonatale populasjonen kan tyde på at det er behov for økt kunnskap rund forlikelighet og hva studier som finner forlikelighet baserer seg på. Samtidig kan det også tenkes at selv om sykepleierne er klar over at de utførte studiene ikke er tilpasset deres pasienter og de blandingsforhold de anvender, ikke bruker mye tid til å tenke over det da det ikke finnes bedre informasjonskilder. Det finnes begrenset forlikelighetsinformasjon for legemiddel-legemiddel og legemiddel-TPN, spesielt for nyfødte. Slik sykepleierne beskriver det må pasientene ha medisinene, og med begrensede intravenøse tilganger er litt informasjon bedre enn ingen informasjon om forlikelighet. At sykepleierne ser etter forlikelighet med andre TPN selv om de er klar over at de ikke har samme sammensetning som Numeta G13E, bekrefter dette.

Kilder som ikke inneholder forlikelighetsinformasjon beskrives av sykepleiere å bli brukt til nettopp det, for eksempel felleskatalogen og interaksjoner.no. Disse nettsidene viser farmakokinetiske og farmakodynamiske interaksjoner i kroppen, ikke fysikalsk uforlikelighet utenfor kroppen. Dette kan mulig skyldes manglende kompetanse på forskjellen mellom

farmakokinetiske/farmakodynamiske interaksjoner og fysikalsk uforlikelighet. En annen årsak kan være et liknende oppsett for å finne ut om to preparat interagerer på interaksjoner.no som når man ser etter om de er forlikelege på Micromedex I.V. compatibility – to substanser skrives inn og man får et grønt svar for ingen interaksjon hhv. forlikeleghet eller et rødt svar for interaksjon hhv. uforlikeleghet. Bruk av slike kilder kan føre til at to substanser konkluderes å være (u)forlikelele på feilaktig grunnlag hvilket kan ha uheldige følger. Økt kompetanse på informasjonskilder for forlikeleghet kan forhindre bruk av slike kilder.

På bakgrunn av intervju og hvordan sykepleiere bruker informasjonskilder er en utfordring hvordan eksisterende forlikeleghetsinformasjon er presentert. Flere finner det lite tilgjengelig da informasjonen er spredt og på engelsk, noe som er ekstra utfordrende med lite tid til å undersøke. Dersom de ikke finner frem til informasjonen kan det hende at det antas at det ikke finnes noen informasjon om dette, og noen sykepleiere tolket dette som at legemidlene da kan gis i samme lumen mens andre da ikke visste om de kan gis sammen. I begge situasjoner kan det føre til utfordringer ved å enten gi noe uforlikeleg eller bruke tid på for eksempel sette nye intravenøse tilganger når det egentlig er forlikeleg og kan gis i samme lumen. Dette indikerer et behov for en samlet, lett tilgjengelig oppslagsverk av god kvalitet, gjerne på norsk, slik som noen sykepleiere foreslo. Det er behov for tydelig informasjon på hvilke blandingsforhold, doser og legemiddelkonsentrasjoner studien er gjort på for rask og trygg data på forlikeleghet, og muligens også hvilke kombinasjoner av legemiddel og/eller TPN det ikke er utført noen studier med. Dersom informasjon var tydelig presentert som nevnt ovenfor, kunne også data som publiseres fra for eksempel gentamicin og Numeta G13E med lipidkammer nyanseres. Dermed kunne en angitt forlikeleghet i tydelig understreket blandingsforhold og konsentrasjon i stedet for å si at alle blandingsforhold er uforlikelele. I klinikken kunne dette ført til en lettere administrering av gentamicin dersom den kunne gis i de forlikelele blandingsforhold med Numeta G13E.

Det er et sårt behov for økt forlikeleghetstesting mellom TPN-legemidler og legemiddel-legemiddel tilpasset hva som brukes i den neonatale populasjon. Sykepleiere bekrefter dette med at de ønsker mer informasjon, spesielt mellom Numeta G13E og legemidler i kontinuerlig infusjon. Administrering med mer en ett legemiddel og Numeta G13E i samme lumen oppleves også problematisk, da svært lite informasjon finnes om to eller fler legemidler med TPN. Dopamin, insulin og adrenalin ble nevnt under egne intervju, mens de mest brukte antibiotika som cefotaksim, vankomycin, gentamicin kom frem i andres intervju (personlig

kommunikasjon med Ingebjørg Storesund). At mer informasjon om forlikelighet som er klinikkrelevant behøves er i samsvar med funn av Oduyale et al. (2020), hvor det på bakgrunn av intervju med intensivsykepleiere anbefales at videre forlikelighetstesting skjer i samråd med intensivavdelingene.

Ut ifra informantenes informasjon ser det ut som fokus på (u)forlikelighet øker på nyfødt-intensivavdeling, og dermed er det bedre mulighet for økt kompetanse om dette også. Likevel er det behov for mer opplæring både av erfarne og mindre erfarne sykepleiere. Dette kommer frem blant annet i samtale om filter. Flere sykepleiere nevnte at filter kan gå tett ved for mye utfelling eller for mye fett, og at de da ser etter uforlikelighet, men om de ikke finner dokumentasjon på at noe er uforlikelig byttes filteret og infusjonen fortsetter som før. Det ble i liten grad reflektert over at de utfellinger som dannes og samlinger av fett (som sannsynligvis kan skyldes store fettdråper på grunn av destabilisering av emulsjon) også vil kunne skje etter filteret, selv om det byttes. Videre kan en ikke anta at noe er forlikelig om det ikke er dokumenter uforlikelig, slik det blir tolket av noen når forlikelighetsinformasjon ikke finnes i oppslagsverk. Dette indikerer et behov for økt opplæring av sykepleiere om årsaker og følger av uforlikelighet.

Det er tre aspekt som sykepleiere uttrykker gjør det utfordrende å jobbe med forlikelighet – mangel på forlikelighetsdata, mangel på infusjonsinnganger og mangel på tid. I tillegg kan måten sykepleiere snakket om forlikelighetsinformasjonen som finnes tyde på at det er behov for økt kompetanse på dette området, som er forenelig med hva Neiningen et al. (2019) nylig fant. Neiningen et al. foreslår at en løsning på dette er farmasøyters bidrag til kvalitetsforbedring med forlikelighetsarbeid, og en av sykepleierne i intervjuet syntes farmasøyter har en naturlig rolle i søk etter forlikelighetsinformasjon. Det å vite hvordan forlikelighetsinformasjon vurderes og hvor den finnes, kombinert med økt mengde forlikelighetsdata til nyfødte er viktige faktorer for tryggere legemiddeladministrering til denne gruppen. Farmasøyter som legemiddeleksperter kan trolig i stor grad bidra med dette, ved å danne et større datamangfold gjennom testing av nye legemiddel/TPN kombinasjoner samt opplæring av sykepleiere innen forlikelighet. Funn i denne studien bekrefter at det er et behov for dette.

## **7.4 Kvalitativ metode**

### **7.4.1 Metodeoppsett**

Med semistrukturerte individintervju som grunnlag var målet å skape en samtale der den intervjuede føler hen kan tale fritt om sine tanker rundt forlikelighetshåndtering på avdelingen, noe som kunne blitt begrenset dersom man valgte gruppeintervju. Den frie tale var et viktig moment slik at også negative opplevelser eller utfordringer kunne komme frem uten konsekvenser som å bli negativt dømt av kollegaer og overordnede. Heller ikke intervjueren skulle forstyrre fri tale med å reagere på en måte som kan tolkes negativt (heve øyenbryn i forundring, endret stemmeleie), når informantens svar ikke stemte overens med forskerens egen mening eller oppfatning av et tema. Tilbaketrukne rom hvor andre ikke kan overhøre intervjuet var av viktighet, men i ett av fem intervju var dette ikke mulig å sikre. Det kan tenkes at informanten som ble intervjuet i et lytt glassrom med kollegaer og overordnede rett utenfor, kan ha fokusert mer på positive aspekter enn utfordringer ved forlikelighetshåndtering, men dette er ikke mulig å verifisere. Det var likevel viktig å ha i tankene under den påfølgende analysen.

Rekrutteringsprosessen foregikk via én kontaktperson som anså om sykepleiere hadde tid til å være med, og om sykepleieren var villig til å være med. Det var ikke noen oversikt over hvor mange som takket nei og hvor mange som takket ja, og heller ikke hvilke og hvor mange sykepleiere som fikk vite om prosjektet. Dette førte til at forskeren hadde lite vurderingsgrunnlag på hvordan hvem som er med i studien kan påvirke resultatene. Dersom flere takket nei og noen takket ja, kan de som takket ja tenkes å ha et større engasjement rundt forlikelighetshåndtering eller ha flere aspekter rundt håndteringen de er spesielt fornøyd eller – kanskje mer sannsynlig – misfornøyd med, som de ønsket å formidle. Hadde forskerne rekruttert personlig gjennom for eksempel sykepleiernes morgenmøte hadde det vært bedre oversikt over hvor mange som visste om studien og hvor mange som ønsket eller ikke ønsket å være med, og kunne tatt dette med i en vurdering av resultatene.

### **7.4.2 Refleksivitet – relasjonen mellom årsak og virkning**

Forskeren som intervjuer må være bevisst sin egen påvirkning under intervju (Malterud, 2017, s. 41-43). Siden mennesket brukes som verktøy under intervjuet vil full objektivitet være vanskelig å få til, om ikke umulig. Derimot var intervjueren bevisst sinne subjektive meninger

og forsøkte å ikke la de påvirke intervjuet, samtidig som man er klar over hva man kan ha påvirket.

Forforståelsen ble redegjort for før intervju fant sted for å være klar over hvilke forutinntatte meninger forskeren har og dermed må være åpen for nye meninger på de samme områdene. Spørsmål som ble stilt var i liten grad styrende slik at den intervjuede sa sin mening i stedet for å bekrefte forskerens hypotese. Det ble likevel brukt bevisste åpne spørsmål for å kunne veilede den intervjuede på de temaer som det var ønsket å ha en samtale om. I noen tilfeller ble lukkede spørsmål (spørsmål som en forventer et ja eller et nei på) brukt for å få en bekreftelse på at man har forstått det informanten sa.

Som en konsekvens av et tilfeldig tilgjengelighetsutvalg ble det ikke styrt når sykepleierne kunne intervjues – den første intervjudagen var to sykepleiere tilgjengelige; en på morgenen og en på ettermiddagen. I mellomtiden ble det reflektert over det første intervjuet ved å høre på opptaket og tenke over forbedringspotensialet. Dette førte til at intervjueren hadde hatt høy arbeidsbelastning med en ny metode i flere timer og hadde mindre energi til å være utforskende på et nytt intervju. I tillegg var alle spørsmål fra intervjuguiden nylig blitt besvart og hørt på nytt rett etter, slik at det var utfordrende å være nysgjerrig på de samme spørsmålene og svarene kun få timer senere. Dette kan ha ført til færre gode oppfølgings-spørsmål og en lavere informasjonsmengde fra den intervjuede i den andre intervjuet.

Det er ikke bare under intervju forskeren påvirker materialet som samles inn – i den påfølgende analysen vil det samme materialet kunne gi ulike resultater, avhengig av forskerens perspektiv på materialet (Malterud, 2017, s.41), og dermed er resultatene i denne studien én måte å tolke informasjon fra intervju på. Dette betyr ikke nødvendigvis at det ene resultatet er mer riktig enn det andre, men samme sett intervju tolkes på ulike måter avhengig av øyet som ser og den kunnskapen og erfaringen personen har.

I analysen ble det utvist stor forsiktighet med å overtolke det sykepleierne sa, altså ikke legge til meninger som ikke fantes fra før eller som er kun forskerens egne. For å kvalitetssikre dette og styrke analysen gjorde flere i forskningsgruppen uavhengige analyser av samme intervju, for så å møtes for å diskutere sine funn.



### 7.4.3 Overførbarhet

Siden hvem som ble intervjuet ble basert på hvem som er tilgjengelig, med kun et ønske om variasjon i erfaringer, kan en ikke si at utvalget var representativt for den øvrige populasjonen av sykepleiere på nyfødtintensive avdelinger i Norge. Representativitet er heller ikke målet i en kvalitativ studie i følge Malterud (2017, s.60-62), men en kan heller se på om fenomenet som studeres og informasjonen som har kommet frem kan gjelde andre og dermed være overførbart. Fenomenet hvilke utfordringer forlikelighetshåndtering fører med seg på nyfødtintensivavdeling ved Rikshospitalet, resulterte i funn som tyder på at mangel på informasjon, tidspress og få intravenøse innganger oppleves som mest utfordrende. Det kan tenkes at andre nyfødtintensive avdelinger opplever samme problematikk da det er begrenset med nasjonale og internasjonale kilder som omhandler forlikelighet av legemidler og TPN til nyfødte. Funnene kan òg tenkes å være overførbare til barnepopulasjonen på barneintensiv avdeling, samt på generell intensiv avdeling, som også kan tenkes å oppleve mangel på informasjon om forlikelighet på noen områder, men kanskje ikke i like stor grad som nyfødtintensivavdeling. Sykepleiere fra flere typer avdelinger kan kjenne seg igjen i funn om tidspress for å finne informasjon om legemidler som skal administreres. *Overførbarheten er avhengig av hvorvidt funnene gir mening ut over en selv*, skriver Malterud (2017, s.67), men det er ikke forskeren som har anledning til å avgjøre om egne funn gir mening for andre, men heller fremlegge sine funn på en måte at de er tilgjengelige for leseren som avgjør hvilke deler som er overførbare.

### 7.4.4 Relevans

Det er begrenset med forskning på utfordringer sykepleiere har med forlikelighet, og studier ser ofte på sykepleieres kunnskapsgap om forlikelighet (Neininger, 2019; Shamshuddin & Shafie, 2012). En nylig studie av Oduyale et al. (2020) har undersøkt hvilke synspunkt sykepleiere på to intensivavdelinger i England har om administrering av parallellinfusjon, og oppfordret at sykepleiere på andre intensivavdelinger også bør intervjues for blant annet potensielle hindringer i forlikelighetsarbeid som finnes i klinikken, for et større datamangfold. Studien fant at det er behov for et klinisk vurderingsverktøy for kompatibilitet for parallellinfusjon som inkluderer trinn å følge når kompatibilitet er ukjent eller usikker (Oduyale et al. 2020). Denne oppgaven legger til styrket kunnskap på området om at måten informasjon om forlikelighet er presentert på også er en utfordring for sykepleiere, som kan utgjøre risiko for pasienten, og at det er behov for et bedre informasjonsverktøy.

#### **7.4.5 Studiens begrensninger**

Intervjuene ble utført av en forsker uten tidligere erfaring i kvalitativt forskning, men med veiledning av en erfaren kvalitativ forsker. Den ferske forskeren hadde ingen trening i utførelse av intervju før det første intervjuet, annet en rollespill med medstudent og veiledere. Dermed er det høy sannsynlighet for at oppfølgingsspørsmålene kan ha vært for få og at mer materiale kunne blitt til fra hver informant dersom forskeren var mer erfaren.

## 8 Konklusjon

På bakgrunn av manglende forlikelighetsinformasjon og intervju med sykepleiere ved NICU kan det konkluderes at det er behov for omfattende forlikelighetstesting mellom legemidler gitt i parallellinfusjon med Numeta G13E. De tre legemidlene cefotaksim, gentamicin og metronidazol hadde manglende forlikelighetsdata med Numeta G13E og var klinisk relevante å undersøke for potensiell utfelling og destabilisering av emulsjon i ”alle blandingsforhold”.

Analyse av resultater fra potensiell utfelling viste at cefotaksim, gentamicin og metronidazol alle er forlikelege med en fettfri versjon Numeta G13E i alle klinisk relevante blandingsforhold, som støttes av tidligere funn gjort på andre fettfrie TPN blandinger. Alle tre legemidler er rapportert forlikelege med ulike fullverdige TPN i tidligere studier. Av de tre undersøkte legemidlene var det kun cefotaksim 40 mg/ml som det kan sannsynliggjøres for å opprettholde den stabile emulsjonen uten fremvekst av store dråper i kombinasjon med Numeta G13E i alle blandingsforhold. Gentamicin 3 mg/ml kan ikke sies å gjøre dette i blandingsforholdet 9+1 og resultater fra både PFAT5 og zetapotensialmålinger tyder på at dette forholdet av gentamicin ikke er forlikeleg med fullverdig Numeta G13E. De klinisk mest sannsynlige blandingsforholdene 1+1 og 1+25 kan tilsi forlikeleg, men forholdet 1+25 må testes videre for emulsjonsstabilitet før forlikeleg med fullverdig Numeta G13E kan konkluderes. For metronidazol 5 mg/ml var stabilitet av emulsjonen sannsynlig i alle blandingsforhold, men på grunn av sprikende resultater i blandingsforhold 1+1 og 1+7 anbefales også her videre testing før forlikeleg kan konkluderes i alle blandingsforhold.

På bakgrunn av intervju med sykepleierne er mangel på tilpasset forlikelighetsinformasjon og manglende kompetanseheving årsaker til at de føler at uforlikeleg er utfordrende i det daglige. Videre er bruk av forlikelegskilder en utfordring sykepleiere møter på, både hvilke kilder som kan brukes, anvendbarhet av tidligere studier til kliniske problemstillinger, og at kildene er spredt og tid må brukes for å finne informasjon. Mer forlikelegstesting mellom Numeta G13E og ofte brukte legemidler på NICU, samt økt opplæring om forlikeleg og kildebruk av sykepleiere kan forenkle mange av utfordringene med forlikelegsarbeid på NICU. Med bakgrunn i ønsker og utfordringer informantene opplever, kan det tenkes at et samlet oppslagsverk om forlikeleg tilpasset NICU med informasjon om i hvilke blandingsforhold og konsentrasjoner av substanser er forlikelege, kunne bidratt til enda tryggere administrering av intravenøse legemidler til spedbarn.

## 9 Fremtidsutsikter

- Videre forlikelighetstesting med undersøkelse av potensiell destabilisering av emulsjon anbefales for gentamicin 3 mg/ml og metronidazol 5 mg/ml i de forhold det er sprikende resultater, slik at det kan konkluderes med forlikelighet eller uforlikelighet. Det kan også være nyttig å se på om gentamicin kan være forlikelig med Numeta G13E der det er større andel legemiddel, men lavere andel enn 9+1 som ble funnet uforlikelig i denne studien.
- Det er fortsatt mange legemidler som har manglende forlikelighetsdata med Numeta G13E i alle blandingsforhold. Det anbefales å fortsette med arbeidet med forlikelighetstesting av hyppig brukte legemidler gitt kontinuerlig sammen med Numeta G13E, slik at flere klinisk relevante kombinasjoner har dokumenterte forlikelighetsdata for NICU og dermed tryggere administrering av legemidler til nyfødte. Siden det noen ganger gis mer enn ett legemiddel kombinert med TPN er testing 2 eller fler legemidler med Numeta G13E interessant. En kartlegging av vanlige kombinasjoner på flere NICU med påfølgende forlikelighetstesting av de vanligste kombinasjoner kan være én tilnærming.
- Når legemidler og TPN testes for forlikelighet bør det fortsette å testes med et panel av validerte metoder og i flere blandingsforhold, slik at mange klinisk relevante situasjoner dekkes med dokumentert forlikelighetsinformasjon av god kvalitet. Siden ingen internasjonal standard for forlikelighetstesting finnes kan arbeid mot et felles testpanel være av interesse.
- All ny og eldre kunnskap bør presenteres på en tilgjengelig måte for klinikken, som er samlet for å være tidsbesparende. Enkel bruk og tydelig informasjon om hvilke blandingsforhold, konsentrasjoner og TPN legemiddel er testet med er viktige faktorer for sikker administrering av legemidler, slik at resultater om kun noen blandingsforhold kan publiseres med mindre fare for feiltolking av informasjonen.
- Det er interessant å undersøke hva som allerede gjøres i klinikken for god kvalitet av forlikelighetsarbeid, og se på forbedringspotensialet. Litteraturen og informantene nevner begge farmasøyter som kunnskapsrike når det gjelder forlikelighet. Farmasøyters mulige bidrag for sikrere legemiddeladministrasjon på klinikker med mye intravenøse legemidler og lite forlikelighetsinformasjon (som for kombinasjoner med Numeta G13E) og/eller manglende kunnskap om forlikelighet, kan være gunstig å undersøke nærmere.

## Referanseliste

- Adamkin, D. H., Radmacher, P. G. (2014). Current trends and future challenges in neonatal parenteral nutrition. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 7(3), 157-164. doi:10.3233/NPM-14814008
- American Society of Health-System Pharmacists. (i.d.). Handbook of Injectable Drugs. Hentet sist 10.05.19 fra <https://www-medicinescomplete-com.ezproxy.uio.no/#/>
- Arant, B. S., Jr. (1978). Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. *The Journal of Pediatrics*, 92(5), 705-712. doi:10.1016/S0022-3476(78)80133-4
- B.Braun Meslungen AG. (2015). SPC Calcium Gluconate 10% B. Braun. Hentet fra [http://mri.cts-mrp.eu/download/DE\\_H\\_0461\\_001\\_FinalSPC.pdf](http://mri.cts-mrp.eu/download/DE_H_0461_001_FinalSPC.pdf)
- B.Braun Meslungen AG. (2018). SPC Gentamicin 3 mg/ml B. Braun. Hentet fra [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/06-4486.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/06-4486.pdf)
- B.Braun Meslungen AG. (2019). SPC Metronidazole 5 mg/ml B. Braun. Hentet fra [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1999-00143.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/1999-00143.pdf)
- Baptista, R. J., Lawrence, R. W. (1985). Compatibility of total nutrient admixtures and secondary antibiotic infusions. *Am J Hosp Pharm*, 42(2), 362-363. doi:10.1093/ajhp/42.2.362
- Batchelor, H. K., Marriott, J. F. (2015). Paediatric pharmacokinetics: key considerations. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 79(3), 395-404. doi:10.1111/bcp.12267
- Baxter. (2016). SPC Numeta G13E. Hentet fra [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10661.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10661.pdf)
- Baxter. (2019). SPC Numeta G16E. Hentet fra [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10661.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/15-10661.pdf)
- Baxter Medical AB. (2019). Möjliga tillsatser i Numeta G13E, G16E och G19E. Mottatt 21.11.19 gjennom e-mail korrespondanse.
- Bouchoud, L., Fonzo-Christe, C., Klingmuller, M., Bonnabry, P. (2013). Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition: in vitro evaluation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 37(3), 416-424. doi:10.1177/0148607112464239
- Bullock, L., Clark, J. H., Fitzgerald, J. F., Glick, M. R., Hancock, B. G., Baenziger, J. C., Black, C. D. (1989). The Stability of Amikacin, Gentamicin, and Tobramycin in Total Nutrient Admixtures. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 13(5), 505-509. doi:10.1177/0148607189013005505

- Cousins, D. H., Sabatier, B., Begue, D., Schmitt, C., Hoppe-Tichy, T. (2005). Medication errors in intravenous drug preparation and administration: a multicentre audit in the UK, Germany and France. *Quality and Safety in Health Care*, 14(3), 190-195. doi:10.1136/qshc.2003.006676
- Det Norske Akademis Ordbok. (i.d.) Forlikelig. Hentet 11.05.19 fra <https://naob.no/ordbok/forlikelig>
- Detaille, T., Pirotte, T., Veyckemans, F. (2010). Vascular access in the neonate. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 24(3), 403-418. doi:10.1016/j.bpa.2010.02.017
- Doessegger, L., Mahler, H.-C., Szczesny, P., Rockstroh, H., Kallmeyer, G., Langenkamp, A., Herrmann, J., Famulare, J. (2012). The potential clinical relevance of visible particles in parenteral drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 101(8), 2635-2644. doi:10.1002/jps.23217
- Driscoll, D. F., Etzler, F., Barber, T. A., Nehne, J., Niemann, W., Bistran, B. R. (2001). Physicochemical assessments of parenteral lipid emulsions: light obscuration versus laser diffraction. *International Journal of Pharmaceutics*, 219(1), 21-37. doi:10.1016/S0378-5173(01)00626-3
- Driscoll, D. F., Ling, P.-R., Silvestri, A. P., Bistran, B. R. (2008). Fine vs. coarse complete all-in-one admixture infusions over 96 hours in rats: Fat globule size and hepatic function. *Clinical Nutrition*, 27(6), 889-894. doi:10.1016/j.clnu.2008.08.011
- ESPGHAN. (i.d.). Guidline tools: Paediatric Parenteral Nutrition Tool. Hentet 04.11.19 fra <http://espghan.info/paediatric-parenteral-nutrition-tool/index.html>
- European Medicines Agency. (2001). ICH Topic E11. Clinical investigation of medicinal products in the paediatric population. Hentet fra [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use\\_en-1.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-1.pdf)
- European Medicines Agency. (2017). ICH E11(R1) guideline on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population. Hentet fra [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e11r1-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-pediatric-population-revision-1_en.pdf)
- European Commission. (2017). State of Paediatric Medicines in the EU. 10 Years of the EU Paediatric Regulation. Report from the Commission to the European Parliament and the Council. Hentet fra [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017\\_childrensmedicines\\_report\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/paediatrics/docs/2017_childrensmedicines_report_en.pdf)
- European Pharmacopoeia. 2.9.19. Particulate Contamination: Sub-visible Particles. I European Pharmacopoeia 10. utgave; tillegg 8.5, 2015. Hentet 08.04.2020

- European Pharmacopoeia. 2.9.20. Particulate contamination: Visible particles. I European Pharmacopoeia 10. utgave; tillegg 8.5, 2015. Hentet 08.04.2020
- Forskrift om legemiddelhåndtering. (2008). Forskrift om legemiddelhåndtering for virksomheter og helsepersonell som yter helsehjelp (FOR-2008-04-03-320). Hentet fra <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2008-04-03-320>
- Fox, L. M., Wilder, A. G., Foushee, J. A. (2013). Physical compatibility of various drugs with neonatal total parenteral nutrient solution during simulated Y-site administration. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 70(6), 520-524. doi:10.2146/ajhp110715
- Fresenius Kabi. (2007). SPC Glycophos Concentrate. Hentet fra [https://www.fresenius-kabi.com/cl/documents/SPC\\_GLYCOPHOS.pdf](https://www.fresenius-kabi.com/cl/documents/SPC_GLYCOPHOS.pdf)
- Fresenius Kabi. (2016). SPC Peditrace. Hentet fra [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06330.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06330.pdf)
- Fresenius Kabi. (2019a). SPC Soluvit. Hentet fra [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06298.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06298.pdf)
- Fresenius Kabi. (2019b). SPC Vitalipid Infant. Hentet fra [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06293.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-06293.pdf)
- Gaetani, M., Frndova, H., Seto, W., Parshuram, C. (2017). Concurrent intravenous drug administration to critically ill children: Evaluation of frequency and compatibility. *J Crit Care*, 41, 198-203. doi:10.1016/j.jcrc.2017.05.027
- Gilbar, P. J., Groves, C. F. (1994). Visual compatibility of total parenteral nutrition solution (Synthamin 17 Premix®) with selected drugs during simulated Y-site injection. *Australian Journal of Hospital Pharmacy*, 24(2), 4. doi:
- Hansen, A. L. (2018). *Uforlikelighet ved parallellinfusjon av legemidler til pediatriske pasienter*. (Masteroppgave). Universitetet i Oslo.
- Hill, S. E., Heldman, L. S., Goo, E. D. H., Whippo, P. E., Perkinson, J. C. (1996). Fatal Microvascular Pulmonary Emboli From Precipitation of a Total Nutrient Admixture Solution. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 20(1), 81-87. doi:10.1177/014860719602000181
- Hines, R. N., McCarver, D. G. (2002). The Ontogeny of Human Drug-Metabolizing Enzymes: Phase I Oxidative Enzymes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300(2), 355-360. doi:10.1124/jpet.300.2.355

- Huang, N. N., High, R. H. (1953). Comparison of serum levels following the administration of oral and parenteral preparations of penicillin to infants and children of various age groups. *The Journal of Pediatrics*, 42(6), 657-668. doi:10.1016/S0022-3476(53)80422-1
- Kalikstad, B., Skjerdal, A., Hansen, T. W. (2010). Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child*, 95(9), 745-748. doi:10.1136/adc.2009.174268
- Kamen, B., MD, PHD, Gunther, N., Sowinsky, N., Rizzo, J., Marsik, F. (1985). Analysis of antibiotic stability in a parenteral nutrition solution. *Pediatric Infectious Disease*, 4(4), 3. doi:10.1097/00006454-198507000-00011
- Kanji, S., Lam, J., Johanson, C., Singh, A., Goddard, R., Fairbairn, J., Lloyd, T., Monsour, D., Kakal, J. (2010). Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Critical Care Medicine*, 38(9), 1890-1898. doi:10.1097/CCM.0b013e3181e8adcc
- Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M., Alander, S. W., Blowey, D. L., Leeder, J. S., Kauffman, R. E. (2003). Developmental Pharmacology — Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. *New England Journal of Medicine*, 349(12), 1157-1167. doi:10.1056/NEJMra035092
- Lange, D., Pavao, J. H., Wu, J., Klausner, M. (1997). Effect of a Cola Beverage on the Bioavailability of Itraconazole in the Presence of H2 Blockers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 37(6), 535-540. doi:10.1002/j.1552-4604.1997.tb04332.x
- Li, C., Iqbal, M., Jiang, B., Wang, Z., Kim, J., Nanjundan, A. K., Whitten, A., Wood K., Yamauchi, Y. (2019). Pore-tuning to boost the electrocatalytic activity of polymeric micelle-templated mesoporous Pd nanoparticles. *Chemical Science*, 10. doi:10.1039/C8SC03911A
- Malterud, K. (2017). *Kvalitative forskningsmetoder for medisin og helsefag* (Vol. 4. utg.). Oslo: Universitetsforlaget.
- Matthew, L. (2007). Injectable medication therapy: a patient safety challenge. *Nurs Stand*, 21(31), 45-48. doi:10.7748/ns2007.04.21.31.45.c4544
- Micromedex® Solutions. (i.d.). Hentet sist 10.05.20 fra <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ssl/true>
- Mihatsch, W. A., Braegger, C., Bronsky, J., Cai, W., Campoy, C., Carnielli, V., . . . Yan, W. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition. *Clin Nutr*, 37(6 Pt B), 2303-2305. doi:10.1016/j.clnu.2018.05.029



- Mühlebach, S. (2009). Basics in clinical nutrition: Drugs and nutritional admixtures. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 4(3), e134-e136. doi:10.1016/j.eclnm.2009.01.008
- Narhi, L. O., Jiang, Y., Cao, S., Benedek, K., Shnek, D. (2009). A critical review of analytical methods for subvisible and visible particles. *Curr Pharm Biotechnol*, 10(4), 373-381. doi:10.2174/138920109788488905
- Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn. (01.03.20). Blandekortliste. Hentet sist 04.05.20 fra <https://www.legemidlertilbarn.no/helsepersonell/blandekort/Sider/Blandekortliste.aspx>
- Neininger, M. P., Buchholz, P., Frontini, R., Kiess, W., Siekmeyer, W., Bertsche, A., Siekmeyer, M., Bertsche, T. (2019). Incompatible intravenous drug combinations and respective physician and nurse knowledge: a study in routine paediatric intensive care. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 26(4), 214-217. doi:10.1136/ejhpharm-2017-001248
- Newton, D. W. (2013). Y-site Compatibility of Intravenous Drugs With Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 37(3), 297-299. doi:10.1177/0148607112465653
- Newton, D. W., Driscoll, D. F. (2008). Calcium and phosphate compatibility: Revisited again. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 65(1), 73-80. doi:10.2146/ajhp070138
- Newton, D. W., Kluza, R. B. (1978). pKa Values of Medicinal Compounds in Pharmacy Practice. *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy*, 12(9), 546-554. doi:10.1177/106002807801200906
- Nilsson, N., Nezvalova-Henriksen, K., Tho, I. (2019). Emulsion Stability of Different Intravenous Propofol Formulations in Simulated Co-Administration with Remifentanyl Hydrochloride. 4(2), 77. doi:10.1515/pthp-2019-0014
- Norsk barnelegeforening. (2017a). 14.5 Forskrivning av legemidler til barn. Hentet fra <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=258784&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5977>
- Norsk barnelegeforening. (2017b). 5.19 Parenteral ernæring etter første levemåned. Hentet fra <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144512&menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5967>
- O'Brien, F., Clapham, D., Krysiak, K., Batchelor, H., Field, P., Caivano, G., Pertile, M., Nunn, A., Tuleu, C. (2019). Making Medicines Baby Size: The Challenges in Bridging the Formulation Gap in Neonatal Medicine. *Int J Mol Sci*, 20(11). doi:10.3390/ijms20112688

- Oduyale, M. S., Patel, N., Borthwick, M., Claus, S. (2020). Co-administration of multiple intravenous medicines: Intensive care nurses' views and perspectives. *Nursing in Critical Care*, 25(3), 156-164. doi:10.1111/nicc.12497
- Oslo Universitetssykehus. (2017). *Helsepersonells ansvar og oppgaver innen legemiddelhåndtering* [4]. In K. M. Tveit (Ed.). Hentet fra <https://ehandboken.ous-hf.no/document/9177/fields/23>
- Oslo Universitetssykehus. (2018a). *Forlikelighet av infusjoner* [3]. Hentet fra <https://ehandboken.ous-hf.no/document/26943/fields/23>
- Oslo Universitetssykehus. (2018b). *Tilberedning og utdeling av legemidler til injeksjon og infusjon* [2]. Hentet fra <https://ehandboken.ous-hf.no/document/23402/fields/23>
- Parikh, M. J., Dumas, G., Silvestri, A., Bistran, B. R., Driscoll, D. F. (2005). Physical compatibility of neonatal total parenteral nutrient admixtures containing organic calcium and inorganic phosphate salts. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 62(11), 1177-1183. doi:10.1093/ajhp/62.11.1177
- Particulate Sensors Ltd. (i.d.). Single Particle Optical Sizing. Hentet fra <https://particulatesensors.com/single-particle-optical-sizing/>
- QSR International. (2020). Nvivo (Download QSR Software). Hentet fra <https://www.qsrinternational.com/nvivo-qualitative-data-analysis-software/support-services/nvivo-downloads>
- Schilling, C. G. (1988). Compatibility of Drugs with a Heparin-Containing Neonatal Total Parenteral Nutrient Solution. *American Journal of Hospital Pharmacy*, 45(2), 313-314. doi:10.1093/ajhp/45.2.313
- Shamsuddin, A. F., Shafie, S. D. (2012). Knowledge of Nurses in the Preparation and Administration of Intravenous Medications. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, 60, 602-609. doi:10.1016/j.sbspro.2012.09.429
- Stanford Children's Health. (i.d.). The Neonatal Intensive Care Unit (NICU). Hentet 26.08.19 fra <https://www.stanfordchildrens.org/en/topic/default?id=the-neonatal-intensive-care-unit-nicu-90-P02389>
- Staven, V. (2016). *Y-site compatibility testing of intravenous drugs and total parenteral nutrition. Establishment of a test program and study of mixtures relevant for children.* (Doktoravhandling). UiT Norges arktiske universitet, Tromsø.
- Staven, V., Iqbal, H., Wang, S., Grønlie, I., Tho, I. (2017). Physical compatibility of total parenteral nutrition and drugs in Y-site administration to children from neonates to adolescents. *J Pharm Pharmacol*, 69(4), 448-462. doi:10.1111/jphp.12647

- Staven, V., Wang, S., Grønlie, I., Tho, I. (2016). Development and evaluation of a test program for Y-site compatibility testing of total parenteral nutrition and intravenous drugs. *Nutr J*, 15, 29. doi:10.1186/s12937-016-0149-x
- Staven, V., Wang, S., Grønlie, I., Tho, I. (2020). Physical stability of an all-in-one parenteral nutrition admixture for preterm infants upon mixing with micronutrients and drugs. *European Journal of Hospital Pharmacy*, 27(1), 36-42. doi:10.1136/ejhpharm-2018-001562
- Staven, V., Waaseth, M., Wang, S., Grønlie, I., Tho, I. (2015). Utilization of the tyndall effect for enhanced visual detection of particles in compatibility testing of intravenous fluids: validity and reliability. *PDA J Pharm Sci Technol*, 69(2), 270-283. doi:10.5731/pdajpst.2015.01020
- Teigen, A., Wang, S., Truong, B. T., Bjerkes K. (2016). Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 69(4), 432-438. doi: 10.1111/jphp.12581
- Trissel, L. A., Bready, B. B. (1992). Turbidimetric assessment of the compatibility of taxol with selected other drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm*, 49(7), 1716-1719. doi:10.1093/ajhp/49.7.1716
- Trissel, L. A., Gilbert, D. L., Martinez, J. F., Baker, M. B., Walter, W. V., Mirtallo, J. M. (1997). Compatibility of parenteral nutrient solutions with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm*, 54(11), 1295-1300. doi:10.1093/ajhp/54.11.1295
- Trissel, L. A., Gilbert, D. L., Martinez, J. F., Baker, M. B., Walter, W. V., Mirtallo, J. M. (1999). Compatibility of medications with 3-in-1 parenteral nutrition admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 23(2), 67-74. doi:10.1177/014860719902300267
- United States Pharmacopeia. (2013). General chapters: <729> Globule Size Distribution in Lipid Injectable Emulsions. I USP 38–NF 33. Hentet fra [www.uspnf.com](http://www.uspnf.com)
- Universitetssykehuset i Nord-Norge. (2019). *Metodebok i Nyfødttmedisin*(6 ed.). Hentet fra [https://unn.no/Documents/Metodeb%C3%B8ker/Metodebok\\_i\\_nyf%C3%B8dtmedisin/Metodebok\\_nyf%C3%B8dtmedisin.pdf](https://unn.no/Documents/Metodeb%C3%B8ker/Metodebok_i_nyf%C3%B8dtmedisin/Metodebok_nyf%C3%B8dtmedisin.pdf)
- Veltri, M., Lee, C. K. (1996). Compatibility of neonatal parenteral nutrient solutions with selected intravenous drugs. *Am J Health Syst Pharm*, 53(21), 2611-2613. doi:10.1093/ajhp/53.21.2611
- Vigneron, J. (2001). Stabilis. Hentet fra [www.stabilis.org](http://www.stabilis.org) [www.stabilis.org](http://www.stabilis.org)
- Vilerton Invest SA. (2017). SPC Cefotaxim Villeron. Hentet fra [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/13-9561.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/13-9561.pdf)

Washington, C. (1990). The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 66(1), 1-21. doi:10.1016/0378-5173(90)90379-I

Watson, D. (1985). Piggyback compatibility of antibiotics with pediatric parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 9(2), 220-224. doi:10.1177/0148607185009002220

Østerberg, C. T. (2018). *Forlikelighet mellom legemidler og total parenteral ernæring som parallellinfusjon til barn.* (Masteroppgave). Universitetet i Oslo.



## Vedlegg II

Beregninger av infusjonshastighet for legemiddel, eksempel med metronidazol Rød markering viser lavest beregnet infusjonshastighet, oransje markering høyest beregnet infusjonshastighet, for hver vektklasse. Dosering 8 mg/ml var ikke klinisk relevant da det ikke brukes.

### Metronidazol

#### Doser

Laveste = 7,5 mg/kg  
Høyeste = 30 mg/kg  
Kilder: BNF for children, NeoFax  
Metodebok Nyfødtdisin, UpToDate

#### Konsentrasjoner (stamløsning)

2,5 mg/ml (fortynning)  
5 mg/ml  
Kilde: blandekort


#### Konsentrasjon anbefalt (fortynning)

Ikke over 8 mg/ml  
Kilde: NeoFax

#### Infusjonstider

30 min - 60 min  
Kilde: blandekort

30min - 60min  
Kilde: NeoFax

J01X D01	METRONIDAZOL Flagyl, Metronidazol(e) (Baxter, Braun)				
Styrke	Stamløsning	Videre fortynning	Administrasjon	Holdbarhet	Merknader
5 mg/ml Inf. væske, inf.bag/-pose		Gis uforynnet <sup>1,5</sup>  Kan også fortynnes videre <sup>7,8</sup> *  Fortynningsvæske <sup>7,8</sup> : NaCl 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml	IV infusjon <sup>1,2,4</sup> : Over 30-60 minutter	Anbrutt beholder <sup>3,15</sup> : 12 timer i RT  Fortynnet løsning <sup>7,8</sup> : Bør ikke oppbevares  Lysbeskyttes under oppbevaring etter anbrudd <sup>2,3</sup>	Kan gi kvalme, oppkast, diaré og smaks- forstyrrelser <sup>1,2,4</sup>
Konsentrasjon: 5 mg/ml					
<b>Tilleggsopplysninger:</b> *Gis vanligvis uforynnet, men kan fortynnes videre ved små volum som er vanskelig å administrere. For å unngå feilmedisinering: Ikke heng opp et større volum av legemidlet enn tilsvarende ordinert dose. <b>Y-settforlignelige væsker<sup>7,8</sup>:</b> NaCl 9 mg/ml, glukose 50 mg/ml og blandinger av disse, evt. tilsatt inntil 30 mmol KCl/liter.					
Blandekort til barn	Kilder: Se egen referanseliste.			Sist endret: 18.12.2018	Versjon: 3.0

#### Laveste dose, infusjonstid 30 min

Vektklasse (kg)	0,5		1		1,5		3		5		8		10	
Dosering (mg/kg)	7,5		7,5		7,5		7,5		7,5		7,5		7,5	
Antall mg som gis totalt (mg)	3,75		7,5		11,25		22,5		37,5		60		75	
Konsentrasjon (mg/ml)	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5
Antall ml legemiddel som gis	1,5	0,75	0,4688	3	1,5	0,9375	4,5	2,25	1,4063	9	4,5	2,8125	15	7,5
Infusjonshastighet i ml/time	3	1,5	0,9375	6	3	1,875	9	4,5	2,8125	18	9	5,625	30	15

#### Laveste dose, infusjonstid 60 min

Vektklasse (kg)	0,5		1		1,5		3		5		8		10	
Dosering (mg/kg)	7,5		7,5		7,5		7,5		7,5		7,5		7,5	
Antall mg som gis totalt (mg)	3,75		7,5		11,25		22,5		37,5		60		75	
Konsentrasjon (mg/ml)	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5
Antall ml legemiddel som gis	1,5	0,75	0,4688	3	1,5	0,9375	4,5	2,25	1,4063	9	4,5	2,8125	15	7,5
Infusjonshastighet i ml/time	1,5	0,75	0,4688	3	1,5	0,9375	4,5	2,25	1,4063	9	4,5	2,8125	15	7,5

\* 8 mg/ml ikke brukt

#### Høyeste dose, infusjonstid 30 min

Vektklasse (kg)	0,5		1		1,5		3		5		8		10	
Dosering (mg/kg)	30		30		30		30		30		30		30	
Antall mg som gis totalt (mg)	15		30		45		90		150		240		300	
Konsentrasjon (mg/ml)	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5
Antall ml legemiddel som gis	6	3	1,875	12	6	3,75	18	9	5,625	36	18	11,25	60	30
Infusjonshastighet i ml/time	12	6	3,75	24	12	7,5	36	18	11,25	72	36	22,5	120	60

#### Høyeste dose, infusjonstid 60 min

Vektklasse (kg)	0,5		1		1,5		3		5		8		10	
Dosering (mg/kg)	30		30		30		30		30		30		30	
Antall mg som gis totalt (mg)	15		30		45		90		150		240		300	
Konsentrasjon (mg/ml)	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5	8	2,5	5
Antall ml legemiddel som gis	6	3	1,875	12	6	3,75	18	9	5,625	36	18	11,25	60	30
Infusjonshastighet i ml/time	6	3	1,875	12	6	3,75	18	9	5,625	36	18	11,25	60	30

## Vedlegg III

Beregninger av blandingsforhold mellom legemidlene cefotaksim, gentamicin og metronidazol og Numeta G13E. Valgte kombinasjoner er markert i grønn. Ekstreme blandingsforhold som ikke var relevant å teste er markert i lyseblått.

Cefotaxim 10 mg/ml + Numeta G13E								
Vektklasse	10 mg/ml max	10 mg/ml min	ml/t 8t	Max	Min	ml/t 24 t	Max	Min
0,5	15	1,25	6	2+1	1+5	2	7+1	1+2
1	30	2,5	13	2+1	1+5	4	7+1	1+2
1,5	45	3,75	19	2+1	1+5	6	7+1	1+2
3	90	7,5	30	3+1	1+4	10	9+1	1+1
5	150	12,5	50	3+1	1+4	17	9+1	1+1
8	240	20	80	3+1	1+4	27	9+1	1+1
10	300	25	100	3+1	1+4	33	9+1	1+1

Cefotaxim 40 mg/ml + Numeta G13E								
Vektklasse	40 mg/ml max	40 mg/ml min	ml/t 8t	Max	Min	ml/t 24 t	Max	Min
0,5	3,75	0,3125	6	1+2	1+20	2	2+1	1+7
1	7,5	0,625	13	1+2	1+20	4	2+1	1+7
1,5	11,25	0,9375	19	1+2	1+20	6	2+1	1+7
3	22,5	1,875	30	1+1	1+16	10	2+1	1+5
5	37,5	3,125	50	1+1	1+16	17	2+1	1+5
8	60	5	80	1+1	1+16	27	2+1	1+5
10	75	6,25	100	1+1	1+16	33	2+1	1+5

Cefotaxim 100 mg/ml + Numeta G13E								
Vektklasse	100 mg/ml max	100 mg/ml min	ml/t 8t	Max	Min	ml/t 24 t	Max	Min
0,5	1,5	0,125	6	1+4	1+50	2	1+1	1+17
1	3	0,25	13	1+4	1+50	4	1+1	1+17
1,5	4,5	0,375	19	1+4	1+50	6	1+1	1+17
3	9	0,75	30	1+3	1+40	10	1+1	1+13
5	15	1,25	50	1+3	1+40	17	1+1	1+13
8	24	2	80	1+3	1+40	27	1+1	1+13
10	30	2,5	100	1+3	1+40	33	1+1	1+13

Cefotaxim 200 mg/ml + Numeta G13E								
Vektklasse	200 mg/ml max	200 mg/ml min	ml/t 8t	Max	Min	ml/t 24 t	Max	Min
0,5	0,75	0,0625	6	1+8	1+100	2	1+3	1+33
1	1,5	0,125	13	1+8	1+100	4	1+3	1+33
1,5	2,25	0,1875	19	1+8	1+100	6	1+3	1+33
3	4,5	0,375	30	1+7	1+80	10	1+2	1+27
5	7,5	0,625	50	1+7	1+80	17	1+2	1+27
8	12	1	80	1+7	1+80	27	1+2	1+27
10	15	1,25	100	1+7	1+80	33	1+2	1+27

Gentamicin 1 mg/ml + Numeta G13E								
Vektklasse	1 mg/ml max	1 mg/ml min	ml/t 8t	Max	Min	ml/t 24 t	Max	Min
0,5	12	0,75	6	2+1	1+5	2	7+1	1+3
1	24	1,5	13	2+1	1+5	4	7+1	1+3
1,5	36	2,25	19	2+1	1+5	6	7+1	1+3
3	72	4,5	30	3+1	1+4	10	9+1	1+2
5	120	7,5	50	3+1	1+4	17	9+1	1+2
8	192	12	80	3+1	1+4	27	9+1	1+2
10	240	15	100	3+1	1+4	33	9+1	1+2

Gentamicin 3 mg/ml + Numeta G13E								
Vektklasse	3 mg/ml max	3 mg/ml min	ml/t 8t	Max	Min	ml/t 24 t	Max	Min
0,5	4	0,25	6	1+2	1+25	2	2+1	1+8
1	8	0,5	13	1+2	1+25	4	2+1	1+8
1,5	12	0,75	19	1+2	1+25	6	2+1	1+8
3	24	1,5	30	1+1	1+20	10	2+1	1+7
5	40	2,5	50	1+1	1+20	17	2+1	1+7
8	64	4	80	1+1	1+20	27	2+1	1+7
10	80	5	100	1+1	1+20	33	2+1	1+7

Gentamicin 10 mg/ml + Numeta G13E								
Vektklasse	10 mg/ml max	10 mg/ml min	ml/t 8t	Max	Min	ml/t 24 t	Max	Min
0,5	1,2	0,075	6	1+5	1+5	2	1+2	1+28
1	2,4	0,15	13	1+5	1+5	4	1+2	1+28
1,5	3,6	0,225	19	1+5	1+5	6	1+2	1+28
3	7,2	0,45	30	1+4	1+4	10	1+1	1+22
5	12	0,75	50	1+4	1+4	17	1+1	1+22
8	19,2	1,2	80	1+4	1+4	27	1+1	1+22
10	24	1,5	100	1+4	1+4	33	1+1	1+22

Gentamicin 40 mg/ml + Numeta G13E								
Vektklasse	40 mg/ml max	40 mg/ml min	ml/t 8t	Max	Min	ml/t 24 t	Max	Min
0,5	0,3	0,0188	6	1+21	1+333	2	1+7	1+111
1	0,6	0,0375	13	1+21	1+333	4	1+7	1+111
1,5	0,9	0,0563	19	1+21	1+333	6	1+7	1+111
3	1,8	0,1125	30	1+17	1+267	10	1+6	1+89
5	3	0,1875	50	1+17	1+267	17	1+6	1+89
8	4,8	0,3	80	1+17	1+267	27	1+6	1+89
10	6	0,375	100	1+17	1+267	33	1+6	1+89

Metronidazol 2,5 mg/ml + Numeta G13E								
Vektklasse	2,5 mg/ml max	2,5 mg/ml min	ml/t 8t	Max	Min	ml/t 24t	Max	Min
0,5	12	1,5	6	2+1	1+4	2	6+1	1+1
1	24	3	13	2+1	1+4	4	6+1	1+1
1,5	36	4,5	19	2+1	1+4	6	6+1	1+1
3	72	9	30	2+1	1+3	10	7+1	1+1
5	120	15	50	2+1	1+3	17	7+1	1+1
8	192	24	80	2+1	1+3	27	7+1	1+1
10	240	30	100	2+1	1+3	33	7+1	1+1

Metronidazol 5 mg/ml + Numeta G13E								
Vektklasse	5 mg/ml max	5 mg/ml min	ml/t 8t	Max	Min	ml/t 24t	Max	Min
0,5	6	0,75	6	1+1	1+8	2	3+1	1+3
1	12	1,5	13	1+1	1+8	4	3+1	1+3
1,5	18	2,25	19	1+1	1+8	6	3+1	1+3
3	36	4,5	30	1+1	1+7	10	4+1	1+2
5	60	7,5	50	1+1	1+7	17	4+1	1+2
8	96	12	80	1+1	1+7	27	4+1	1+2
10	120	15	100	1+1	1+7	33	4+1	1+2

## Vedlegg IV

FARMASØYTISK INSTITUTT					Produksjon Steril
ARBEIDSSEDDEL STERILPRODUKSJON					
Numeta G13E med tilsetninger					
Utarbeidet av: Liv Vidas	Mengde pr enhet: 358 mL	Antall enheter: 1	Emballasje:	Produksjon påbegynt:	Produksjonsnr:

Nr	Innholdsstoff	Produsent, land	Batchnr. / LOT	Utl.dato	Mengde	Sign
I	Numeta G13E				300 mL	
II	Peditrace				15 mL	
III	Soluvit				2 ampuller	
IV	Vitalipid infant				20 ml	
V	Soluvit i vitalipid infant				15 ml	
VI	Vitalipid infant				10 ml	
VII	Glycophos				2,5 mL	
VIII	Ca glukonat				15,5 mL	

Trinn	Beskrivelse	Sign
1	Preparasjonssone klargjøres. a. Vask av LAF-benk med spritet klut b. Spriting av utstyr	
2	Aminosyreoppløsning, glukoseoppløsning og lipid-fasen blandes sammen ved å rulle posen	
3	Til <b>I</b> tilsettes <b>II</b> , blandes godt	
4	<b>III</b> løses i <b>IV</b> . 15 ml av dette brukes videre = <b>V</b>	
5	Til <b>I-II</b> tilsettes <b>V</b> , blandes godt	
6	Til <b>I-V</b> tilsettes <b>VI</b> , blandes godt	
7	Til <b>I-VI</b> tilsettes <b>VII</b> , blandes godt	
8	Til <b>I-VII</b> tilsettes <b>VIII</b> , blandes godt	
	Tilsatt dato, klokkeslett: _____	
	<u>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</u>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt før opptrekk/tilsetning	
	Blandes godt = posen vendes 10 ganger	
	Holdbarhet etter tilblanding: fysisk stabil 7 dager (kjøleskap) + 48 timer (romtemp.)	
	Oxydetc sjekket: _____	



## Vedlegg V

FARMASØYTISK INSTITUTT					Produksjon Steril
ARBEIDSSEDDEL STERILPRODUKSJON					
Numeta G13E aq med tilsetninger					
Utarbeidet av: Liv Vidas	Mengde pr enhet: 333 mL	Antall enheter: 1	Emballasje:	Produksjon påbegynt:	Produksjonsnr:

Nr	Innholdsstoff	Produsent, land	Batchnr. / LOT	Utl.dato	Mengde	Sign
I	Numeta G13E (amiosyrer, glukose)				300 mL (240 mL)	
II	MilliQ vann				60 mL	
III	Numeta G13E aq				300 mL	
IV	Peditrace				15 mL	
V	Glycophos				2,5 mL	
VI	Ca glukonat				15,5 mL	

Trinn	Beskrivelse	Sign
1	Preparasjonssone klargjøres. a. Vask av LAF-benk med spritet klut b. Spriting av utstyr	
2	Aminosyreoppløsning og glukoseoppløsning blandes sammen i <b>I</b> ved å rulle posen sammen fra D-hengerhjørnet på forseglingen mellom disse to kamrene	
3	Til <b>I</b> tilsettes <b>II</b> for å erstatte lipid-fasen i TPN = <b>III</b> , blandes godt	
4	Til <b>III</b> tilsettes <b>IV</b> , blandes godt	
5	Til <b>III+IV</b> tilsettes <b>V</b> , blandes godt	
6	Til <b>III+IV+V</b> tilsettes <b>VI</b> , blandes godt	
	Tilsatt dato, klokkeslett: _____	
	<u>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</u>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt før opptrekk/tilsetning	
	Blandes godt = posen vendes 10 ganger	
	Holdbarhet etter tilblanding: fysisk stabil 7 dager (kjøleskap) + 48 timer (romtemp.)	
	Oxydetc sjekket: _____	

## Vedlegg VI

FARMASØYTISK INSTITUTT					Produksjon Steril
ARBEIDSSEDDEL STERILPRODUKSJON					
Metronidazol 5 mg/ml + TPN 1 : 1					
Utarbeidet av: Liv Vidas	Mengde pr enhet: 10 mL	Antall enheter: 3 + 1	Emballasje: Sentrifugerør	Produksjon påbegynt:	Produksjonsnr:

Nr	Innholdsstoff	Produsent, land	Batchnr. / LOT	Utl.dato	Mengde	Sign
I	MilliQ vann				80 ml	
II	Numeta G13E med tilsetninger				25 ml	
III	Metronidazol 5 mg/ml				17 ml	

Trinn	Beskrivelse	Sign
1	Preparasjonssone klargjøres. a. Vask av LAF-benk med spritet klut b. Spriting av utstyr	
	<i>Fortynningsmedie</i>	
2	40 ml I filtreres til 8 separate sentrifugerør (U1, U2, U3, UN, 41, 42, 43, 4N)	
	<i>Kontroll - stamløsning</i>	
3	10 ml II tilsettes et sentrifugerør gjennom sprøytefilter, lokket settes på umiddelbart	
	<i>Prøver - stamløsning</i>	
4	Filter fuktes med 2 ml III. Filtrer 5 ml III i 3 separate sentrifugerør	
5	Til hvert av sentrifugerørene med filtrert III tilsettes 5 ml II. Vendes 10 ganger for å blande	
	<b>Blandet klokkeslett:</b> _____	
	<i>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</i>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt før bruk	

## Vedlegg VII

FARMASØYTISK INSTITUTT					Produksjon Steril
ARBEIDSSEDDEL STERILPRODUKSJON					
Metronidazol 5 mg/ml + TPNaq 1 : 1					
Utarbeidet av: Liv Vidas	Mengde pr enhet: 40 ml hhv. 10 ml	Antall enheter: S.rør 6+2+2+2 T.rør 3+1+1+1	Emballasje: Sentrifugerør, hhv. tyndall-rør	Produksjon påbegynt:	Produksjonsnr:

Nr	Innholdsstoff	Cas.nr.	Produsent, land	Batchnr. / LOT	Utl.dato	Mengde	Avlest mengde	Sign
I	Metronidazol 5 mg/ml					225 mL		
II	Numeta G13E aq med tilsetninger					225 mL		
III	MilliQ vann					90 mL		

Trinn	Beskrivelse	Sign
1	Preparasjonssone klargjøres. a. Vask av LAF-benk med spritet klut b. Spriting av utstyr	
	<b>4-TIMERS PRØVER</b>	
	<i>Kontroller</i>	
2	40 ml I tilsettes et sentrifugerør gjennom sprøytefilter, lokket settes på umiddelbart	
3	40 ml II tilsettes et sentrifugerør gjennom sprøytefilter, lokket settes på umiddelbart	
4	40 ml MilliQ-vann fylles direkte på et sentrifugerør fra tanken og tas med til LAF-benken	
	<i>Prøver</i>	
5	Til 20 ml filtrert I tilsettes 20 ml II gjennom filter, 3 ganger i 3 separate sentrifugerør, loddene settes på umiddelbart. Vend forsiktig 10 ganger for å blande	
	<b>Blandet klokkeslett:</b> _____	
	<b>TYNDALL</b>	
	<i>Kontroller</i>	
6	10 ml I tilsettes et tyndall-rør gjennom sprøytefilter, parafilm settes på umiddelbart	
7	10 ml II tilsettes et tyndall-rør gjennom sprøytefilter, parafilm settes på umiddelbart	
8	10 ml III tilsettes et tyndall-rør gjennom sprøytefilter, parafilm settes på umiddelbart Eventuelt: MilliQ-vann fylles direkte på et tyndall-rør fra tanken og tas med til LAF-benken	
	<i>Prøver</i>	
9	Til 5 ml filtrert I tilsettes 5 ml II gjennom filter, 3 ganger i 3 separate tyndall-rør, parafilm settes på umiddelbart. Vend forsiktig 10 ganger for å blande	
	<b>Blandet klokkeslett:</b> _____	

	<b>UMIDDELBAR-PRØVER</b>	
	<i>Kontroller</i>	
10	40 ml <b>I</b> tilsettes et sentrifugerør gjennom sprøytefilter, lokket settes på umiddelbart	
11	40 ml <b>II</b> tilsettes et sentrifugerør gjennom sprøytefilter, lokket settes på umiddelbart	
12	40 ml MilliQ-vann fylles direkte på et sentrifugerør fra tanken og tas med til LAF-benken	
	<i>Prøver</i>	
13	Til 20 ml filtrert <b>I</b> tilsettes 20 ml <b>II</b> gjennom filter, 3 ganger i 3 separate sentrifugerør, loddene settes på umiddelbart. Vend forsiktig 10 ganger for å blande	
	<b>Blandet klokkeslett:</b> _____	
	<u>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</u>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt før bruk	
	Filter fuktes med 2 ml væske som skal filtreres før bruk	

# Vedlegg VIII

## SOP TESTING AV VANNFSEN (Utfelling og turbiditet)

Av: Vigdis Staven

Revidert: 11.2019, Liv Vidas

### FORBEREDELSE

#### Lag partikkelfritt vann:

- Hent rene 1000 ml Duranflasker
- Tørrsteriliser flaskene etter behov (180 °C i 40 min i varmeskap). Korkene må autoklaveres, tåler ikke mer enn 140 °C.
- Fyll det antallet Duranflasker du trenger helt opp med Milli-Q-vann og soniker de i ca. 15 min (én gang i uka, og ved behov)
- Tøm av vannet
- Skyll deretter flaskene 3 ganger med Milli-Q-vann.
- Fyll opp med Milli-Q-vann.
- Tøm ut vannet etter endt arbeidsdag
- De dagene man ikke sonikerer flasken skylles flasken 3 ganger med Milli-Q-vann før de fylles opp.

#### Sentrifugerør:

- Én stikkprøve (ett rør) tas fra hver pose som skal brukes for dagen
- Fyll rørene med Milli-Q-vann og mål antall partikler over 0.5 µm.
  - Det skal ikke være mer enn 100 partikler/ml (bakgrunnsstøy).
- Dersom rørene ikke holder kravet kasseres posen og ny pose brukes
  - Ved bruk av ny pose utføres ny stikkprøvekontroll

#### Tyndallrør:

- Finn frem det antall Tyndallrør du trenger til prøvene
- Rengjør Tyndallrør med zalo og en myk flaskebørste. Skyll de godt.
- Fyll et rent begerglass med rengjorte Tyndallrør.
- Fyll rørene og glasset med MQ-vann slik at vannet dekker toppen av tyndallrørene.
- Dekk til med parafilm og soniker i ca. 15 min.
- Tøm ut sonikeringsvannet
- Klipp opp et passende antall flak med aluminiumsfolie til hvert av rørene
- Ta på hansker
- Skyll rørene en og en i MQ-kрана, på inn- og utside og sett på (med en gang!) et flak med aluminiumsfolie som også skylles i MQ-kрана.
- Steriliser rørene ved 180 °C i 40 min i varmeskap.

#### Parafilm:

- Klipp opp noen større ruter av parafilm til å dekke begerglasset.
- Fyll et 1000 ml rent og sterilt begerglass med MQ-vann, dekk til med parafilm og soniker dette i ca. 15 min.
- Tøm av vannet.
- Skyll begerglasset med Milli-Q-vann ca. 3 ganger.
- Klipp opp ønsket mengde parafilmruter til Tyndallrørene du skal bruke og legg dem på et flak med aluminiumsfolie. Klipp også opp en rute til å dekke glasset.
- Ta på hansker
- Fjern papiret bak parafilmrutene. Legg de oppklippede parafilmene i begerglasset.
- Fyll begerglasset med MQ-vann slik at alle filmene dekkes og dekk til glasset med MQ-vasket parafilm.

#### Spruteflaske:

- Skyll en ren spruteflaske med Milli-Q-vann ca. 3 ganger
- Fyll flasken med MQ-vann.
- Etter endt arbeidsdag tøm ut vannet og heng til tørk

### Lysblokade (Accusizer):

- Bland prøvene godt rett før måling ved å vende forsiktig. Sørg for at det er lite luftbobler. Luftbobler kan fjernes ved å banke på utsiden med en saks/penn etc. eller la prøven stå og degasse noen min.
- Still inn Sel. Summation range: calibration → load sum sensor → finn accusizermappa og velg 1112912s.sns → åpne → trykk OK
- Skyll gjennom slangen før, mellom og etter prøver med Milli-Q-vann ved å bruke "syringe flush" = dobbelpil. Skyll til displayet viser under 50 partikler/ml. La slangen være ned i flasken til hele skyllesyklusen er ferdig for å unngå å få masse luft i slangen. Skift ut skyllevannet dersom partikkeltallet ligger over grensen. Dvs. skyll Duranflasken med Milli-Q-vann noen ganger og fyll den opp igjen.
- Still inn "experimental parameters": control menu → Experimental parameters:
  - Hak av for large volume
  - Number of pulls: 3
  - Volume of pull: 5 ml
  - Tare volume: 1 ml
  - Prime volume: 2 ml
  - Hak av for include first pull
  - Trykk OK
- Lag filnavn: control menu → operator control menu: velg filnavn maks 8 bokstaver. Velg så print out captation.
- Husk å lagre filnavnet i din mappe og notér filnavn i labbok.
- Trykk på "G" for å start måling
- Merk: dersom partikkeltallet kommer over 9000 partikler/ml kommer meldingen: "stop taking data". Velg "no" og la instrumentet fortsette analysen.
- Lag pdf-versjon av fila. Husk å bruke samlefila for de tre "pulls" dvs. fil med filendelse .1CB. Hak av for alle alternativer på "select printout". Trykk fil → Print....P → hak av alle alternativer → trykk OK → trykk OK → trykk Save. Lagre pdf-filen på skrivebordet i din mappe.
- Mellom prøver trykk på "syringe push" for å tømme sprøyta og skylle deretter med Milli-Q-vann som beskrevet over.
- Når du er ferdig med analysene for dagen: skyll gjennom slangen med Milli-Q-vann etterfulgt av 20% etanol i filtrert vann. Tøm oppsamlingsbeholder og skyll ut av den. Sett den så på plass igjen.
- Skru av maskina.
- HUSK! Spar på resten av innholdet i sentrifugerørene, dette skal brukes til turbidimetri og pH-målinger.
- Instrumentet bør kalibreres med Ezy-cal standarder innimellom.
- Behandling av data: Regn ut total mengde partikler per ml over eller lik 0.5 mikrometer, 5 mikrometer, 10 mikrometer og 25 mikrometer i excell.
- For å åpne en fil fra Accusizerprogrammet. Trykk "read". Husk å velge samlefilen av alle "pulls", dvs. den med endelse "CB.s780", IKKE "CB.asc".

### Turbidimetri:

- Ha på vinylhansker e.l når prøveglasset håndteres for å unngå fingermerker på glasset. Ta minst mulig på nedre del av glasset.
- Prøveglasset og kork skylles godt med varmt vann
- Prøveglasset og kork skylles så med Milli-Q-vann.
- Ca. 15 ml av det som er igjen fra Accusizermålinger fylles over i prøveglasset. La det være igjen litt til pH-måling.
- Tørk av utsiden av glasset med en lavpartikulær serviett eller linsepapir
- Vend sentrifugerørret med prøve for å få en homogen blanding av evt. partikler
- Observer glasset i lyset og tørk av evt. vann/rusk på utsiden av glasset. Blås av evt. rusk på utsiden etter tørkingen.

- Dersom det er synlige skraper i glasset kan noen dråper silikonolje dryppes på utsiden og glasset pusset så med medfølgende pussefille, se bruksanvisning til instrumentet. Tørk av overskuddet, kun en tynn film skal ligge utenpå glasset.
- Vend prøven forsiktig før den settes inn i turbidimeteret. Sett glasset ned i målekammeret slik at pilen på glasset peker mot pilen på instrumentet.
- Ha instrumentet innstilt på "signal average". Viser som en X med strek over.
- Trykk på måleknappen "read". Instrumentet gir fra seg et pip når den har målt ferdig. Noter ned resultatet.
- Rens deretter glasset slik som beskrevet over.
- Etter endt måling fyller prøveglassene til randen med Milli-Q-vann (sett på korka) og lagres slik mellom bruk av instrumentet.
- Instrumentet verifiseres hver uke med 10 FNU standarden (verifisering: →"verify cal" → read) og ca. hver 3. måned med resten av standardene. Standardene må ristes kraftig og skal så stå i ro i 3-5 min før de måles.

#### Visuelle observasjoner og Tyndall:

- Puss utsiden av Tyndallrøret med et linsepapir.
- Gjennomlys røret ved hjelp av en fokusert lysstråle som plasseres mot bunnen av røret. Undersøk røret ved å se med 90 graders vinkel i forhold til lysstrålen med en svart papplate som bakgrunn. Man må være ganske nær, ca. 10 cm mellom øyet og glass.
- Svirr litt forsiktig på røret før det deretter vendes forsiktig uten at luftbobler tilføres. Se etter partikler, turbiditet, fargeforandring etc. Notér det du ser.
- Sammenlign med negative kontroller (referanseprøver).
- Undersøk så prøvene på nytt ved å lyse med en laserpenn gjennom bunnen av prøven. Dette må gjøres i et helt mørkt rom.
- Se etter Tyndall effekt. Notér det du observerer!
- La gjerne en person nr. 2 ta et blikk på prøvene som en dobbelkontroll. Spesielt dersom det er tvil.

#### pH-måling:

- På det resterende volumet i sentrifugerørene måles pH (trenger mellom 3-5 ml til dette for å dekke proben).
- Husk å kalibrer pH-meteret med buffere hver dag.
- Sjekk at pH-meteret er i god stand. Fyll opp med KCl etc.
- Rens proben godt mellom målinger!

#### GENERELLE TING:

- Husk å skylle gjennom sprøytefilter med det som skal filtreres
- Bland alltid ved å vende forsiktig ca. 10 ganger etter å ha blandet en prøve eller fortynnet et legemiddel
- Et sprøytefilter tåler ca. 100 ml før det må byttes ut
- Mål nullprøver (referanseprøver) med alle metoder for å ha et sammenligningsgrunnlag (umiddelbart og etter 4 timer). For Tyndall tas det alltid med en referanseprøve til å sammenligne med under gjennomlysingen. Se over.
- Bruk stativ til sentrifugerør og Tyndallrør
- Ved arbeid med TPN kan det være lurt å koble til en adapter som man kan trekke ut prøver fra, slik at man ikke må stikke i membranen hele tiden.
- For hver blanding som skal lages bør det lages en arbeidsseddel som viser hvordan prøven skal fortynnes og blandes. Husk å notere batchnummer, utløpsdato og produsent på legemidler, TPN og infusjonsposer som brukes.
- Bruk filterkanyle ved opptrekk fra ampuller for å unngå store glasspartikler.

## Vedlegg IX

### Resultatskjema for blandinger med legemiddel og TPNaq

Dato		Navn	Arbeidsseddel
Skjemanummer		Legemiddel	
Blandingsforhold		TPN	

#### Accusizer

Umiddelbar	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Legemiddel	TPN	MQ-vann
# /15 mL						
# /mL						
Filnavn						
Klokkeslett						

Etter 4 t	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Legemiddel	TPN	MQ-vann
# /15 mL						
# /mL						
Filnavn						
Klokkeslett						

#### Turbidimeter

NTU	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Legemiddel	TPN	MQ-vann
Umiddelbar Klokkeslett:						
Etter 4 t Klokkeslett:						

#### pH-måling

pH	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Legemiddel	TPN	MQ-vann
Umiddelbar Klokkeslett:						
4 timer Klokkeslett:						

#### Tyndall

	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Legemiddel	TPN	MQ-vann
Umiddelbar Klokkeslett:						
Etter 4 t Klokkeslett:						
Etter 24 t Klokkeslett:						



## Vedlegg X

### Resultatskjema for blandinger med legemiddel og TPN

Dato		Navn	Arbeidsseddel
Skjemanummer		Legemiddel	
Blandingsforhold		TPN	

#### Accusizer

Umiddelbar	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
# /15 mL				
# /mL				
Filnavn				
Klokkeslett				

Etter 4 t	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
# /15 mL				
# /mL				
Filnavn				
Klokkeslett				

#### Zetasizer (Måling av standard: \_\_\_\_\_ (krav -37,8 til 46,2))

Umiddelbar	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
Gj.snittlig størrelse (d.nm)				
PDI				
Z-potensiale (mV)				
Filnavn				
Klokkeslett				

Etter 4 t	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
Gj.snittlig størrelse (d.nm)				
PDI				
Z-potensiale (mV)				
Filnavn				
Klokkeslett				

#### pH-måling (kalibrert pH 4 og 7)

pH	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
Umiddelbar, kl:				
4 timer, kl:				

### ComNICU -

#### Intervjuguide til intervju av sykepleiere på nyfødt intensivavdeling

- Det finnes ingen fasit svar. Vi vil bare snakke med deg om din hverdag på klinikken.
- Hvordan er en typisk arbeidsdag for deg?
- Hva synes du er de mest utfordrende aspektene ved legemiddelhåndtering?
- (Enkel case/ vignett: hvordan går du frem? (Morfin med TPN)) → fjernet
- (Vanskeligere case/ vignett: Mange legemidler med TPN) → fjernet
  - Hva er det første du tenker på i dette tilfellet?
  - Hvordan går du frem for å finne informasjon om forlikelighet?
    - Hva gjør du når du ikke finner informasjon?
- Hvilke erfaringer har du når det gjelder forlikelighet av legemidler og TPN?
  - Hvis du har erfaring med uforlikelighet, hvordan oppdager du det?
  - Eks. hva gjør man om filteret går tett?
  - Er den noen spesifikke kombinasjoner du finner spesielt utfordrende, som du ønsker mer informasjon om?
- Hvor finner du informasjon om forlikelighet?
  - Hva gjør det til en bra kilde?
- Hvordan føler du kompetansen på avdelingen er når det gjelder forlikelighet?
- Hva skal til for at du skal føle deg enda tryggere ved håndtering av forlikelighetsproblematikk?
- Hvordan opplever du ansvarsfordelingen rundt legemiddelhåndtering på avdelingen?
  - Hva er dine ansvarsområder som sykepleier, og hvordan er resten av ansvaret fordelt?
  - Hvis du skulle endret på noe, hvordan ønsker du at ansvarsfordelingen burde være når det gjelder legemidler?
- Er det noe mer rundt det vi har snakket om i dag du vil tilføye? Ta gjerne kontakt om det dukker opp noe i etterkant.
- Hvordan synes du intervjuet har vært?

## Vedlegg XII

### Forespørsel om deltakelse i studieprosjektet

#### ***Kompatibilitet av parenterale legemidler og ernæring på nyfødtintensiv avdeling – et delprosjekt av ComNICU***

Dette er forespørsel til deg om å delta i et prosjekt for å undersøke hvordan du oppfatter administrasjon av legemidler og parenteral ernæring når de må gis i samme løp. For å finne ut noe om dette ønskes en samtale med sykepleiere knyttet til Nyfødtintensiv i Barneklubben i tidsrommet september 2019 - oktober 2019.

Jeg som ønsker å ha en samtale med deg, er student ved UiO. Prosjektet inngår som en del av mastereksamen i farmasi. Resultatene av undersøkelsen vil derfor inngå i en masteroppgave i farmasi og som en del av pilot-studie for en doktorgrad med samme emne.

#### **Hva innebærer studien?**

For å få bedre forståelse av dette temaet, ønsker jeg en samtale med deg som er direkte involvert og arbeider ved Nyfødtintensiv i Barneklubben i det gjeldende tidsrommet. Samtalen vil dreie seg om hvordan du oppfatter administrasjon av legemidler og parenteral ernæring når de må gis i samme løp, og hva som du erfarer som viktige drivkrefter og motkrefter i situasjonen.

Samtalen gjennomføres på et tidspunkt som passer informantene etter avtale. Vi vil bruke ca.30 minutter. Samtalen vil bli tatt opp.

#### **Hva skjer med informasjonen om deg?**

Informasjonen som registreres om deg skal kun brukes slik som beskrevet i innledningen av denne informasjonen. Den som intervjuer deg har selvsagt taushetsplikt.

Alt som skrives vil være anonymisert, altså uten navn, fødselsnummer eller andre opplysninger som kan gjøre at du kan gjenkjennes. Veilederen vil få tilgang til materialet.

#### **Rett til innsyn og sletting av opplysninger om deg og sletting av prøver**

Hvis du sier ja til å delta i studien, har du rett til å få innsyn i hvilke opplysninger som er registrert om deg. Du har videre rett til å få korrigert eventuelle feil i de opplysningene vi har registrert. Dersom du trekker deg fra studien, kan du kreve å få slettet innsamlede opplysninger, med mindre opplysningene allerede er inngått i analyser eller brukt i vitenskapelige publikasjoner.

#### **Frivillig deltakelse**

Det er selvsagt frivillig å delta i studien. Du kan også når som helst og uten å oppgi grunn trekke samtykket til å delta i studien. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen. Hvis du nå sier ja til å delta, kan du senere når som helst trekke ditt samtykke. Dersom du ønsker å trekke deg, kan du ta kontakt med veileder Katerina Nezvalova-Henriksen på telefon:      / calling      .

#### **Samtykke til deltakelse i studien : *Kompatibilitet av legemidler brukt på barneintensiv avdeling – undersøkt ved bruk av dynamisk blandemetode.***

Jeg har fått informasjon om studiens hensikt, og hva den innebærer for meg.

Jeg er villig til å delta i studien

---

Dato

Signatur

Jeg bekrefter å ha gitt muntlig og skriftlig informasjon om studien

---

Dato

Signatur

Tittel