

Forlikelighet av legemidler og TPN gitt som parallellinfusjon til premature og nyfødte

*- Hyppig brukte legemidler ved
nyfødtintensivavdelinger og fysikalske
forlikelighetstester av utvalgte
kombinasjoner*

Tone Huseby Holm



Masteroppgave for graden Master i farmasi
45 studiepoeng

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

UNIVERSITETET I OSLO

April 2021

Forlikelighet av legemidler og TPN gitt i infusjon til premature og nyfødte

- Hyppig brukte legemidler ved nyfødteintensivavdelinger og fysikalske forlikelighetstester av utvalgte kombinasjoner

Tone Huseby Holm



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

Cand.pharm. PhD Inge Kjønneksen, Apoteker,
Sykehusapoteket Tønsberg.

UNIVERSITETET I OSLO

April 2021

Forord

Denne masteroppgaven ble gjennomført i tidsperioden januar 2020 til april 2021 ved seksjon for galenisk farmasi og samfunnsfarmasi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo og sykehusapoteket Tønsberg. 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.

Masterperioden min har bydd på både oppturer og nedturer. Spesielt er nok perioden vært preget av at det har vært en verdensomspennende pandemi. Universitet og barnehagen som stenger på kort varsel, og lav terskel for å måtte ha barn hjemme fra barnehage i perioder der man stadig er forkjøla, har stjålet mye tid. I tillegg så har det at det er få folk på universitetet gjort at ideer og oppklaringer som oppstår i samtaler man har med tilfeldig passerende i gangen har vært redusert. Nå skal det sies at dette er min første masteroppgave, så uten sammenligning, er det all grunn til å tro at visse ting hadde vært lettere dersom det ikke hadde vært en pandemi.

Lite til ingen kontakt med klassekamerater og folk som forstår situasjonen man er i både når det gjelder skriveprosess og eksperimentell fase har vært vanskelig. Lite sosialt program kan frigjøre enormt mye tid til å jobbe med oppgaven, men det kan også gjøre at man låser seg litt fast.

En stor takk til alle mine fantastiske veiledere for all hjelp og støtte det siste året. En takk til Ingunn Tho for gode og grundige tilbakemeldinger og for at du har bidratt med din kompetanse. Du har hatt en enorm forståelse underveis og det setter jeg stor pris på. Takk til Katerina Nezvalova-Henriksen for all positivitet og motivasjon, du gir mye av deg selv og det er tydelig at du brenner for det du jobber med. Takk til Inge Kjønneksen for at du hadde tro på prosjektet og ikke minst meg. Takk for all jobbing med å få prosjektet i gang, selv om det ikke ble helt slik vi hadde tenkt. Og sist men ikke minst Niklas Nilsson for all hjelp på lab, gode samtaler og gode innspill i prosjektet.

Jeg vil takke alle på Sykehusapoteket, Tønsberg for all støtte og motivasjon underveis i prosjektet. Spesiell takk til publikumsavdelingen for deres tålmodighet. Takk til Ben Tore Henriksen som alle gode innspill og hjelp tidlig i prosessen. Mange takk også til Maren Norsveen Davies for alle hjelp i kommunikasjon med SiV, kartlegging og planlegging tidlig i prosjektet.

Tusen takk til forskningsgruppen PersDrug for hyggelige møter og innblikk i deres arbeider ved Farmasøytisk institutt. En stor takk til Tove Larsen, Bente Amalie Breiby og ikke minst Ivar Grove for all hjelp, gode samtaler og tid til å svare på og hjelpe til med utfordringer underveis.

En stor takk til gode klassekamerater, gamle som nye, for å ha gjort tiden på farmasistudiet til en hyggelig og sosial tid (sett bort i fra siste året). Her vil jeg rette en spesiell takk til Liv Vidas, som har vært en god hjelp og støtte gjennom hele studiet og som ikke minst er en jeg anser som en veldig god venn. Du er fantastisk!

Til slutt vil jeg takke min lille familie – mamma for å bidra med barnepass, min samboer Nicolay for alle ekstra hverdagslige oppgaver du har tatt på deg den siste perioden og ikke minst min lille datter Aurora, som er tålmodigheten selv. Jeg er uendelig glad i dere alle sammen.

Sammendrag

Premature og kritisk syke nyfødte barn trenger ofte flere legemidler i tillegg til parenteral ernæring tilført kontinuerlig. Når disse skal administreres samtidig med få intravenøse innganger må disse administreres i samme lumen. Det er derfor helt avgjørende at disse er forlikelig med hverandre. Det trengs derfor relevante forlikelighetsdata som kan brukes i praksis.

Dette prosjektet har undersøkt hvilke legemidler som brukes på NICU ved 5 ulike sykehus i Sør-Øst Norge, i tillegg til hvor stort omfang det kjøpes inn. Denne informasjonen er hentet ved hjelp av en fullstendig innkjøpsstatistikk som kartlegger innkjøp i angitte perioder. Det ble konkludert med hvilke legemidler som benyttes mest og hvordan legemiddelbruken endret seg fra 2019 til 2020, da det i 2020 var en verdensomspennende pandemi som trolig har vist seg å påvirke legemiddelbruken. Et utvalg av de hyppigst innkjøpte legemidlene ble valgt ut for fysikalske forlikelighetstester

Fysikalsk forlikelighet ble undersøkt mellom ulike legemidler og morfin. De utvalgte legemidlene var ampicillin, benzylpenicillin, cefotaksim, flekainid og flukonazol. I tillegg ble det testet en 3-komponentkombinasjonen med morfin, cefotaksim og Numeta G13E. Potensiell utfelling ble undersøkt ved å analysere antall og størrelsen på partikler med lysblokkade (Accusizer) i tillegg til analyse av turbiditet og pH. Alle prøver ble også visuelt inspisert ved fokusert lys og Tynndall. For kombinasjonen som inneholdt TPN ble fettfasen erstattet av MilliQ-vann. Stabiliteten av emulsjonen i 3-komponentkombinasjonen ble undersøkt ved dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer), deretter beregning av PFAT5 (prosentandel dråper større enn 5 μm), i tillegg til gjennomsnittlig dråpestørrelse og polydispersitetsindeks ved dynamisk lysspredning. For 3-komponentkombinasjonen ble det også målt zetapotensial og pH.

Analysene tyder på at morfin er forlikelig med cefotaksim, flekainid og flukonazol. Morfin og benzylpenicillin kan trolig administreres sammen, men bør administreres umiddelbart. Morfin og ampicillin bør kun kombineres med forsiktighet. 3-komponentblandingen med morfin, cefotaksim og Numeta G13E ser ikke ut til å ha noen utfellinger. Stabiliteten til emulsjonen bør undersøkes på nytt før det konkluderes.

Forkortelser

ADME	Absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical (klassifiseringssystem)
BBB	Blood Brain Barrier (blod-hjerne-barrieren)
ComNICU	Compatibility of Intravenous Drugs and Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit
ComPICU	Compatibility of Intravenous Drugs in the Paediatric Intensive Care Unit
CYP-enzym	Cytokrom p450-enzym
DDD	Definert døgn dose
DLS	Dynamisk lysspredning
ELBW	Extreme Low Birth Weight
EMA	European Medicines Agency
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ESV	Ekvivalent sfærisk volum
FNU	Formazin Nephelometry units
HEPA	High Efficiency Particulate Air
HPLC	High-Performance Liquid Chromatography (væskekromatografi)
I.m.	Intramuskulær
I.v.	Intravenøs
KOBLE	Kunnskapsbasert oppslagsverk om barns legemidler
LAF	Laminar AirFlow (laminær luftstrøm)
PDI	Polydispersitetsindeks
NICU	Newborn Intensive Care Unit (nyfødttintensivavdeling)
NSD	Norsk senter for forskningsdata
OUS	Oslo Universitetssykehus
PFAT5	Percentage of FAT residing in globules larger than 5 μm (volum-vekt prosent av lipiddråper større enn 5 mikrometer)
Ph.Eur	Pharmacopoeia Europaea (Den europeiske farmakopé)
PN	Parenteral næring
PVK	Perifert venekateter
PVO	Personvernombudet
REK	Regional etisk komité
RELIS	Regionale legemiddelinformasjonssentre
Sc	Subcutaneous
SiV	Sykehuset i Vestfold
SLS-SLMK	Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk - Sykehusenes legemiddelkostnader
SOP	Standard Operating Procedure
SPC	Summary of Product Characteristics (preparatomtale)
SVK	Sentralt venekateter
TPN	Total parenteral næring
TPNaq	Total parenteral næring der lipidfasen er erstattet med MilliQ-vann
TSV	Total sfærisk volum
UiO	Universitetet i Oslo
USP	United States Pharmacopeia (De forente staters farmakopé)
VLBW	Very Low Birth Weight

Innholdsfortegnelse

Forord.....	iii
Sammendrag.....	iv
Forkortelser	v
1. Bakgrunn	1
2. Målet med oppgaven	2
2.1 Hensikt.....	2
2.2 Oppgavebeskrivelse.....	2
3. Teori	3
3.1 Barn og behandling på sykehus.....	3
3.1.1 Klassifisering av barn	3
3.1.2 Nyfødtintensivavdeling	4
3.1.3 Innkjøpsstatistikk.....	4
3.1.4 Liggedøgn og definerte døgn doser (DDD).....	5
3.2 Legemidler til barn	6
3.2.1 Dosering av legemidler til barn	6
3.2.2 Farmakodynamikk og farmakokinetikk hos barn.....	6
3.2.3 Intravenøs legemiddelterapi	8
3.3 Parenteral ernæring.....	11
3.4 Forlikelighet	12
3.4.1 Utfelling.....	13
3.4.2 Destabilisering av emulsjon	14
3.4.4 Konsekvenser av uforlikelighet.....	14
3.4.3 Kilder til forlikelighetsinformasjon	15
3.5 Forlikelighetstesting	15
3.5.1 Partikkeltelling og dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer).....	16
3.5.2 Turbidimetri.....	17
3.5.3 Visuell inspeksjon og Tynndalleffekt.....	18
3.5.4 Måling av pH.....	19
3.5.6 Gjennomsnittlig dråpestørrelse og polydispersitetsindeks (PDI)	19
3.5.7 Zetapotensial	20
3.6 Utvalgte legemidler og ernæring	20
3.6.1 Morfin.....	22
3.6.2 Ampicillin	23
3.6.3 Benzylpenicillin.....	23
3.6.4 Cefotaksim.....	23

3.6.5 Flekainid	24
3.6.6 Flukonazol.....	24
3.6.7 Numeta G13	24
4. Materialer og metode: Kartlegging	26
4.1 Materialer.....	26
4.1.1 Opprinnelig plan – kartlegging av legemidler på Nyfødtintensiv avdeling, SiV	26
4.1.2 Alternativ løsning – innkjøpsstatistikk over legemidler til nyfødtintensivavdelinger	26
4.2 Metode	27
4.2.1 Opprinnelig plan – kartlegging av legemidler på nyfødtintensivavdeling, SiV.....	27
4.2.2 Alternativ løsning – innkjøpsstatistikk over legemidler til nyfødtintensivavdelinger	27
4.2.3 Valg av legemiddelkombinasjoner	29
4.2.4 Beregning av blandingsforhold.....	30
5. Materialer og metode: Eksperimentell del	31
5.1 Materialer.....	31
5.1.1 Legemidler og fortynningsmedier	31
5.1.2 Instrumenter	35
5.1.3 Utstyr	36
5.1.4 Kalibrering og Validering	37
5.2 Metode	39
5.2.1 Forberedelser	39
5.2.2 Prøveopparbeidelse	41
5.2.3 Analyse	43
6. Resultater: Kartlegging	48
6.1 Opprinnelig plan – kartlegging av legemidler på nyfødtintensivavdeling, SiV.....	48
6.2 Alternativ løsning: innkjøpsstatistikk over legemidler til nyfødtintensivavdelinger.....	49
6.2.1 Sykehuset i Vestfold	49
6.2.2 Andre sykehus	51
6.2.3 Utvalgte legemidler i statistikken.....	52
6.2.4 Utrekning av blandingsforhold.....	54
7. Resultater: Eksperimentell del	55
7.1 Analyse av potensiell utfelling.....	55
7.1.1 Partikkel telling ved lysblokkade (Accusizer)	56
7.1.2 Turbiditet.....	61
7.1.3 pH	64
7.1.4 Visuelle observasjoner	67
7.2 Analyse for stabilitet av emulsjon	71

7.2.1	Analyse av lipiddråper ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) og beregning av PFAT5	72
7.2.2	Gjennomsnittlig størrelse av lipiddråper (Zetasizer)	73
7.2.3	Zetapotensial	74
8.	Diskusjon	75
8.1	Kartlegging	75
8.1.1	Opprinnelig plan – kartlegging av legemidler på nyfødtintensivavdeling, SiV	75
8.1.2	Alternativ løsning: innkjøpsstatistikk over legemidler til nyfødtintensivavdelinger	75
8.1.3	Utvalgte legemidler i statistikken	77
8.1.4	Validering av utvalgte legemidler	78
8.1.5	Valg av blandingsforhold og konsentrasjoner	79
8.2	Eksperimentell del	80
8.2.1	morfin:ampicillin	80
8.2.2	morfin:benzylpenicillin	80
8.2.3	morfin:cefotaksim	81
8.2.4	morfin:flekainid	81
8.2.5	morfin:flukonazol	81
8.2.6	morfin:cefotaksim:Numeta	81
8.2.7	Metode	82
9.	Konklusjon	86
10.	Referanser	87

Appendiks I - XVIII

1. Bakgrunn

Premature og kritisk syke nyfødte barn behandles som regel på en nyfødtintensivavdeling (NICU), da disse pasientene trenger spesiell oppfølging og muligens behandling med flere ulike legemidler. Slike nyfødtintensivavdelinger finnes både på større og mindre sykehus og legemidlene som kjøpes inn av disse legemidlene føres opp på en statistikk, laget av sykehusapotekene.

Legemiddelbehandling av barn skiller seg fra legemiddelbehandling av voksne. Det må tas hensyn til både farmakodynamiske og farmakokinetiske forskjeller. Det er derfor en utfordring at det er lite studier på legemidler til barn. Doseringer til barn bør ikke ekstrapoleres fra voksendoseringer. Mange av de eldre legemidlene som brukes til barn er ikke godkjent for denne pasientgruppen. Dette innebærer at det ikke er data for effektivitet og sikkerhet ved bruk av legemiddelet på barn. Behandling til barn forskrives i stor grad «*off-label*».

Når premature og kritisk syke barn skal få legemidler gis disse ofte intravenøst, da pasientene ofte er sederte (de er ikke ved bevissthet) og skal behandles kontinuerlig. Til disse barna er det redusert antall intravenøse innganger som er tilgjengelig, da det ofte må brukes en sentral inngang på grunn av tynne årer og konsentrerte legemidler på grunn av væskerestriksjon.

Det er også viktig at disse pasientene får tilstrekkelig ernæring. Dersom enteral ernæring ikke er mulig, kan det administreres intravenøst. Dette tilføres da som regel kontinuerlig for å hindre underernæring og fremme vekst og utvikling.

Legemidler som skal gis samtidig, og/eller i tillegg til parenteral ernæring, må ofte administreres i samme lumen på grunn av få tilgjengelige innganger. Dette krever at legemiddelet og ernæringen er forlikelig med hverandre. Det trengs derfor forlikelighetsdata for aktuelle kombinasjoner. En kartlegging av legemiddelbruk og avdekking av behov for forlikelighetsdata for å supplere med denne informasjonen er derfor nødvendig.

Dette masterprosjektet er en del av ComNICU-studien (*Compatibility of Intravenous Drugs and Parenteral Nutrition in the Neonatal Intensive Care Unit*) som hører til ComPICU-studien (*Compatibility of intravenous drugs in Paediatric Intensive Care Unit*). Studien og prosjektet har som mål å bidra med ny relevant kunnskap om forlikelighet av intravenøse legemidler. Studien og prosjektet er et samarbeid mellom Sykehusapoteket Oslo, Sykehusapoteket Tønsberg og Farmasøytisk institutt ved Universitetet i Oslo (UiO).

2. Målet med oppgaven

Målet med oppgaven er å bidra med ny relevant kunnskap om forlikelighet av intravenøse legemidler brukt til kritisk syke pasienter. Dette vil være svært nyttig for klinisk praksis og bidra til å sikre pasientsikkerheten rundt intravenøs behandling.

2.1 Hensikt

Opgaven har som hensikt å undersøke hvilke legemidler og mulige kombinasjoner av legemidler (inklusive parenteral ernæring) som benyttes på premature- og nyfødte barn på norske sykehus. Forlikeligheten av utvalgte kombinasjoner testes på laboratoriet ved å se etter eventuell partikkelutfelling og destabilisering av emulsjon.

2.2 Oppgavebeskrivelse

Opgaven skal utføres i to deler;

Del 1 – Er en innledende del der legemidler som benyttes intravenøst hos barn ved nyfødtintensivavdelinger kartlegges. Den opprinnelige planen var å kartlegge hvilke legemidler som benyttes på nyfødtintensivavdeling ved Sykehuset i Vestfold HF (SiV). Da dette ikke ble mulig, ble det i stedet bestemt at kartleggingen skulle skje ved å hente ut innkjøpsstatistikk fra nyfødtintensivavdelinger ved flere sykehus i Helse Sør-Øst. Med i studien er Sykehuset i Vestfold HF, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, Vestre Viken sykehus HF (Drammen), Sørlandet sykehus HF (Kristiansand) og sykehuset i Østfold HF. Hensikten med kartleggingen var å identifisere klinisk relevante kombinasjoner som skulle undersøkes for fysikalsk forlikelighet i den eksperimentelle delen. Følgende kombinasjoner ble valgt ut: morfin+ampicillin, morfin+benzylpenicillin, morfin+flekainid, morfin+flukonazol, morfin+cefotaksim og morfin+cefotaksim+Numeta G13E.

Del 2 – Er en eksperimentell del som ble utført på laboratoriene ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo (UiO). Den fysikalske forlikeligheten til de utvalgte kombinasjoner testes ved å simulere blanding via et Y-sett. Det ble testet for potensiell utfelling ved hjelp av: partikkeltelling ved lysblokkade (Accusizer), turbidimetri, endring i pH, Tynndalleffekt og visuelle observasjoner. Stabiliteten av emulsjonen i parenteral ernæring ble undersøkt ved å bestemme gjennomsnittlig dråpestørrelse med dynamisk lysspredning (DLS), dråpetelling ved lysblokkade etterfulgt av beregning av prosentandel dråper med en diameter større enn 5 μm (PFAT5), samt måling av zetapotensiale og pH. Alle undersøkelsene ble utført umiddelbart og 4 timer etter blanding av de aktuelle legemidlene og/eller parenteral ernæring.

3. Teori

3.1 Barn og behandling på sykehus

3.1.1 Klassifisering av barn

Barn er en pasientgruppe som strekker seg fra 0 til 16/18år, se figur 3.1 (EMA, 2016) . Store utviklinger i ujevnt tempo gjør at man vanligvis deler populasjonen inn i mindre grupper. Kunnskapsbasert oppslagsverk om barns legemidler (KOBLE) deler barn inn i 5 klasser basert på alder (KOBLE, 2020):

- Premature barn (fødselsdag til termin + 28 dager)
- Fullbårne nyfødte barn (0-27 dager)
- småbarn (1-23 måneder)
- barn (2-11 år)
- ungdom (12-16 eller 18 år)



Figur 3.1: Bilde lånt fra norsk digital læringsarena; barns utvikling. CC-BY-NC-SA-4.0 (Amendor AS)

Premature barn er født før uke 37 og regnes som premature fra de er født frem til termin dato + 28 dager. Et fullbåret svangerskap regnes å vare i 37 til 40 uker (BMJ, 2020). Barn i samme alder kan ha varierende vekt av ulike årsaker. Bildet under viser to barn som er like gamle, dette illustrerer hvordan forskjell i vekt kan variere, se figur 3.2. Derfor benyttes ofte vekt for å bestemme dosering av legemidler. For eksempel kan små barn deles inn i 1, 5, 10, 15 og 20 kg, mens eldre barn kan deles inn i 10, 20, 30, 40 og 50 kg (Staven et al., 2017). Premature barn kan videre deles inn i de med veldig lav fødselsvekt (VLBW<1500g) og de med ekstremt lav fødselsvekt (ELBW<1000g) fordi vekt her ofte gjenspeiler utvikling (Adamkin and Radmacher, 2014). Denne oppgaven vil fokusere på premature og nyfødte barn.



Figur 3.2: Disse barna er like gamle, nyfødte født i uke 37. hentet fra Monash Childrens Hospital https://www.frontiersin.org/files/Articles/433458/fendo-10-00055-HTML/image_m/fendo-10-00055-g002.jpg

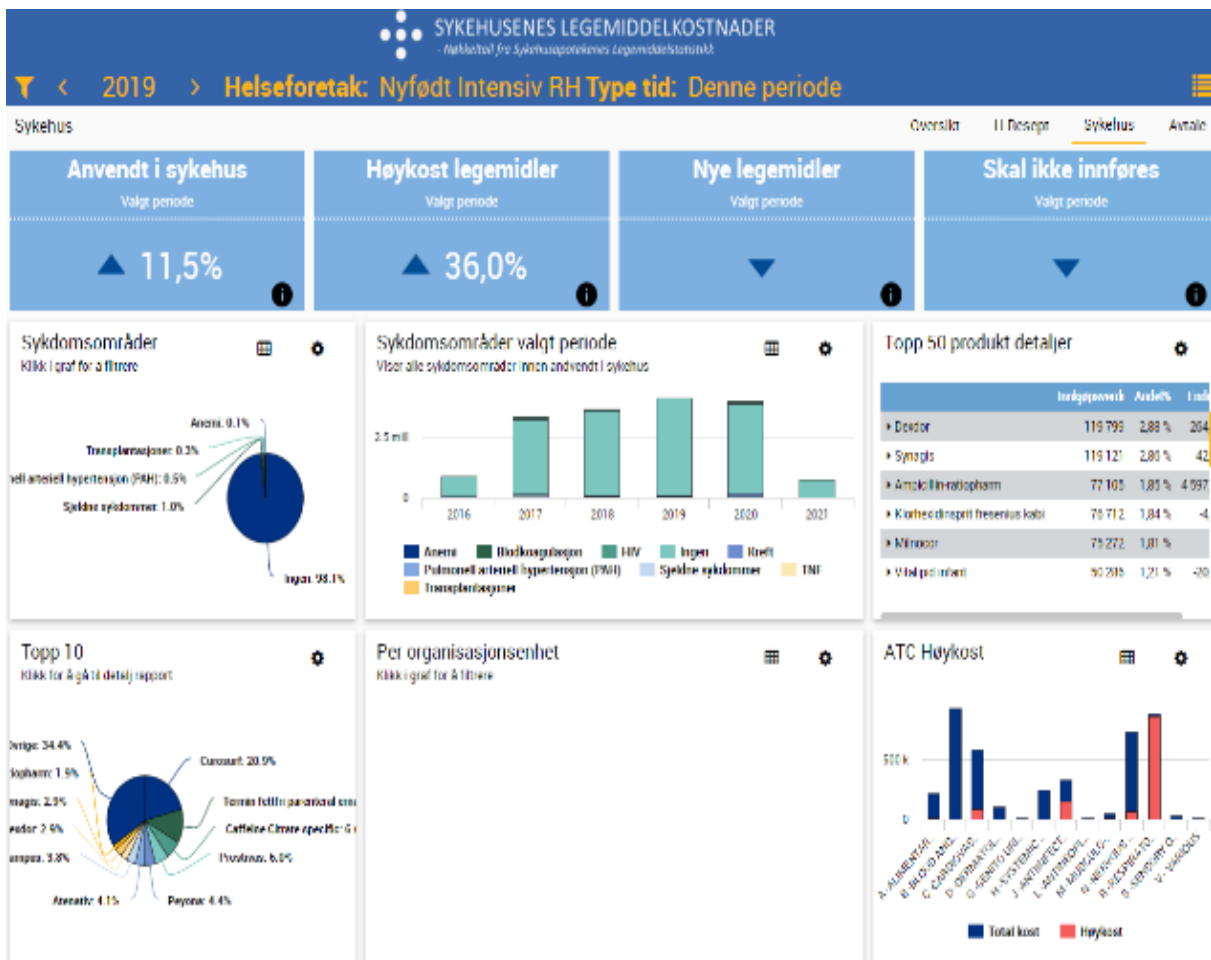
3.1.2 Nyfødtintensivavdeling

Barn som er født prematurt eller født med kritisk sykdom og/eller kritiske symptomer trenger ofte oppfølging på en nyfødtintensivavdeling (NICU). Slike avdelinger er å finne på store sykehus som Rikshospitalet (OUS), men også mindre sykehus som Sykehuset i Vestfold (SiV). Rikshospitalet har spesialistkompetanse på en rekke områder (Braut, 2020), og har i Norge særlig kompetanse på ekstremt premature barn og barn født med medfødte hjertefeil. Det er derfor forventet at man behandler mer alvorlig syke barn på Rikshospitalet, noe som innebærer at det trolig brukes mer og flere forskjellige typer legemidler her enn på mindre sykehus i forhold til antall pasienter. På mindre sykehus behandles i større grad nyfødte pasienter i en mer stabil fase. På den annen side er pasientene kanskje innskrevet på de mindre sykehusene i lengre tidsperioder.

3.1.3 Innkjøpsstatistikk

Nyfødtintensivavdelingen (NICU) har basislagre av legemidler som etterfylles av sykehusapotekene via avdelingene for sykehusleveranser. Disse lagrene inneholder de mest brukte legemidlene på NICU. I tilfeller hvor barn trenger andre legemidler som ikke finnes på basislageret, bestilles det særskilt fra apoteket. Ikke alle legemidler skaffes via apotek. Infusjonsvæsker og TPN er eksempler på legemidler som sykehusavdelingene bestiller via sykehusets egne forsyningssentra.

Sykehusapotekene utarbeider en fullstendig statistikk over hvilke legemidler og til hvilken kostnad en avdeling ved et sykehus har kjøpt, kalt Sykehusapotekenes legemiddelstatistikk - Sykehusenes legemiddelkostnader (SLS-SLMK). Statistikken inkluderer alt salg, også det som går utenom apotek. Figur 3.3 viser et eksempel på hvordan denne statistikken kan se ut, her er det filtrert ut NICU ved Rikshospitalet i perioden 2019. Statistikken inneholder blant annet en oversikt over kostnad i ulike ATC-grupper, sykdomsområder og produktdetaljer for topp 50 produkter i den gitte perioden. Statistikken kan filtreres på sykehus/sykehusavdeling, periode, ATC-gruppe, indikasjon med mer. Statistikken benyttes blant annet til å oppdage trender slik at sykehusapotekets lager er tilstrekkelig til å dekke sykehuset og dets avdelingers behov.



Figur 3.3: Eksempel på hvordan SLS-SLMK, «innkjøpsstatistikk», ser ut. Her er det filtrert ut statistikk fra nyfødtintensivavdeling ved Rikshospitalet i perioden 2019.

3.1.4 Liggedøgn og definerte døgn doser (DDD)

For å sammenligne forbruk av legemidler mot hverandre i forskjellige sykehus/avdelinger kan det være nyttig å bruke begrepene liggedøgn og definerte døgndoser (DDD). Liggedøgn er en aktivitetsparameter i sykehus og er definert som antall hele døgn en innlagt pasient med heldøgnsopphold disponerer en seng/døgnplass ved somatisk sykehus eller institusjon (Statistisk sentralbyrå, 2020). Forbruk av legemidler og forbruk av ulike legemidler i en populasjon sammenlignes ofte ved hjelp av definerte døgn doser (DDD). DDD definert som antatt gjennomsnittlige daglige doser for et legemiddel ved legemiddelets hovedindikasjon hos voksne (Folkehelseinstituttet, 2018). Totalt forbruk av legemidler (DDD) dividert med antall liggedøgn i et gitt tidsrom vil ha en høyere verdi i avdelinger med sykere pasienter enn i en avdeling med friskere pasienter.

3.2 Legemidler til barn

Når barn blir syke og trenger behandling med legemidler, er det flere grunner til at dette er mer utfordrende enn behandling av voksne. Det er fordi det er lite studier som er utført på legemiddelbehandling av barn, i tillegg til store farmakokinetiske og farmakodynamiske forskjeller i de ulike aldersgruppene. Det er viktig å ha tilstrekkelig kunnskap om de ulike utviklingsstadiene da kinetikk og dynamikk avhenger av alder, og fordi utviklingen ikke er lineær. Dette er noe som må tas hensyn til og gjør at man ikke bare kan ekstrapolere voksendoseringer ned til barnedoser (Kearns et al., 2003).

3.2.1 Dosering av legemidler til barn

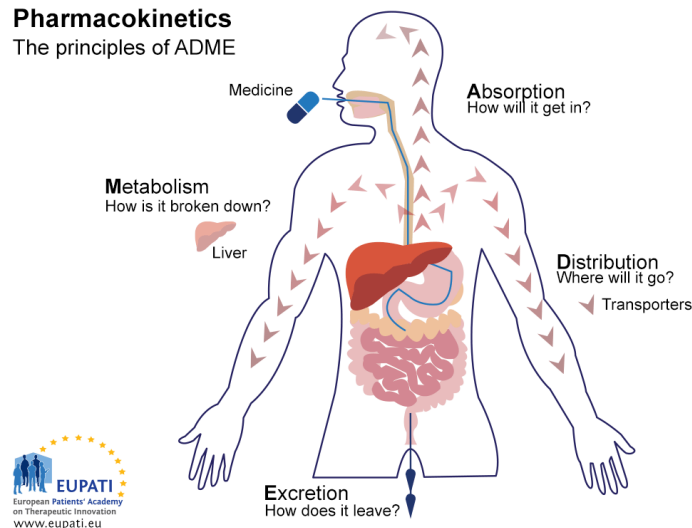
De legemidler som er godkjent til bruk på barn, har dosering for angitte indikasjoner tilgjengelig i «*Summary of Product Characteristics*» (SPC) til produktet. Doseringer til barn er ofte basert på vekt (Norsk barnelegeforening, 2017). Dessverre er det mange legemidler som brukes i dag som ikke er godkjent til bruk på barn. Disse legemidlene mangler ofte data på effekt og sikkerhet, noe som utsetter en allerede sårbar pasientgruppe for ytterligere risiko (Teigen et al., 2017). Behandling med legemidler utenfor godkjent indikasjon, aldersgruppe, formulering eller administrasjonsform kalles «*off-label*» behandling (Neubert et al., 2008). Teigen et al. estimerte at omtrent 90% av legemidler som forskrives til barn på sykehus er forskrevet «*off-label*». Denne typen behandling baserer seg i stor grad på klinisk erfaring og dokumentasjon av hva som er undersøkt og gjort tidligere (legemidlertilbarn.no). Denne informasjon er forsøkt samlet i oppslagsverk som Neofax®, Micromedex®, UptoDate® og Kinderformularium®. I dag er det også lansert et norsk oppslagsverk kalt KOBLE, som er bygget på den nederlandske databasen, Kinderformularium (KOBLE, 2020).

3.2.2 Farmakodynamikk og farmakokinetikk hos barn

En barnekropp og en voksen kropp skiller seg ikke bare på størrelse. Det er også som nevnt tidligere, forskjeller i både farmakodynamikk og farmakokinetikk.

Farmakodynamikk

Farmakodynamikk beskriver legemiddelets effekt på kroppen. Mye kan tyde på at det er spesielt store forskjeller hos premature i forhold til andre barn og voksne. Disse forskjellene kommer av blant annet forskjeller i reseptor-tetthet, -sensitivitet og forhold mellom reseptorer (Brunvand, 2017). Cellenes proteinsyntese påvirker også farmakodynamikken, denne kan være umoden hos premature barn (Brunvand, 2017). Det er mye vi enda ikke vet om disse forskjellene og tilpasninger baserer seg derfor på klinisk evidens og tett oppfølging.



Figur 3.4: Illustrerer de ulike farmakokinetiske faktorene; absorpsjon, metabolisme, distribusjon og ekskresjon.

<https://toolbox.eupati.eu/alossarv/pharmacokinetics>

Farmakokinetikk

Farmakokinetikk beskriver kroppens effekt på legemiddelet. Dette gjelder prosesser som absorpsjon, distribusjon, metabolisme og eliminasjon av et legemiddel, se figur 3.4. Noen eksempler på fysiologiske endringer som påvirker disse faktorene fra barnet blir født og videre er:

- **Absorpsjon:** Nyfødte har redusert peristaltikk i tarmen, i tillegg til lavere tømningshastighet av magesekken. Dette kan redusere opptak av legemiddelet og føre til lenger tid før innsettende effekt (Spigset, 2018). Samtidig har nyfødte mindre syresekresjon i magesekken enn voksne, noe som gir en høyere pH, og dette vil kunne føre til en annen løselighet av legemidler som er pH-avhengig og dermed endret absorpsjon (Spigset, 2018).
- **Distribusjon:** Nyfødte og småbarn har mindre andel kroppsfett og større andel ekstracellulærvæske enn voksne, hvilket fører til endret distribusjonsvolum og endret halveringstid. (Espnes, 2011). For eksempel vil legemidler som i stor grad binder seg til fettvevet i kroppen ha kortere halveringstid og lavere distribusjonsvolum hos et nyfødt barn.

Andelen plasmaproteiner er også lavere hos premature og nyfødte, dette reduserer hvor mye legemiddel som er bundet til proteiner. Dersom man sammenligner serumkonsentrasjonen hos små barn med voksne, kan man risikere overbehandling (Brunvand, 2017).

De minste barna har også en umoden blod-hjerne-barriere (BBB). Legemidler som har en effekt på sentralnervesystemet vil derfor kunne lettere gå over BBB og skape en kraftigere effekt eller føre til at barnet lettere får bivirkninger (Brunvand, 2017, Spigset, 2018). Denne effekten kan også utnyttes dersom man ønsker at legemiddelet skal virke innenfor BBB.

- **Metabolisme:** Omdannelse av legemiddelet i kroppen skjer hovedsakelig i leveren ved hjelp av cytokrom p450 (CYP) enzymer og dette kan både inaktivere og aktivere legemiddelet. Fordi nyfødte barn ikke har ferdig utviklet CYP-enzymen vil det være store individuelle variasjoner i hva som skjer med legemiddelet når det tas opp i kroppen, når det skilles ut og effekt (Spigset, 2018, Espnes, 2011, Kearns et al., 2003). Det er spesielt stor variasjon i disse enzymene før og etter pasienten er 6 måneder (Norsk Barnelegeforening, 2011).
- **Eliminasjon:** Leveren utvikles relativt raskt, og det kan derfor være vanskelig å ta hensyn til hvor i utviklingen pasienten er. En annen faktor å ta hensyn til er at nyrene modnes senere enn leverfunksjonen (ca. 6-9 måneder). Premature og nyfødte har derfor en lavere evne til å skille ut legemidler som elimineres via nyrene (Spigset, 2018). Kroppens evne til å skille ut legemidler (*clearance*) normalisert for kroppsvekt er relativt lav hos nyfødte, men når sitt maksimum ved 6 måneder. «*Clearance*» er da dobbelt av en person på 60 år (Rowland, 2011)

3.2.3 Intravenøs legemiddelterapi

Administrering av legemidler til barn kan også være en utfordring. Peroral administrering vil gjøre at man må ta hensyn til tidvis usikkert absorpsjonsmønster og forskjeller i absorpsjon mellom voksne og barn. Det er også utfordrende dersom barnet skal ha mange legemidler gitt ofte/over lengre tid. Dessuten vil kritisk syke barn som regel være sedert og intubert noe som vanskeliggjør oral administrasjon (Kearns et al., 2003). Intravenøs behandling velges derfor ofte til de kritisk syke i denne pasientgruppen.

Ved intravenøs behandling vil både legemidler og eventuelle hjelpestoffer leveres direkte inn i blodbanen og man oppnår 100% biotilgjengelighet. Det gjør at man har full kontroll over dosen, da man har eliminert variasjonen i absorpsjon over tarmlumen, og kroppens egen barriere er dermed forbigått. Stoffer som vanligvis stoppes av tarmkanalen, vil gå rett inn i blodbanen, for eksempel uønskede stoffer som kan være forurensinger i hjelpestoffer eksemplifisert ved aluminium. Premature spedbarn kan være spesielt følsomme for slike stoffer da deres nyrer ikke

er fullstendig utviklet (Hardy and Messing, 2005). Ikke ferdigutviklede nyrer gjør dessuten at premature har lavere væskevolumkapasitet (Fox et al., 2013). Tilførsel av for mye væske kan spesielt ha uheldige konsekvenser for VLBW barn da det også kan påvirke utviklingen av lungene (Patel and Bhatia, 2017). Tilførsel av legemidler og ernæring gis derfor ofte under væskerestriksjon –altså i mer konsentrert tilstand (Kalikstad et al., 2010, Fox et al., 2013, Gikic et al., 2000). Barn skal ofte ha lavere doser enn voksne av mer konsentrerte legemidler, som gjør at infusjonshastigheten er lav.

Informasjon om hvordan legemidler skal fortynnes og administreres til barn kan man finne på ulike blandekort som Nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn har laget. Blandekortene inneholder informasjon om hvordan legemiddelet skal fortynnes, administreres inkludert infusjonshastighet, holdbarhet og andre forhold (se figur 3.5). Kortene skal sikre rask tilgang til informasjon om utblanding og administrering, som er viktig for trygg parenteral administrasjon av legemiddelet (legemidertilbarn.no).

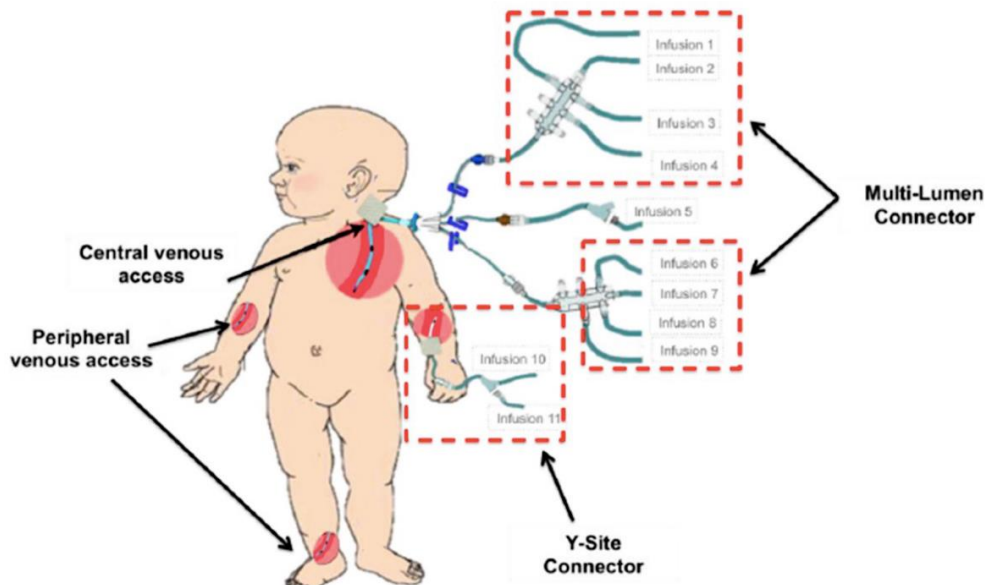
SUBSTANSNAVN					
Preparatnavn (produsent generika)					
Styrke	Stamløsning	Videre fortytning	Administrasjon	Holdbarhet	Merknader
1g inj.subst hetteglass	9,5 ml sterilt vann tilsettes 1g tørrstoff	Kan gis ufortynnet eller fortynnes videre	Gis over minst 1 time , men ikke raskere enn 20mg/kg/time	Stamløsning: 8 timer i RT 24 timer i KJ Kontinuerlig infusjon: 24 timer i RT	NB! Tromboflebitt Kan gi arytmier, hypotensjon, kvalme og oppkast.
Konsentrasjon stamløsning	100 mg/ml	Fortynningsvæske: NaCl 9 mg/ml eller glukose 50 mg/ml		Lysbeskyttes under oppbevaring etter anbrudd	
2g inj.subst hetteglass	9,5 ml sterilt hetteglass 2g tørrstoff	Maksimalkonsentrasjon v/ fortytning/infusjon 10 mg/ml			
Konsentrasjon stamløsning	200 mg/ml				
Y-settforlikelige væsker: NaCl 9mg/ml, glukose 50 mg/ml og blandinger av disse , tilsatt inntil 30 mmol KCl					

Callouts:

- Kolonnen «Videre fortytning»** gir ingen informasjon om administrasjonsmåte/-tid. Dette finner man kun i kolonnen for administrasjon. Opplysningen «**Kan gis ufortynnet**» er gjeldende selv om det også er angitt maks- eller anbefalt **maksimalkonsentrasjon** lenger nede. Konsentrasjonen som angis gjelder når stamløsning/inj.væske skal fortynnes videre.
- Ved **mer enn 1 hastighetsangivelse** for samme legemiddel, skal det tas hensyn til begge. ... ikke raskere enn **20 mg/kg/t** avgjør om adm.tiden blir på 1 time eller lengre. ...**minst 1 time** angir minstetid.
- Angitt **holdbarhet** er alltid inkludert infusjonstid. Holdbarheten kan avvike fra preparatomtalen. **Kontinuerlig infusjon** angir både ufortynnet og fortynt legemiddel, hvis ikke annet er oppgitt.
- Fortrenningsvolum:** kun tatt hensyn til når angitt eksplisitt i SPC eller ved > 10% avvik. Spl. skal bruke **oppgitt konsentrasjon** på blandekort v/ beregninger.
- For en del legemidler angis **to eller flere konsentrasjoner**.
- Forlikelighet** i samme infusjonssett, med angitte væsker/elektrolytter. **Blandinger** av NaCl og glukose favner **ikke** løsninger tilsatt andre stoffer, f.eks. Rehydrex og Ringer.
- Angitt **lysbeskyttelse** omfatter **ikke** sollys eller ved oppbevaring i originalforpakning.
- Angivelsen av **bivirkninger** er ikke en komplett oversikt. Kun infusjonsrelaterte, og enkelte alvorlige bivirkninger er angitt.
- Opplysning om **tromboflebitt** indikerer at spl. bør vurdere fortytning og/eller infusjon av legemidlet hvis det gis perifer.

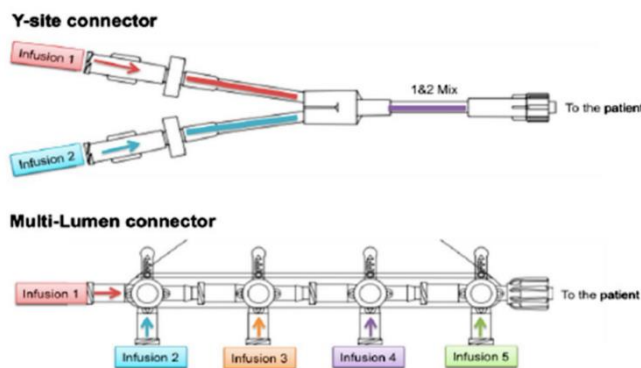
Figur 3.5: Eksempel på hvilken informasjon som kan stå på et blandekort. Hentet fra nasjonalt kompetansenettverk for legemidler til barn.

Figur 3.6 illustrerer ulike intravenøse innganger man kan bruke til intravenøs administrering hos nyfødte; Sentralt venekateter (SVK) settes i en sentral vene og perifert venekateter (PVK) settes i en perifer vene. For premature og nyfødte barn kan sistnevnte ofte ikke brukes fordi deres perifere vener er tynne og fordi legemidlet som administreres noen ganger er i en konsentrert form med høy osmolaritet. Administrering i en sentral vene fører til en raskere fortytning pga. høyere blodgjennomstrømning i forhold til en perifer vene, noe som hindrer irritasjon av vev.



Figur 3.6: Eksempler på intravenøs administrasjon gjennom et Y-sett (engelsk: Y-site) og flerløpskateter (engelsk: multilumen kateter), samt oversikt over noen perifere og sentral intravenøs tilgang. (O'Brien et al., 2019). CC BY 4.0

SVK kan ha flere lumen vha et flerløpskateter. Da har hvert lumen en separat slange og legemidler som administreres i de ulike løpene møtes ikke. Flere slike lumen fører dog til større diameter på det sentrale venekateteret noe som er utfordrende i små barn med små blodårer. I tillegg vil mange lumen føre til økt risiko for dyp venetrombose (Gray et al., 2012). Andre alternativer for administrering av flere legemidler i samme lumen er et Y-sett som minimerer kontakttiden mellom de to løpene før de går inn i kroppen, eller en 3-veiskran som muliggjør administrering av flere legemidler samtidig. Hvordan et Y-sett og en 3-veiskran ser ut er illustrert i figur 3.7. Muligheten for å administrere legemidler samtidig er viktig, da svært syke barn ofte får flere behandlinger samtidig. Det er anslått at pasienter på intensivavdeling kan få opptil 15-20 legemidler per dag (Kalikstad et al., 2010).



Figur 3.7: Eksempler på ulike kateter med mulighet til å administrere flere legemidler via en inngang. Her vist ved en Y-sett og et oppsett ned flere 3-veiskraner (engelsk: multilumen connector). (O'Brien et al., 2019), laget etter "IV Sets and Access Devices Product Catalog", B. Braun Medical Inc. (2017). CC BY 4.0

3.3 Parenteral ernæring

Nyfødte og premature barn trenger næring for vekst, utvikling og til vedlikehold av organfunksjoner. Disse barna er spesielt utsatt for underernæring da kroppsvekten skal mangedobles i løpet av relativt kort tid. Det er ønskelig å gi enteral ernæring, via fordøyelsessystemet, så langt det lar seg gjøre for å holde denne funksjonen i gang. Men dersom enteral ernæring ikke er mulig eller tilstrekkelig, må det gis ernæring parenteralt (Norsk Barnelegeforening, 2011, Stephens et al., 2009). Barn som er født før uke 35 og syke nyfødte bør uansett få parenteral ernæring i tillegg til annen næring tilført enteralt (Fusch et al., 2009).

Parenteral ernæring (PN) er ernæring som administreres intravenøst. PN kan administreres i en perifer eller sentral vene avhengig av osmolariteten til blandingen. Som nevnt tidligere benyttes som regel sentrale vener uansett hos premature og nyfødte barn, på grunn av tynne perifere vener og legemidler med høyere konsentrasjon (Norsk Barnelegeforening, 2011).

Parenteral ernæring laget for de minste barna har utviklet seg mye, og kan ha ført til økt overlevelse av de aller minste premature barna (Adamkin and Radmacher, 2014). Det finnes også egne europeiske retningslinjer, som gir informasjon om daglig behov av mikro- og makronæringsstoffer for barn i ulike aldersgrupper. Retningslinjene er utarbeidet av «*European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*» (ESPGHAN). Nyfødte trenger spesielt tilskudd av visse aminosyrer fordi deres enzymer ikke er fullstendig utviklet. Aminosyrene i en blanding har en bufferkapasitet og styrer som regel pH i blandingen. Dette gjør at PN til nyfødte og premature har surere pH (f.eks. Numeta G13E til premature: pH 5,5) enn PN til større barn og voksne (f.eks. Olimel N5E til barn over 2 år og voksne: pH 6,4) (Baxter, 2021). Tilstrekkelig protein- og energi-tilførsel spesielt til barn med ekstremt lav fødselsvekt (ELBW) er viktig for mental utvikling og annen vekst (Koletzko et al., 2005). Vitaminer og mineraler bør også tilsettes all parenteral ernæring (Patel and Bhatia, 2017).

En komplett parenteral ernæring, som inneholder alt kroppen trenger for å dekke kroppens ernæringsbehov, kalles en total parenteral ernæring (TPN). Det vil si at TPN inneholder karbohydrater, fett, aminosyrer, vitaminer (både vann- og fettløselige), mineraler og sporstoffer. En slik formulering er laget som en olje-i-vann-emulsjon. Alle emulsjoner er termodynamisk ustabile fordi de fordelte dråpene ønsker å gå sammen til større dråper. TPN er ofte stabilisert med naturlige emulgatorer som lecitin.

Det er flere stabilitetsutfordringer knyttet til TPN fordi den inneholder mange stoffer som kan påvirke stabiliteten av emulsjonen, for eksempel elektrolytter og flerverdige positive ioner. En annen utfordring er at blandingen inneholder fosfat og kalsium som i seg selv kan reagere og danne tungtløselig kalsiumfosfatsalter (Bouchoud et al., 2013). Kalsium og fosfat er begge viktige mineraler, da utilstrekkelig tilførsel assosieres med dårlig mineralisering av ben (Patel and Bhatia, 2017). En av ernæringsblandingene som brukes på NICU i Norge er Numeta G13E (Baxter, 2021, Østerberg, 2018).

Hvis pasienten skal få legemidler samtidig som parenteral ernæring vil dette ofte administreres via samme lumen, grunnet få tilgjengelige innganger. Dersom PN og legemiddelet ikke skal komme i kontakt krever det et opphold i ernæringen, deretter skylling før og etter administrering av legemiddel. Dette er ikke ideelt da disse barna ofte er under væskerestriksjon (Hardy and Messing, 2005). I tillegg er et opphold i den parenterale ernæringen uheldig, da de premature og kritisk syke nyfødte barn trenger kontinuerlig tilførsel av næring for å unngå at kroppen havner i en katabol tilstand, der kroppen brytes ned for å gi energi istedenfor å bygges opp (Zenk, 1987). Når legemidler og PN gis i samme lumen bør ikke legemiddelet påvirke pH eller reagere med noen av PN komponentene. De må være forlidelige (Hardy and Messing, 2005).

3.4 Forlidelighet

Forlidelighet vil si at noe stemmer overens (Det Norske Akademis Ordbok). Mellom legemidler kan vi skille mellom kjemisk og fysikalsk forlidelighet.

Kjemisk uforlidelighet mellom to legemidler, vil si en endring (nedbrytning) av mer enn 10% av komponentene i en løsning (Trissel, 2009). PN er en kompleks blanding med mange kjemisk reaktive komponenter som kan reagere seg imellom eller med andre komponenter som tilføres. Med lang kontakttid mellom legemidlene (langsom infusjonshastighet til nyfødte) og økt temperatur (kuvøse) vil sjansen for kjemiske reaksjoner øke (Hardy and Messing, 2005, Bouchoud et al., 2013). En kjemisk reaksjon kan føre til degradering av virkestoff eller hjelpestoff, som igjen vil gi redusert dose og tap av farmakologisk effekt eller dannelsen av toksiske degraderingsprodukter. Det kan også påvirke pH og stabilisering av emulsjonen, som er fysikalske egenskaper.

En fysikalsk forlikelighet er en endring av preparatets egenskaper som pH, løselighet, emulsjonsstabilitet, utfelling og blakking av løsningen. En fysikalsk uforlikelighet kan også medføre tap av effekt. I denne oppgaven undersøkes fysikalsk forlikelighet i form av utfelling og destabilisering av emulsjon i TPN.

3.4.1 Utfelling

Mange legemidler er svake syrer eller baser. Legemiddelets ioniserte form er mer løselig, noe som ofte utnyttes i legemiddelformuleringer. Disse legemidlene kan være følsomme for endring i pH da de kan felle ut dersom de går over i sin ikke-ioniserte form. Endring i pH kan også øke sannsynligheten for at kalsium og fosfat, som begge er tilstede i PN, danner det mest tungtløselige saltet av kalsiumfosfat. Her er endring imot mer basisk pH uheldig (McKinnon, 1996, Watson, 1985, Newton, 2013).

Ioner i PN kan også føre til utfelling av legemiddelsalter. Et kjent eksempel på dette er utfelling av ceftriakson-kalsium ved blanding av antibiotikumet ceftriakson og parenterale blandinger med kalsium (Bradley et al., 2009). To legemidler som administreres sammen kan også føre til utfelling. Figur 3.8 illustrerer en utfelling som har skjedd etter at to uforlikelige legemidler er administrert i samme slange (her: noradrenalin og furosemid). Partikler større enn 5 μm kan blokkere for blodstrømmingen i lungene, noe som kan skape en lungeembolisme. Dette kan i verste fall få et dødelig utfall (McKinnon, 1996, Hill et al., 1996).



Figur3.8: illustrerer utfelling som har skjedd etter at noradrenalin og furosemid administrert i samme slange. Hentet fra https://www.legemidtilbarn.no/kursoqkonferanser/Documents/Nettverkseminar/2018/Solstrand/M09_ComPICU_ComNICU-Katerina.pdf

3.4.2 Destabilisering av emulsjon

Destabilisering innebærer at egenskaper ved emulsjonen endres, som for eksempel dråpestørrelsen. Lipiddråpene i en emulsjon ønsker som tidligere nevnt å gå sammen til større dråper og i ytterste konsekvens dele seg i to separate faser. Det er derfor viktig at det er elektrostatisk frastøtning mellom lipiddråpene. Ved pH mellom 6-9 er de hydrofile «hodene» i emulgatoren ionisert og danner en negativ overflateladning. Dette hindrer dråpene fra å koalisere til større dråper som er en irreversibel prosess, se figur 3.9. Mange ioner i løsninger fremmer også flokkulering, der dråpene klynger seg sammen. Dette er en reversibel prosess, da flokkulater ofte kan redispergeres. Men flokkuleringen kan utvikles videre til koalisering av dråpene (Washington, 1990). Et tilnærmet mål på ladningen rundt dråper eller partikler er zetapotensiale.

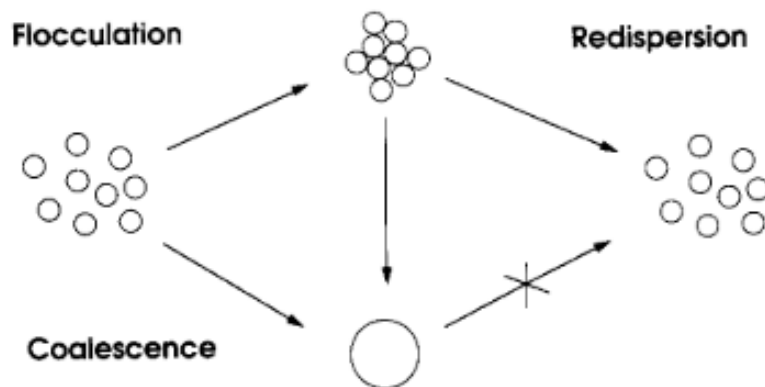


Fig. 1 The relationship between flocculation and coalescence in emulsions.

Figur 3.9: Illustrasjon av ulike former for destabilisering av en emulsjon (Washington, 1990).

Stabile parenterale lipidemulsjoner har et zetapotensial mellom -30 og -50 mV. Dersom overflateladningen blir nærmere 0 mV blir emulsjonen mindre stabil, og tiltrekkende Van der Waalske krefter vil kunne bli større enn de frastøtende kreftene fra overflateladningen og resultere i koalesens (Driscoll, 2015). Positivt ladete molekyler som H⁺-ioner eller flerverdige positive ioner vil også kunne nøytralisere den negative ladningen på lipiddråpene og kan på den måten gi dråpevekst (Berge et al., 2021).

3.4.4 Konsekvenser av uforlikelighet

Forekomst av uforlikelighet og evt. negative konsekvenser hos pediatrike pasienter er trolig underrapportert. De sykeste pasientene ofte har dårlige prognoser og mange tilleggspoblemer som kan oppstå slik at en forverret eller alvorlig tilstand ikke kobles til forlikelighet av intravenøs terapi (Gaetani et al., 2017, Kalikstad et al., 2010, Leal et al., 2016, Ball, 2003).

Utfellinger danner partikler som, dersom de infunderes, kan blokkere blodårer i organer og føre til vevsskade. Som med partikler kan også store lipiddråper kan blokkere blodårer og føre til alvorlige konsekvenser som lungeembolier (Driscoll, 2015).

3.4.3 Kilder til forlikelighetsinformasjon

Det finnes flere ulike kilder til forlikelighetsdata, noe er laget av produsentene, mens andre er produsentuavhengig. Kilder kan være produktets SPC, IBM Micromedex, «*Handbook of injectable drug*» og RELIS for å nevne noen. Forlikelighetsdataene er dessverre ikke alltid relevante da de ikke er rettet mot de minste barna og de dataene som er tilgjengelig er av varierende kvalitet (Berge et al., 2021). Mye av grunnen til dette er at det ikke finnes en standardisert måte å bestemme kompatibilitet på (Staven et al., 2016). Lokalt på ulike sykehus er det også utviklet egne kilder som forlikelighetstabeller for å gjøre informasjonen mer tilgjengelig i klinikken.

Det er ingen retningslinjer for om det er legen eller sykepleier som er ansvarlig for hvilke legemidler som skal administreres sammen. Dette ansvaret faller ofte på sykepleierne, som administrerer legemidlene. I en tidligere masteroppgave avdekket Liv Vidas at sykepleiere på NICU ved Rikshospitalet savner tilgjengelige forlikelighetsdata som er lett å finne i en travel hverdag. Prosedyrene som sykehusene har for undersøkelse av forlikelighet er å undersøke tilgjengelige kilder (Vidas, 2020). Dette krever at det finnes relevante forlikelighetsdata som er testet på en tilfredsstillende måte.

3.5 Forlikelighetstesting

Det finnes per i dag ingen standard metode for undersøkelse av forlikelighet mellom legemidler eller legemidler og PN som skal administreres sammen, i for eksempel Y-sett (De Basagoiti et al., 2020, Staven et al., 2016).

Staven et al. har undersøkt og konkludert med at utfelling bør avdekkes ved partikkeltelling (størrelse og antall) ved lysblokkade (Accusizer), kombinert med sammenligning av turbiditet, visuell inspeksjon og pH-målinger for blandinger og ikke-blandede kontroller (Staven et al., 2016, Staven et al., 2017).

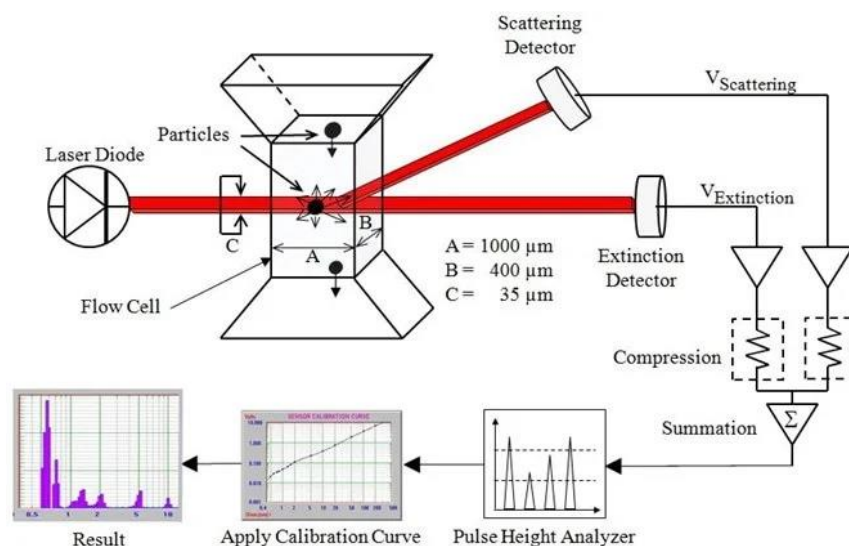
Når utfelling skal undersøkes i blandinger av TPN og legemiddel bør lipidfasen i TPN erstattes med MilliQ-vann for at væskemengden forblir den samme som det ville vært med alle fasene blandet sammen, i tillegg til at lipiddråpene ikke interfererer med analysemetodene. For å ikke interferere med målemetodene blir heller ikke fettløselige vitaminer eller vitaminer som gir

løøsningen farge tatt med (de vannløselige vitaminene gir gul farge fra riboflavin) (Staven et al., 2016, Østerberg, 2018).

Det bør i tillegg gjøres egne undersøkelser for å avdekke eventuell destabilisering av emulsjonen (Driscoll, 2006). Staven et al. konkluderte her med at dråpestørrelse og -antall bestemt ved lysblokkade etterfulgt av estimering av prosentandel dråper over 5 μm (PFAT5) var den mest sensitive metoden. I tillegg var gjennomsnittlig dråpestørrelse bestemt ved dynamisk lysspredning (DLS) og pH-målinger nyttig tilleggsinformasjon (Staven et al., 2016). For å sjekke stabiliteten kan også zetapotensiale måles. Ulempen med denne metoden er at zetapotensiale må måles i fortynnede løsninger noe som påvirker resultatet (Staven et al., 2016).

3.5.1 Partikkeltelling og dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer)

Lysblokkade er en optisk metode som raskt avdekker hvor mange og hvor store partikler som befinner seg i en løsning. Dette gjøres ved å pumpe prøven, gjennom en slange, forbi en lyskilde, som lyser gjennom prøven til en detektor. Metoden baserer seg på et prinsipp om at partiklene passerer lyskilden enkeltvis og dermed blokkerer eller sprer lyset. Spredningen avdekker størrelse på partikkelen fordi større partikler vil blokkere lyskilden og mindre partikler vil spre lyset i ulik grad. Figur 3.10 er en skjematisk tegning på hvordan lyset sendes igjennom prøven og fanges opp av en detektor. Det er viktig at prøver med mange partikler er tilstrekkelig fortynnet, da flere mindre partikler kan tolkes som en stor partikkel. Metoden kan også benyttes til å bestemme dråpestørrelse og antall i for eksempel en PN-emulsjon.



Figur 3.10; Bilde er en illustrasjon av hvordan lysblokkade (Accusizer) fungerer. Bildet er lånt av <https://www.azom.com/article.aspx?ArticleID=14762>

Lysblokkade med Accusizer kan detektere partikler $\geq 0,5 \mu\text{m}$. Det er også en rask og effektiv metode for å avdekke utfelling eller begynnende utfelling. Ulempen med denne metoden er at luftbobler også registreres som partikler. Dette kan dog avdekkes ved observasjon av at partikkelantallet synker over tid - etter hvert som luftboblene stiger til overflaten. Kombinasjonen bør derfor undersøkes ved ulike tider. (Staven et al., 2016).

Ph.Eur har krav for gjeldende partikkelstørrelse for parenterale væsker med volum $> 100 \text{ mL}$ (Parikh et al., 2005).

- Partikkelstørrelse $\geq 10 \mu\text{m}$: det skal være < 25 partikler/mL
- Partikkelstørrelse $\geq 25 \mu\text{m}$ det skal være < 3 partikler/mL

Partikler $\geq 5 \mu\text{m}$ er av interesse med hensyn på premature og nyfødte barn, da disse har blodårer ned i denne størrelsen. Staven et al. mener at også de minste partiklene $\geq 0,5 \mu\text{m}$ bør undersøkes, da disse kan vokse til større partikler grunnet en effekt kalt «*Ostwald Ripening*» – der molekyler løser seg fra de minste partiklene og setter seg på større partikler. Dette fører til krystallvekst.

I en lipidemulsjon er mange store dråper ikke ønskelig, spesielt antall dråper $\geq 5 \mu\text{m}$ ønsker man å ha lavest mulig (Driscoll, 2015). Når dråper i en emulsjon skal telles må emulsjonen fortynnes betraktelig slik at små dråper ikke skal tolkes som en stor. Dette kan påvirke egenskapene til emulsjonen. Staven et al. erfarte at spesielt destabiliserte emulsjoner ikke gav reproducerbare resultater (Staven et al., 2016). Resultatet fra dråpetelling med Accusizer brukes til å beregne PFAT5, som er volum-vekt prosent av lipidråper $> 5 \mu\text{m}$.

Den amerikanske farmakope (USP) har et krav om at emulsjoner som skal injiseres ikke skal ha PFAT5 over 0,05%. Her er det snakk om parenterale lipidemulsjoner og ikke emulsjoner som en del av komplekse blandinger som TPN. Driscoll foreslår en grense på 0,4% som en grense for destabilisering av TPN forårsaket av uforlikelighet (Staven et al., 2016, Driscoll, 2015). Ph.Eur. inneholder ikke lignende anbefalinger tilsvarende den i USP.

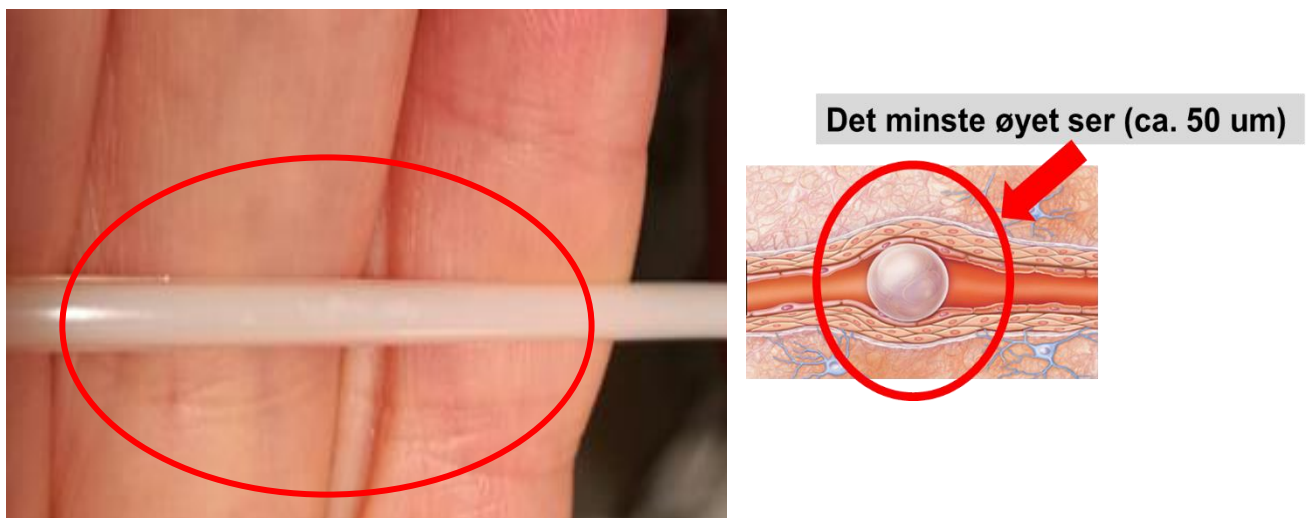
3.5.2 Turbidimetri

Turbidimetri er en metode som undersøker hvor tåkete eller blakket en løsning er. Dersom løsningen inneholder mange små partikler, kan analyse av spredningen til lyset når det treffer partiklene si noe om turbiditeten. Spredningen måles i «*Formazin Nephelometry units*» (FNU) som er standardiserte enheter. Jo høyere antall enheter, jo mer blakket/tåkete er løsningen. Det er tidligere definert som en uforlikelighet når endring i turbiditet er større enn 0,50 FNU (Trissel

et al., 1997), men Staven et al., foreslår at endring på mer enn 0,20-0,30 FNU sammenliknet med ublandede kontroller kan være tegn på uforlikelighet (Staven et al., 2016)

3.5.3 Visuell inspeksjon og Tynndalleffekt

Visuell inspeksjon vil kunne avdekke uforlikeligheter som fører til endringer som er synlige med det blotte øyet. Det kan være fargeendring, gassdannelse eller utfelling av større partikler ned mot ca. 40-50 μm (Staven, 2015), se figur 3.11. Det er derfor nyttig å ha en visuell inspeksjon som en del av en forlikelighetsstudie. Dette er også et hjelpemiddel som er lett tilgjengelig i klinikken.



Figur 3.11: illustrerer det minste øyet kan se. Bilde lånt av Katerina Nezvalova-Henriksen

En annen visuell inspeksjon er å se etter en Tynndalleffekt i en blank løsning. Da vil en fokusert lyskilde, som for eksempel en laser, brytes når den treffer partikler, se figur 3.12. Effekten gjør at man ser en sammenhengende stråle gjennom løsningen.. Dersom det ikke er partikler til stede i løsningen vil lyset ikke være synlig. Det kan oppdages partikler ned mot 5 μm (dvs. under det blotte øyet kan oppfatte) i tillegg til at det er en enkel og rask metode (Staven, 2015).



Figur 3.12: Illustrasjon som beskriver Tynndalleffekt som oppstår når laserstrålen treffer partikler i en løsning (Designua).

Staven et al. har konkludert med at Tynndallmetoden ikke bør brukes for å avklare forlikelighet alene, men er nyttig å bruke i tillegg til andre metoder. Det er blant annet en stor ulempe at metoden baserer seg i stor grad på nøyaktigheten og erfaringen til observatøren, i tillegg dennes oppmerksomhetsnivå eller tretthet (Staven et al., 2015).

3.5.4 Måling av pH

Måling av pH vil kunne avdekke en pH endring sammenliknet med ublandede kontroller, og sammen med metodene beskrevet over vil det gi en god indikasjon på om det har eller kan skje en uforlikelighetsreaksjon. Dersom pH er endret slik at løseligheten av virkestoffet avtar eller hvis det er fare for utfelling av kalsiumfosfat fra PN kan dette identifiseres ved å sammenligne pH for en blanding med ublandede kontroller kombinert med teoretisk kunnskap (Østerberg, 2018). Endringer i pH kan også påvirke stabiliteten til en emulsjon ved at ladningen på emulgatoren endres. Store endringer i pH og kjennskap til komponentenes syre- og baseegenskaper kan brukes til å forklare observasjoner avdekket ved andre analysemetoder.

3.5.6 Gjennomsnittlig dråpestørrelse og polydispersitetsindeks (PDI)

Gjennomsnittlig dråpestørrelse og spredningen i størrelse kan bestemmes ved dynamisk lysspredning (DLS). I metoden måles fluktuasjonene i lyset som skjer når partiklene beveger seg. Bevegelsene kalles Brownske bevegelser og oppstår når partiklene treffer molekyler i væsken. Små partikler beveger seg raskere enn store partikler. Instrumentet gir et intensitetsbasert Z-gjennomsnitt som brukes som gjennomsnittlig hydrodynamisk diameter til lipiddråpene (Malvern). USP har satt en grense for gjennomsnittlig dråpediameter under 500 nm i lipidemulsjoner til injeksjon (USP Convention, 2011). Ph.Eur. har ikke en tilsvarende grense, da det ikke er enighet om at dette er en god metode og en relevant grense.

I en farmasøytisk emulsjon ønsker man mest mulig monodispers fordeling av dråpestørrelse. Spredningen i størrelse kan estimeres ved polydispersitetsindeks (PDI), bestemt ut ifra (DLS) analysen. Skalaen går fra 0-1, der lavere tall indikerer likere størrelse på dråpene. Under 0,2 tolkes ofte som en monodispers fordeling

3.5.7 Zetapotensial

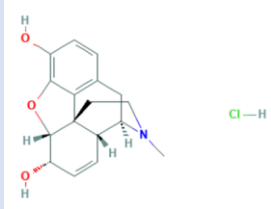
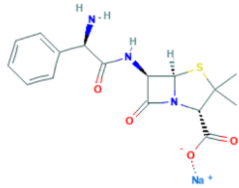
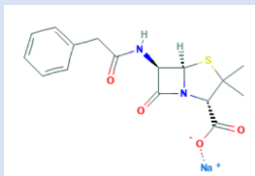

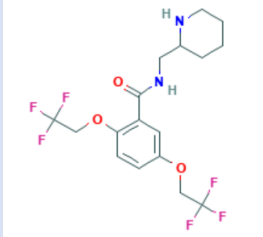
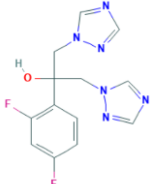
Zetapotensial er det elektriske potensiale på området rundt en partikkel - noe som kan representere hvilken overflatespenning en partikkel har (selv om det ikke er det samme). Zetapotensiale påvirkes av hvilke ioner som befinner seg i mediet. Jo høyere zetapotensial (dvs. jo lenger fra 0 verdien er) desto mer stabil er blandingen. En ren lipidemulsjon har zetapotensial mellom -30 og -50 mV. I en TPN blanding er det mange positivt ladede ioner, noe som skyver zetapotensialet til mellom -20 og -30 mV (Staven et al., 2016). For å kunne måle en prøve med så mange elektrolytter som TPN har, er man nødt til å fortynne prøven kraftig. Dette vil kunne påvirke zetapotensialet (Staven et al., 2016).

Staven et al. konkluderte med at zetapotensialmålinger ikke var det enkleste å tolke for TPN-blandinger, og at pH vurderinger av blandinger sammenliknet med ublandede kontrollere var enklere og mer egnet som et tilgjengelig verktøy for kompatibilitetsvurderinger (Staven et al., 2016).

3.6 Utvalgte legemidler og ernæring

Det er beskrevet i en tidligere masteroppgave at legemidler som brukes til premature og syke nyfødte spebarn på NICU ved Rikshospitalet tilhører følgende ATC-grupper; hjerteterapi (C01), analgetika (N02), antibakterielle midler (J01), anestesimidler (N01) og psykoleptika (N05) – sistnevnte benyttes ofte som sederende midler (Østerberg, 2018). Legemidlene som er undersøkt i dette prosjektet er oppsummert i tabell 3.1, sammen med utvalgte fysikalsk-kjemiske egenskaper og doseringer. Videre følger beskrivelse av disse legemidlene og deres forlikelighet

Tabell 3.1: Oversikt over utvalgte legemidler brukt i studien, med utvalgte fysiske egenskaper og doseringer for legemidlene.

Legemiddelsubstans (ATC-kode) ^A Molekylvekt (MW) ^A Kjemisk formel ^A	Strukturformel ^A	pH ^B	Løse- lighet ^{C,D} (mg/ml)	Dosering nyfødt ^E
Morfin hydroklorid (N02A A01) MW: 321.8 g/mol C ₁₇ H ₂₀ ClNO ₃		4.5	50mg/ml ^H	Laveste: 0,003mg/kg/t ^F Høyeste: 0,1 mg/kg
Ampicillin natrium (J01C A01) MW: 371.4 g/mol C ₁₆ H ₁₈ N ₃ NaO ₄ S		8-10	1-10	Laveste: 25mg/kg/dose Høyeste: 50mg/kg/dose
Benzylpenicillin natrium (J01C E01) MW: 356.4 g/mol C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₄ S		5 - 7.5	100-1000	Laveste: 0,015mg/kg/dose Høyeste: 90mg/kg/dose
Cefotaksim natrium (J01D D01) MW: 477.5 g/mol C ₁₆ H ₁₇ N ₅ O ₇ S ₂		5 - 7.5	100-1000	Laveste: 25mg/kg/dose Høyeste: 50 mg/kg/dose
Flekainid acetat (C01B C04) MW: 474.4 g/mol C ₁₇ H ₂₀ F ₆ N ₂ O ₃		NA	48 mg/ml ^I	Laveste: 1mg/kg/dose Høyeste: 2mg/kg/dose
Flukonazol (J02A C01) MW: 306.27 g/mol C ₁₃ H ₁₂ F ₂ N ₆ O		4 - 8 (0,9% NaCl) 3.5-6.5 (5% glukose)	1 mg/ml ^G	Laveste: 3mg/kg ^F Høyeste: 25mg/kg/dag ^F

Kilder: A) Pubchem B) Handbook of injectable drugs C) Ph.Eur. D) ChemAxon, beregnet verdi E) Neofax

F) Kinderformularium G) <https://lktlabs.com/product/fluconazole/>

H) <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378517396048132>

I) <http://www.fshealth.gov.za/subsites/DWoods/Mixtures/flecainide.html>

3.6.1 Morfin

Morfin brukes hovedsakelig til behandling av smerte. Det er et opioid i ATC-gruppe N02 (analgetika). Morfin kan også brukes til sedasjon (ved høye doser) for premature barn og nyfødte barn som trenger respirator (Norsk Barnelegeforening, 2021).

Forlikelighetsdata som er tilgjengelige i litteraturen, er i stor grad basert på morfinsulfat, noe som er en utfordring da det er morfinhydroklorid som hovedsakelig benyttes i Norge, se tabell 3.2. Disse forlikelighetsdataene kan ikke direkte overføres da ionene fra de ulike saltene kan påvirke forlikeligheten (Vermeire and Remon, 1999). Morfinsulfat er forlikelig med både benzylpenicillin, cefotaksim og flukonazol. Det er derimot varierende resultater for om morfinsulfat kan gis sammen med ampicillin (Vermeire and Remon, 1999, Trissel, 2009). Ingen av de overnevnte kombinasjonene ser ut til å ha vært testet med morfinhydroklorid. Det bør også nevnes at flere av forlikelighetsdataene er testet langt tilbake i tid, og at studier for forlikelighetstesting er av varierende kvalitet – da det ikke er noen standardisert metode for slik testing.

Morfin er en av de legemidlene Staven et al. identifiserte som relevant for parallellinfusjon med TPN uten å ha studert det selv (Staven, 2015). Følgelig er det i en tidligere masteroppgave funnet at morfinhydroklorid er forlikelig med dopamin og Numeta G13 (Storesund, 2020).

Tabell 3.2: Oversikt over forlikelighetsdata funnet i litteraturen for morfinsulfat og morfinhydroklorid med utvalgte legemidler

	Morfinsulfat	Morfinhydroklorid	Kilder
Ampicillin	F: 4 U:3	Not tested ^{1,2)}	1. (Trissel, 2009) 2.(IV Compatibility. IBM Micromedex, 2021) 3. (Trissel LA, 2007)
Benzylpenicillin	F: 3,4*	Not tested ^{1,2)}	4. (Nieves-Cordero et al., 1985) 5. (Macias et al., 1985)
Cefotaksim	F: 3,4	Not tested ^{1,2)}	6. (Pugh et al., 1991)
Flekainid	Not tested ^{1,2)}	Not tested ^{1,2)}	7. (Lor et al., 1991) 8. (Veltri and Lee, 1996)
Flukonazol	F: 3,6,7	Not tested ^{1,2)}	9. (Trissel et al., 1997)
TPN	F: 5,6,8,9.	Not tested ^{1,2)}	

F: forlikelig, U:usikker. *Benzylpenicillin kalium,

3.6.2 Ampicillin

Ampicillin er et bredspektret beta-laktam pencillin som hovedsakelig har effekt på gramnegative bakterier og virker ved å hindre bakterien i å produsere cellevegg og hindrer dermed videre bakterievekst. Ampicillin er i ATC-gruppen J01 (antibakterielle midler for systemisk bruk) (Felleskatalogen, 2021, Legemiddelhåndboka, 2016). I Norge har vi et forholdsvis forsiktig antibiotikabruk sammenlignet med andre deler av verden (Norsk Barnelegeforening, 2013). Det benyttes smalspektrede antibiotika der det er mulig. Det er i midlertidig fortsatt anbefalt i pediatriveilederen å bruke ampicillin ved hyppige infeksjoner med ukjent utgangspunkt, alvorlig urinveisinfeksjon og febril nøytropeni (Norsk Barnelegeforening, 2013)

Ampicillin ble identifisert som aktuelt legemiddel å gi sammen med TPN, og Staven et al. konkluderte med at ampicillin var uforlikelig med flere typer TPN, blant annet Numeta G16 (Staven, 2015). Det er også varierende resultater for kompatibilitet mellom ampicillin og morfinsulfat. Ampicillin er så langt ikke undersøkt sammen med morfin hydroklorid (Vermeire and Remon, 1999, Trissel, 2009).

3.6.3 Benzylpenicillin

Benzylpenicillin (penicillin G) er et smalspektret beta-laktam penicillin og tilhører i ATC-gruppen J01 (antibakterielle midler ved systemisk bruk). Benzylpenicillin er en av de mest økonomiske alternativene i penicillingruppen og bør foretrekkes foran aminopenicilliner (som ampicillin) hvis forventet effekt er lik (Norsk Barnelegeforening, 2017)

Benzylpenicillin ble identifisert av Staven et al. som et av de aktuelle legemidlene å gi sammen med TPN (Staven, 2015). Benzylpenicillinnatrium og -kalium er vist å være kompatibel med morfin sulfat. Ingen av disse er undersøkt med morfin hydroklorid.

3.6.4 Cefotaksim

Cefotaksim er et tredjegerasjons cefalosporin også i ATC-grupper J01 (antibakterielle midler til systemisk bruk). Cefotaksim er et bredspektret antibiotikum med effekt på både grampositive og gramnegative bakterier. Bruk av cefalosporiner bør begrenses til et minimum med unntak av indikasjoner der de er klare førstevalg (Norsk Barnelegeforening, 2017)

Studier har vist at cefotaksim er forlikelig med morfinsulfat (Trissel, 2009). Kombinasjonen er også vist å være forlikelig med pentoksyfyllin etter analyse med HPLC (Campbell et al., 2020) Cefotaksim er også forlikelig med flere TPN blandinger, blant annet Numeta G13, testet i en

tidligere masteroppgave (Vidas, 2020). Det er ikke funnet data på cefotaksim i kombinasjon med morfin hydroklorid.

3.6.5 Flekainid

Flekainid er et klasse 1 anti-arytmika i ATC klasse C01 (hjerteterapi). Flekainid virker ved å forsinke depolarisering av synapse-ender i hjertet, noe som motvirker arytmier (Felleskatalogen). Det er ikke funnet kompatibilitetsdata mellom morfin og flekainid. Flekainid er et legemiddel som generelt er lite testet med hensyn på kompatibilitet.

3.6.6 Flukonazol

Flukonazol er et antimykotika som virker både mot systemiske og overfladiske soppinfeksjoner. Flukonazol virker ved å forstyrre enzymaktiviteten i soppens cellemembran, noe som hindrer celledeling og vekst (Mestad, 2020).

Flukonazol er vist å være kompatibel med PN som Numeta G16 (Staven et al., 2017). Flukonazol er testet med morfinsulfat, men ikke morfinhydroklorid (Vermeire and Remon, 1999, Trissel, 2009),

3.6.7 Numeta G13

Numeta fra Baxter (figur 3.13) har den eneste standard trekammerposen for parenteral ernæring laget for premature spedbarn registrert i Norge, denne kalles Numeta G13E (Baxter, 2021). Den er indisert når oral eller enteral ernæring ikke er mulig, utilstrekkelig og/eller kontradisert. Dette er også den kommersielle PN formuleringen som brukes mest på NICU ved Rikshospitalet (Vidas, 2020). Det er lite data på forlikelighetsstudier utført med Numeta G13E med unntak av studier utført ved ComPICU/ComNICU (Vidas, 2020, Østerberg, 2018, Storesund, 2020). Baxter har dessuten utført egne studier som de tilbyr i sitt lommekort.

Liv Vidas og Ingebjørg Storesund fant ut i sine masterprosjekt at Numeta G13E tilsettes vitaminer og sporstoffer i to ulike regimer ved NICU, Rikshospitalet. Disse kalles «start» og «vekst», se tabell 3.3 (Storesund, 2020, Vidas, 2020).

Tabell 3.3: Oversikt over tilsetninger til Numeta G13E på NICU, Rikshospitalet. Tabell lånt fra Liv Vidas (Vidas, 2020).

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

Produsenten oppgir at rekonstituert blanding er holdbar i 7 dager ved kjøleskaptemperatur (2-8°C), etterfulgt av 48 timer ved høyst 30°C. Fra et mikrobiologisk synspunkt bør posen brukes umiddelbart. Tre-kammerposen kan gis med eller uten lipider. Produsenten oppgir at ernæringen ikke skal blandes med andre legemidler, og at forholdet mellom kalsium og fosfat skal vurderes, da for mye av disse saltene kan føre til en kalsiumfosfatutfelling (Numeta Baxter, 2021).



Figur 3.13: Bilde av Numeta G16E. (Baxter, 2021)

4. Materialer og metode: Kartlegging

4.1 Materialer

4.1.1 Opprinnelig plan – kartlegging av legemidler på Nyfødtintensiv avdeling, SiV

Et av målene med ComPICU/ComNICU-prosjektet er å øke kunnskapen om bruk av legemidler til barn og deres forlikelighet. Prosjektet ønsket derfor å kartlegge hvilke legemidler og infusjonshastigheter som benyttes til nyfødte og premature barn på nyfødtintensivavdelingen (NICU). Her er det barn med kompliserte legemiddelregimer og de fleste får legemidler og ernæring intravenøst. Prosjektet har tidligere utført en kartlegging på NICU ved Rikshospitalet (OUS) (Østerberg, 2018), og dette prosjektet skulle etter planen gjennomføres ved NICU på Sykehuset i Vestfold (SiV). Hensikten var å sammenligne data fra Rikshospitalet med data fra et mindre sykehus. Prosjektet ble rammet av korona-pandemien i tillegg til at prosjektsøknaden ikke ble godkjent av personvernombudet ved SiV.

4.1.2 Alternativ løsning – innkjøpsstatistikk over legemidler til nyfødtintensivavdelinger

Som en alternativ løsning det hentet inn innkjøpsstatistikken til avdelingen laget av sykehusapotekene. Dette kunne gi informasjon om hvilke legemidler som ble brukt på NICU ved SiV. Selv om innkjøpsstatistikken ikke gir informasjon på individnivå (e.g. dose, hastighet, kateter og parallellinfusjoner), så kan det gi informasjon om hvilke legemidler som brukes ofte. For å øke datagrunnlaget ble studiepopulasjonen utvidet til å inkludere flere sykehus i Helse Sør-Øst med NICU, som Rikshospitalet (OUS), Vestre Viken sykehus HF (Drammen), Sørlandet sykehus HF (Kristiansand) og Sykehuset i Østfold HF.

Innkjøpsstatistikken ble hentet fra SLS-SLMK, for årene 2019 og 2020. Statistikken oppgir innkjøpskostnad for enkeltprodukter i ønsket tidsperiode. Det ble innhentet statistikk for ett år av gangen, og sortert etter ATC-kode. Det ble beregnet mengde legemiddel ut i fra prisen i Farmapro ved Sykehusapoteket, Tønsberg i desember 2020 og januar/februar 2021. Farmapro er apotekenes datasystem som benyttes til ekspedering av ordre og resepter.

Definerte døgndoser (DDD) ble hentet fra «*WHO Collaborating Center for Drug Statistics Methodology*» levert av Folkehelseinstituttet (FHI) og brukt til å estimere forbruket fra pris. DDD tar utgangspunkt i voksendosering, men det finnes ikke noe tilsvarende for barn. Totalt antall liggedøgn for 2019 og 2020 ble hentet inn ved personlig kommunikasjon med sykehusavdelingene og/eller analytisk avdeling ved sykehuset (Hinna, 2021, Nyfødtintensivavdeling, 2021, Marechal, 2021, Nilsson, 2021, Holmlund, 2021).

4.2 Metode

4.2.1 Opprinnelig plan – kartlegging av legemidler på nyfødtintensivavdeling, SiV.

Før det var mulig å innhente data fra nyfødtintensivavdelingen på Sykehuset i Vestfold, måtte alt av søknader og godkjenninger først være på plass. Til søknaden ble det laget en prosjektprotokoll og for å avgjøre om prosjektet var etisk forsvarlig å gjennomføre ble det søkt Regional etisk komité (REK) om forhåndsgodkjenning. Det ble laget samtykkeerklæring for å kunne bruke informasjon innhentet fra eventuelle intervju med helsepersonell på avdelingen. Det ble laget og levert inn et meldeskjema for behandling av personopplysninger hos Norsk senter for forskningsdata (NSD). Prosessen ble gjort under rådgivning av en forskningsrådgiver ansatt i forskning- og innovasjonsavdelingen til SiV. Videre ble all informasjon videresendt til juridisk rådgiver og personvernombud for SiV.

Personvernombudet (PVO) avviste prosjektsøknaden med begrunnelsen at eksterne prosjektdeltakere ville ha tilgang til pasientopplysninger slik prosjektet var planlagt utført. Et alternativ var at ansatte på avdelingen anonymiserte dataene før utlevering. Sykehuset hadde ikke kapasitet eller midler til å utføre dette. Dermed måtte modellen og protokollen gjøres om. Det ble vurdert at dersom prosessen skulle startes på nytt ville dette ta for mye tid i forhold til masteroppgavens tidsramme. Som en alternativ løsning ble det bestemt at innhenting av innkjøpsstatistikken til avdelingen levert fra sykehusapotekene, kunne informere om hvilke legemidler som ble hyppig brukt på nyfødtintensivavdelingen ved Sykehuset i Vestfold.

4.2.2 Alternativ løsning – innkjøpsstatistikk over legemidler til nyfødtintensivavdelinger

Den alternative løsningen med innhenting av innkjøpsstatistikk ble utviklet underveis i prosjektet. Først ble innkjøpsstatistikken av legemidler til NICU fra Sykehusapoteket i Tønsberg ble hentet ut fra årene 2019 og 2020. Fra innkjøpsstatistikken ble alle legemidler som ikke gis parenteralt ekskludert. De gjenværende parenterale legemidlene på listen ble benyttet for å bestemme hvilke som skulle benyttes videre i den eksperimentelle prosessen. Det ble bestemt at en mer detaljert oversikt skulle hentes inn, i tillegg til at flere lokale sykehus skulle inkluderes. Figur 4.1 illustrerer hvordan statistikken ser ut når den er filtrert på ATC-gruppe og nyfødtintensivavdeling ved Rikshospitalet i tillegg til at ikke-parenterale formuleringer er strøket ut. For å validere valg av legemidler ble det hentet inn tilsvarende statistikk fra ytterligere fire NICU fra andre sykehus i tillegg til en mer detaljert oversikt over SiV, der også mengde ble tatt i betraktning.

Sykehus

Topp 50 produkt detaljer

	Innkjøpsverdi
▼ Prostivas	248 368
Prostivas inf kons 0,5mg/ml 5x1 MLAMP -41731	248 368
▼ Milnocor	75 272
Milnocor inf/inj 1mg/ml 10x10 MLAMP -172371	75 272
▼ Kaptopril SA	40 836
Kaptopril SA mikst 5mg/ml 100 ML -206065	7 591
Kaptopril SA mikst 1mg/ml 100 ML -350945	33 246
▼ Brevibloc	34 627
Brevibloc inf 10mg/ml 250 MLPL -97961	12 152
Brevibloc inj 10mg/ml 5x10 MLHGL -97973	22 475
▼ Dopamin takeda	23 192
Dopamin taked inf kons 10mg/ml 10x10 MLAMP -20347	23 192
▼ Propranolol SA	18 789
Propranolol SA mikst 1mg/ml 100 ML -206692	9 598
Propranolol SA mikst 5mg/ml 100 ML -206693	9 192
▼ Spironolakton SA	18 491
Spironolakton SA mikst 5mg/ml 100 ML -206713	18 491
▼ Adrenalin takeda	15 840
Adrenalin takeda inj 0,1mg/ml 10x5 MLAMP -5611	4 027
Adrenalin takeda inj 1mg/ml 10x1 MLAMP -5850	11 813
▼ Milrinon abcur	13 993
Milrinon abcur inf/inj 1mg/ml 10x10 MLAMP -211865	13 993
▼ Flekainid SA	10 068
Flekainid SA mikst 5mg/ml 100 ML -229334	10 068

Figur 4.1: Eksempel på innkjøpsstatistikk hentet ut fra SLS-SLMK. Her fra nyfødtintensiv avdeling på Rikshospitalet for 2019 – Statistikken er filtrert på produkter i ATC-gruppe C. Ikke intravenøse legemidler ble ekskludert og er derfor streket over.

Fra listen over parenterale legemidler ble elektrolyttløsninger samt formuleringer som administreres i.m. og s.c. ekskludert. Deretter ble antall definerte døgndoser (DDD) beregnet for hvert legemiddel for å sammenligne de ulike legemidlene mot hverandre og få et inntrykk av hvilke legemidler som ble brukt mest på avdelingen. For produkter som ikke hadde DDD, ble én enhet regnet som én DDD. DDD for legemidlene ble delt på totalt antall liggedøgn på avdelingen for samme periode.

Produktene ble sortert etter ATC-grupper;

- A (fordøyelsesorganer og stoffskifte)
- B (Blod og bloddannende organer)
- C (hjerte- og kretsløp)
- D (dermatologiske midler)
- G (urogestinal system og kjønns hormoner)
- H (hormoner til systemisk bruk, unntatt kjønns hormoner og insulin)
- J (antiinfektiver til systemisk bruk)
- L (antineoplastiske og immunmodulerende midler)
- M (muskler og skjelett)
- N (nervesystemet)
- P (parasittære midler, insektcider og insektmidler)
- R (respirasjonsorganer)
- S (sanseorganer)
- V (varia)

4.2.3 Valg av legemiddelkombinasjoner

Kombinasjonene av legemidler ble bestemt ut ifra innkjøpsstatistikken fra 2019 og 2020, for Sykehusapoteket Tønsberg til nyfødtintensivavdelingen ved SiV, i tillegg til direkte innspill fra kliniske farmasøyer som jobber på nyfødt- og barneintensivavdelinger ved Rikshospitalet, Ullevål og i Bergen. Tidligere erfaring fra ComPICU/ComNICU prosjektet og tilgjengelig litteratur ble også benyttet.

Det ble valgt fem ulike legemiddel kombinasjoner som skulle testes for fysiskalsk forlikelighet.

Dette var:

- Morfin+ampicillin
- Morfin+benzylpenicillin
- Morfin+cefotaksim
- Morfin+flukonazol
- Morfin+flekainid

Etter at disse var valgt ble det lagt til en kombinasjon med 3 legemidler (3-komponent-blanding). Dette ble gjort for å komplettere studien med funn fra tidligere studier (Vidas, 2020, Storesund, 2020). 3-komponent blandingen inkluderte morfin+cefotaksim og Numeta G13E.

4.2.4 Beregning av blandingsforhold

Et forsøksoppsett som simulerer Y-sett administrasjon ble benyttet. Som i tidligere studier ble forholdet der de to legemidlene blandet i to like volum (1+1) inkludert for alle kombinasjoner. I tillegg ble det inkludert to blandingsforhold, ett der volum av legemiddel(1)>legemiddel(2) og ett der forholdet er motsatt (Østerberg, 2018, Storesund, 2020, Vidas, 2020).

For at blandingsforholdene skulle simulere forhold som potensielt kan forekomme når to legemidler gis i sammen lumen, ble det fulgt samme tilnærming som er tidligere beskrevet (Staven et al., 2017).

1. Høyeste og laveste konsentrasjon og infusjonshastigheter til de ulike legemidlene ble hentet fra enten; Blandekortene, Neofax, Kinderformularium eller UptoDate.
2. Beregningene ble gjort for flere ulike barnevektklasser 0.5, 0.7, 0.8, 1.0, 2, 3, 5, 8 og 10 kg.
3. Forholdet mellom infusjonshastighetene for to legemidler i en kombinasjon ble brukt til å beregne blandingsforholdet
4. To ytre blandingsforhold ble valgt i tillegg til forholdet 1+1.

For å begrense antall blandingsforhold ble de mest ekstreme forholdene som fortsatt var relevante å teste, valgt. For eksempel ble forhold som 1:200 ekskludert da påvirkningen av legemiddelet med lavest konsentrasjon ville vært minimal og muligens ikke mulig å detektere.

Etter de første 5 legemiddelkombinasjonene ble testet, ble resultatene evaluert, og det ble vurdert om andre kombinasjoner eller blandingsforhold skulle legge til.

5. Materialer og metode: Eksperimentell del

5.1 Materialer

5.1.1 Legemidler og fortynningsmedier

Tabell 5.1 oppsummerer hvilke produkter, legemidler inkludert PN og tilsetninger samt fortynningsvæsker, som ble benyttet i studien.

Tabell 5.1: Oversikt over alle produkter brukt i studien

Produkt	Virkestoff	Hjelpstoffer	Produsent, land	Batch/LOT
Morfin 10 mg/mL 10x1 mL ampulle	Morfinhydroklorid 10mg, Tilsvare 7,6mg morfin	Saltsyre, vann til injeksjonsvæsker	Orion, Finland	41210619, 59611219
Cefotaksim 1 g 10 hetteglass	Cefotaksimnatrium. Tilsvare 1 g cefotaksim	Ingen	MIP Pharma, Tyskland	3083316, 3071616
Cefotaksim 0,5 g 10 hetteglass	Cefotaksimnatrium, Tilsvare 0,5g cefotaksim	Ingen	Villerton, Hellas/Italia	GNC5010
Ampicillin 2 g 10 hetteglass	Ampicillinatrium	Ingen	STADA, Danmark	P014098, P014096, P014097
Fluconazol 2 mg/mL flaske	Flukonazol 2 mg/ml	Natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker	B. Braun, Tyskland	20194403
Benzylpenicillin 3 g, 10 hetteglass	Benzylpenicillinatrium, 3g Tilsvare 5 mill. IE	Ingen	Panpharma, Frankrike	306283
Tambocor 10 mg/mL, 5x15 mL ampulle	Flekainidacetat 10 mg/ml	Natriumacetat, konsentrert eddiksyre, vann til injeksjonsvæsker	MEDA, Frankrike	F0065, SF07

Glukose 50 mg/mL, 10x 100 mL flaske	Glukosemonohydrat Tilsvarende glukose 50mg/ml	Vann til injeksjonsvæsker.	B. Braun, Tyskland	201838131, 202948131
Sterilt vann, 20x50 mL flaske	Vann til injeksjonsvæsker	Ingen	B.Braun, Tyskland	20376409, 2037649
Numeta G13E, 10x300 mL trekamerpose	3 kammer pose: lipidemulsjon aminosyreoppløsning med elektrolytter glukoseoppløsning Se tabell 2 for sammensetning	Se tabell 4.2 for sammensetning	Baxter, Belgia	20H25N43
Peditrace	1 mL inneholder: Sinkklorid 521 µg Kobberklorid (2H ₂ O) 53,7 µg Manganklorid (4H ₂ O) 3,60 µg Natriumselenittanhydrid 4,38 µg Natriumfluorid 126 µg Kaliumjodid 1,31 µg	Saltsyre (til pH justering) og vann til injeksjonsvæske	Fresenius kabi, Norge	12PDL03, 12MHL24
Soluvit	Virkestoff i 1 hetteglass: Tiaminmononitrat 3,1 mg, Tilsvarende Tiamin (vitamin B1) 2,5 mg Riboflavinnatriumfosfat 4,9 mg, tilsvarende Riboflavin (vitamin B2) 3,6 mg Nikotinamid 40 mg Pyridoksinhydroklorid 4,9 mg, tilsvarende Pyridoksin (vitamin B6) 4,0 mg Natriumpantotenat 16,5 mg, tilsvarende Pantotensyre 15 mg Natriumaskorbat 113 mg, tilsvarende Askorbinsyre (vitamin C) 100 mg Biotin 60 mikrog Folsyre 0,40 mg Cyanokobalamin (vitamin B12) 5,0 mikrog	Glycin, dinatriummedetat, metylparahydroksy- enzoat (E 218).	Fresenius Kabi, Sverige	10PH5181

1 mL inneholder:				
Vitalipid infant	All-rac-a-tokoferol (vitamin E) 640 mikrog (0,7IE)	Raffinert soyabønneolje, rensede	Fresenius Kabi, Sverige	10NC5618
	Retinolpalmitat 69 mikrog (230IE) tilsvarer retinol (Vitamin A)	eggfosfolipider, glyserol,		
	Fytomenadion (Vitamin K ₁) 20 mikrog	natriumhydroksid 1M, vann til		
	Ergokalsiferol (Vitamin D ₂) 1 mikrog (40IE)	injeksjonsvæsker		
Glycophos	Natriumglyserofosfat pentahydrat 306,1 mg, tilsvarer natriumglycerofosfat 216 mg	Saltsyre, Vann til injeksjonsvæske	Fresenius Kabi, New Zealand	12MIL21
Calcium glukonat	94 mg/mL kalsiumglukonat, tilsvarer 0,21 mmol/mL kalsium	Kalsium-D-saccharat- tetrahydrat, vann til injeksjon	B.Braun, Tyskland	20155012, 18401014
	Kalsium-D-saccharat-Tetrahydrate i en mengde som tilsvarer 0.02 mmol/mL kalsium			
	<u>Totalt 0,23 mmol/mL kalsium</u>			

Sterilt vann ble benyttet til rekonstituering av legemidlene, mens Glukose 50 mg/mL ble brukt til eventuelle videre fortyninger som beskrevet i blandekort (Legemidler til barn, 2020). Glukose er den foretrukne fortyningsvæsken, da små barn har mulighet til å få tilført mindre væske enn voksne. Derfor ønskes det at den væsken som tilføres også tilfører energi.

Ultrapurifisert, sterilfiltrert såkalt MilliQ-vann, ble brukt som kontroll og til vasking av utstyr. Det ble brukt MilliQ-vann for å ikke tilføre partikler eller ioner.

Til forsøk med parenteral ernæring ble Numeta G13E benyttet. Fullstendig innhold i Numeta G13E er listet opp i tabell 5.2.

Tabell 5.2: Innhold i Numeta G13E. Hentet fra produktomtalen, SPC til produktet.

NUMETA G13E – 300 mL inneholder

	Mengde 2 kammer (Uten lipider) (g)	Mengde 3 kammer (g)
Nitrogen	1,4	1,4
Aminosyrer:	9	9,4
Lisinmonohydrat	1,15 = 1,03g lysin	1,15
Glutaminsyre	0,93	0,93
Leucin	0,93	0,93
Arginin	0,78	0,78
Alanin	0,75	0,75
Valin	0,71	0,71
Isoleucin	0,62	0,62
Aspartansyre	0,56	0,56
Fenylalanin	0,39	0,39
Serin	0,37	0,37
Glysin	0,37	0,37
Histidin	0,35	0,35
Treonin	0,35	0,35
Ornitinhydroklorid	0,30 = 0,23g ornitin	0,30
Prolin	0,28	0,28
Metionin	0,22	0,22
Tryptofan	0,19	0,19
Cystein	0,18	0,18
Tyrosin	0,07	0,07
Taurin	0,06	0,06
Glukose	40	40
Glukosemonohydrat	40	40
Lipider	0	7,5
Renset olivenolje	-	80%
Renset Soyaolje	-	20%
Elektrolytter		
Klorid	9,3	9,3
Acetat	7,2	7,2
Natrium	6,4	6,6
Kalium	6,2	6,2
Kalsium	3,8	3,8
Fosfat	3,2	3,8
Malat	3,2	3,2
Magnesium	0,47	0,47
pH	5,5	5,5
Osmolaritet	1400	1150

5.1.2 Instrumenter

Alt av instrumenter og utstyr som ble benyttet i forberedelser, prøveopparbeidelse og analyser i den eksperimentelle delen blir oppsummert i tabell 5.3

Tabell 5.3: Instrumenter og utstyr som ble benyttet til forberedelser, prøveopparbeidelse og analyser.

Forberedelser + prøveopparbeidelse

Instrument/ Utstyr	Navn	Modell/Batchnr., Spesifikasjon	Produsent	Land/ Stat, USA
Autoklav	Sturdy SA-260MA	Class B	Sturdy Industrial Co.	Taiwan
Finnpipette	1-5 mL	CH23643	Therumo Scientific	Massachusetts, USA
Finnpipette	200 – 1000 µm	FJ35644	Therumo Scientific	Massachusetts, USA
Finnpipette	20 – 200 µm	CH12080	Therumo Scientific	Massachusetts, USA
LAF-benk	NU-400-400E, Class II cabinet	81461	NuAire Biological Safety Cabinets	Minnesota, USA
Milli-Q filter	Millipak Express 40, 0,22 µm	IA	Millipore	Massachusetts, USA
Milli-Q monitor	Integral 3, A10 TOC monitor	IA	Millipore	Massachusetts, USA
Milli-Q vanntank	60 L PE tank	MA4J26172	Millipore	Massachusetts, USA
Ultralydbad (sonikering)	Brasonic ultrasonic cleaner	3510E-MT	Branson	Connecticut, USA
Varmeskap	Termaks	IA	Termaks	Norge

Analyse

Instrument/ Utstyr	Navn	Modell/Batchnr., Spesifikasjon	Produsent	Land
Accusizer	780s Optical Particle Sizer	1112710	PSS NICOMP particle sizing systems	Massachusetts, USA
Accusizer sampler	780 Syringe Injection Sampler	LE400-05SE, 1112912	PSS NICOMP particle sizing systems	Massachusetts, USA
Fokusert fiberlyst	KL1600 LED	1417645 49/13/5063	Schott	Tyskland
Laserpenn	Class IIIa laser product	630-650 nm, 21 CFR	RoHS	Kina
pH-meter	FiveEasy f20	IA	Mettler Toledo	Ohio, USA
Turbidimeter	2100Qis Portable Turbidimeter	2100Q IS01	Hach	Tyskland
Zetasizer	Nano series	Nano-ZS	Malvern Instruments	England

5.1.3 Utstyr

Tabell 5.4 oppsummerer hvilket utstyr som ble benyttet til prøveopparbeidelse i den eksperimentelle delen.

Tabell 5.4: Oversikt over utstyr benyttet til prøveopparbeidelse i den eksperimentelle delen

Utstyr	Type	Batch/LOT	Ref.	Produsent	Land/ Stat, USA
Alcohol pads	IA	121726, 090511	IA	B. Braun	Tyskland
Aluminiumsfolie					
Armbeskyttere	A5 Cleanroom Sterile Sleeves	XN912901X	36077	Kimtech	Texas, USA
Autoklav-posere	10x200 AF/View-pack	5229	IA	IA	IA
Begerglass	100 mL	IA	IA	VWR	Pennsylvania, USA
	1000 mL	IA	IA	VWR	Pennsylvania, USA
Duranflasker	Pyrex 1000mL	IA	IA	Schott	Tyskland
Hansker	Non sterile Cleanroom Nitrile Gloves, Class 100	IA	112-4539	VWR	Pennsylvania, USA
Hårnett	Bouffant cap	23820180	113-8241	VWR	Pennsylvania, USA
Kanyle	Luer lock 21G, 0,8x40mm	170120, 170813		BD	New Jersey, USA
	Luer lock Fine- ject 18G, 1,2x50mm	14-14350	613-2029	Henke Sass Wolf (HSW)	Tyskland
Klut	Non-vowen TX609	B05	115-2456	Texwipe	Kernsville, USA
	Prewetted, TX3214	190404	115-1777	Texwipe	Kernsville, USA
Kompress	Mesoft, 5cmx5cm, 2pcs	16039143, 12377526, 16424761,	IA	Mölnycke	Sverige
Kuvette	Polystyren 10x10x45mm		67.754	Sarsted	Tyskland
Linsepapir	90 x 72 mm	IA	41019010	Assistent	Tyskland
Parafilm	"M"	PM-996	IA	Bermis	Canada
Pinsett	Rostfrei 18/8, 4,27, Comaco	IA	.IA	IA	IA
Pipettespiss	Finntip 250	IA	9400260	Thermo Scientific	Finland
Prøveglass (til turbidimeter)	Sample Cell 2100 series	IA	2434706	Hach	Tyskland
Saks	Metall	IA	IA	IA	IA

Sentrifugerør	50 mL sterile, Polypropylen, Plug seal cap	07117009AB, 29419106	430291	Corning	New York, USA
	1 mL soft -ject Luer lock	19E27C8	IA	HSW	Tyskland
	10mL (12mL) soft-ject, Luer lock	19F03C8	5100-X00V0	HSW	Tyskland
		18N17C8	5200-X00V0	HSW	Tyskland
Sprøyte	20 mL soft-ject, luer lock	70520B	IA	Terumo	Japan
	20 mL Syringe without needle	2019F20	8300006682	HSW	Tyskland
	50mL (60mL) henke-ject, Luer lock				
Sprøytefilter	Sterile, 0,2 µm Polyether-sulfone membrane, Sterile	12631791, 12870304, 12855676, 13279364, 42631791, FE5710	514-0073	VWR	Pennsylvania, USA
Stativ	9/24 rør	IA	IA	IA	IA
Tusj	Col. 3, Permanent	IA	IA	Edding	Tyskland
	100x24x1mm, Flatt bottom glass tube	IA	113-8276	VWR	Pennsylvania, USA
Tynndallrør	100x24x1mm, Flatt bottom glass tube	IA	IA	Scherf Präzisiom Europa	Tyskland
Zetacelle	Folded capillary zeta cell	DTS 1060	IA	Malvern Panalytical Ltd.	Storbritannia

5.1.4 Kalibrering og Validering

Autoklav

Til autoklavering ble det benyttet autoklav-poser som hadde «tags» som endret farge etter autoklavering. Denne ble kontrollert etter autoklavering og bekrefte at posen var blitt utsatt for den høye temperaturen i autoklaveringsprosessen. «Tag-en» gjør det også mulig å skille ferdig autoklavert utstyr fra utstyr som enda ikke har vært igjennom autoklavering. I tillegg var maksimumstermometer med for å dokumentere at tilstrekkelig høy temperatur ble oppnådd under prosessen

pH-meter

pH-meteret ble daglig kalibrert med standardbuffer pH 4,00 og 7,00. De dagene det var antatt at høyere pH også skulle måles ble, pH-meteret i tillegg kalibrert med standardbuffer pH 9,00. Bufferløsningene som ble benyttet til å kalibrere pH-meteret, er oppsummert i tabell 5.5.

Tabell 5.5 Bufferløsninger benyttet til kalibrering av pH-meter

Produkt	pH	Produsent, land	Batch/LOT
Buffer solution pH 4 red colored	4,00	VWR, Pennsylvania (USA)	20B184137
Buffer solution pH 7 green colored	7,00	VWR, Pennsylvania (USA)	20C254128
Buffer solution pH 9 blue colored	9,00	VWR, Pennsylvania (USA)	18E024109

Turbidimeter

Turbidimeteret ble regelmessig kalibrert med standardløsninger FNU 10, FNU 20, FNU 100, FNU 800. Turbidimeteret ble også validert før hver labdag med standardløsning 10 FNU. Ytterligere detaljer om standardløsningene er oppsummert i tabell 5.6.

Tabell 5.6: Oversikt over standardløsninger benyttet til kalibrering av turbidimeteret

Produkt	FNU	Produsent, land	Batch/LOT
FNU Standard	10	Hach, Tyskland	A1326
	20	Hach, Tyskland	A2011
	100	Hach, Tyskland	A2025
	800	Hach, Tyskland	A2016

Finnpipetter

Før eksperimentell del ble igangsatt ble alle finnpipettene som skulle benyttes i forsøker validert gravimetrisk med destillert vann ihht standard prosedyre. Pipettene ble deretter oppbevart hengende på steril laben igjennom hele perioden.

Zetasizer

Zetasizeren ble validert med å måle zetapotensialet til standard på $-40 \pm 5,8$ mV. Ytterligere detaljer oppsummert i tabell 5.7.

Tabell 5.7: Oversikt over standardløsning benyttet til kalibrering av zetasizer.

Produkt	mV	Produsent, land	Batch/LOT
Zetasizer standard	-40 +/- 5,8	Malvern Instruments Ltd, UK	412011

5.2 Metode

5.2.1 Forberedelser

Dokumentasjon

For å sikre sporbarhet ble det laget produksjonsskjema for hvert enkelt blandingsforhold. Eksempler på produksjonsskjema i appendiks I-V. Alt av utregninger og beregninger og utstyrliste ble arkivert.

Utstyr

Alt utstyr er klargjort for forsøk etter SOP utarbeidet av Vigdis Staven, se appendiks VI. De viktigste momentene er oppsummert under.

Duranflaske

MilliQ-vann ble fylt på rengjorte 1000 mL Duran® flasker, se figur 5.1, før hver labdag. Flaskene ble rengjort ved å skylle de tre ganger i MilliQ-vann før flaskene ble fylt opp med MilliQ-vann. Ca. 1 gang per måned eller ved større opphold på lab, ble flaskene sterilisert ved 180 grader celsius i varmeskap (tørrsterilisator) i 40 minutter. Plastkorken ble autoklavert ved 121°C da den ikke tåler den høye temperaturen i varmeskapet. Deretter ble flasken sonikert, i vannbad, i 15 minutter for å løsne eventuelle partikler fra glassoverflaten. Sonikering er ultralydenergi som brukes for å sette partikler i bevegelse, f.eks. løse partikler fra overflater. Etter sonikering ble flaskene skylt tre ganger med MilliQ-vann. Hvis duranflaskene skulle brukes en annen dag ble flaskene tømt og korken satt løst på for å hindre at støv kom inn. Flaskene ble også sonikert ved behov dersom partikkelantallet ble målt til å være over 50 partikler/mL etter skylling og påfylling av MilliQ-vann.



Figur 5.1: Bilde av en duranflaske. (Food Diagnostics)

Duran-flasker med MilliQ-vann ble benyttet i opparbeidelse av prøver og kontroller til turbidimeter og Accusizer. For å være sikker på at flasken ikke inneholdt for mange partikler ble den benyttet til å skylle gjennom Accusizer før prøveoppbeidelse – da skulle antall partikler/mL være under 10 partikler/mL. Dersom dette kriteriet var oppfylt kunne flasken benyttes til prøveoppbeidelse. Hvis antallet partikler var over 10 partikler/mL ble MilliQ-vannet helt ut og flasken satt til side for å gjennomgå vaskeprosedyren på nytt med sonikering og ev. sterilisering (se forberedelser). Etter hver labdag ble resterende vann helt ut og korken satt løst på til neste labdag.

Sentrifugerør

Sentrifugerør er rør med en konisk ende, se figur 5.2. Rørene har fått dette navnet fordi de kan brukes i en sentrifuge (vi bruker ikke sentrifuge i denne studien). Sentrifugerørene som skulle brukes i forsøket, var sterile og pakket i forseglede poser. Når en pose ble åpnet, ble det tatt stikkprøve der et rør ble fylt med MilliQ-vann og partikkelinnhold sjekket med Accusizer (se beskrivelse av fremgangsmåte i SOP, appendiks VI). Dersom røret hadde mer enn 100 partikler/mL, ble resten av rørene i posen kassert for videre bruk i studien, siden det tidligere er vist at partikkelinnhold i rørene kan variere fra pose til pose.



Figur 5.2: eksempel på sentrifugerør. (VWR)

Tynndallrør

«Tynndallrør» er glassrør med en flat bunn, se figur 5.3. Tynndallrør som ble brukt i studien, ble vasket med Zalo og en myk børste før hver bruk. Rørene ble deretter plassert i et rent begerglass, der de ble skylt og deretter fylt opp med MilliQ-vann og dekket med parafilm. Begerglasset og Tynndallrørene ble sonikert i 15 minutter før hvert rør ble skylt 3 ganger med MilliQ-vann og tildekket med aluminiumsfolie som også var skylt i MilliQ-vann rett før bruk. Tynndallrørene ble plassert i begerglasset på nytt og tørrsterilisert ved 180 grader i 40 minutter.



Figur 5.3: eksempel på "Tynndallrør". (Thomas Scientific)

Parafilm

Et stort begerglass ble fylt med MilliQ-vann og dekket med parafilm. Dette begerglasset ble sonikert i 15 minutter. Mens dette pågikk ble ønsket antall parafilmbiter til Tynndallrørene klippet opp (ca. 4x4cm), i tillegg til en ny stor parafilm bit til begerglasset. Etter sonikering ble begerglasset skylt 3 ganger med MilliQ-vann. Med hansker ble parafilmene skylt og plassert i begerglasset, som til slutt på ny ble fylt med MilliQ-vann og dekket med stor skylt parafilm. Dekket begerglass ble tatt med inn i LAF-benk til prøveopparbeidelse og tatt opp med sterilisert pinsett etter behov i prosessen.

Pinsetter

Pinsetter som ble brukt i forsøket var vasket og autoklavert før bruk.

5.2.2 Prøveopparbeidelse

Klargjøring av arbeidssone

Til prøveopparbeidelse av prøver og referanser ble det benyttet en vertikal LAF-benk (*Laminar AirFlow-bench*) plassert i et klasse D rom. Dette ble benyttet for å jobbe partikkelfritt ved hjelp av jevn strøm av HEPA-filtrert luft. LAF-benken ble skrudd på 30 minutter før opparbeidelse av prøver ble startet, for å stabilisere luftstrømmen. Arbeidssonen i LAF-benken ble deretter vasket med lavpartikulære kluter, fuktet med 70% etanol eller 70% isopropyletanol. Arbeidssonen ble også vasket over mellom hver opparbeidelse og delt inn i ulike soner, for å unngå krysskontaminasjon, se figur 5.4.



Figur 5.4: Bilde av LAF-benk (venstre) og skjematisk fremstilling organisering av benk og arbeidssone under opparbeidelse av prøver (høyre). LAF-benk fra (Nerliens Meszansky)

Prøveopparbeidelse

Legemidler

Legemidlene ble klargjort i LAF-benk. Cefotaksim, ampicillin og benzylpenicillin ble rekonstituert i sterilt vann i henhold til blandekort til barn (Legemidler til barn, 2020) og deretter fortynnet videre i glukose 50 mg/mL.

Glukose 50 mg/mL ble valgt da dette ofte er den foretrukne fortynningsvæsken på nyfødt intensivavdelinger, da små barn har mulighet til å få tilført mindre væske enn voksne. Derfor ønskes det at den væsken som tilføres også tilfører energi, og dessuten benyttet som førstevalg tidligere i studien. Legemidler som allerede var i løsning, ble, dersom det var behov, direkte fortynnet med glukose 50 mg/mL. Dette gjaldt flukonazol, morfin og flekainid.

Parenteral ernæring

Ernæringsløsningen Numeta G13E ble blandet ut ved å bryte forseglingen mellom kamrene i posen. Enten mellom alle tre kamrene eller kun kammeret mellom aminosyre og karbohydratkammeret, se appendiks III og IV. Avhengig av om posen skulle være til forsøk med eller uten lipider, ble det tilsatt ulike tilsetninger etter tabell 5.9.

Tabell 5.3: Oversikt over tilsetninger tilsatt Numeta G13E

NUMETA fullverdig – med lipider	
Produkt	Mengde tilsatt
Vitalipid infant	15 mL
Soluvit	2 hetteglass
Peditrace	15 mL
Ca-glukonat	15,5 mL
Glycophos	2,5 mL
NUMETA – Uten lipider	
Produkt	Mengde tilsatt
MilliQ	60 mL
Peditrace	15 mL
Ca-glukonat	15,5 mL
Glycophos	2,5 mL

Blanderekkefølge

Rekonstitusjon og/eller fortynning av legemidlene i ønskede konsentrasjoner ble gjort på starten av hver labdag. De ulike blandingsforholdene for en legemiddelkombinasjon skulle testes umiddelbart (dvs. innen en time) og etter 4 timer (dvs. innen totalt 5 timer). Siden analysene er destruktive, måtte det lages individuelle prøver for hvert av disse tidspunktene. I tillegg lages det egne prøver for visuelle tester – se figur 5.5. For alle legemiddelkombinasjonene, utenom cefotaksim ble umiddelbarprøvene laget og analysert én dag, mens 4 timersprøvene ble laget og analysert en annen dag. Det ble laget en kontroll for hvert av legemidlene som skulle testes i tillegg til en kontroll som bare inneholdt MilliQ-vann hver labdag.



Figur 5.5: Skjematisk oppsett av prøveoppbehandling.

5.2.3 Analyse

Legemiddel-legemiddel blandinger og legemiddelblandinger med TPN uten lipider ble betegnet som klare prøver. For å avdekke eventuelle utfellinger i disse ble det målt antall og størrelsen på partikler ved hjelp av lysblokkade (Accusizer), turbiditet og pH. Alle prøvene ble også visuelt observert ved hjelp av fokusert lys og laser (Tynndalleffekt). Alle analyser ble utført etter SOP utarbeidet av Vigdis Staven, se appendiks VII.

For prøver som inneholdt TPN ble test av destabilisering utført ved måling av dråpestørrelse og antall ved hjelp av lysblokkade (Accusizer). Gjennomsnittlig dråpestørrelse og PDI ble bestemt ved dynamisk lysspredning (DLS). I tillegg ble det for disse prøvene målt zetapotensial og pH. Prøver som inneholdt lipider ble fortynnet i alle analyser, unntatt for pH-måling. Prøvene ble fortynnet slik at antall partikler var ca. 3000-6000 partikler/mL. Dette tilsvarte overføring av 75 – 500µL til 40 mL MilliQ-vann. Prøvene ble inspisert og analysert umiddelbart etter blanding og etter 4 timer. Alle analyser ble gjort etter SOP utarbeidet av Vigdis Staven, se appendiks VIII og XI, med de viktigste momentene forklart under.

For alle prøvene ble det testet tre paralleller i tillegg til kontroller. Resultatene ble notert ned i labbok eller på resultatskjema (Appendiks X - XI). For de klare prøvene ble lysblokk utført først, deretter turbidimetrimålinger og til slutt pH-måling. For de lipid-holdige prøvene ble måling av destabilisering først analysert ved lysblokk, deretter DLS, zetapotensial og til slutt pH-måling. Hensikten med å alltid gjøre analysene i samme rekkefølge var å sørge for samme tidsforskyvning når resultatene skulle sammenlignes.

Partikkeltelling ved lysblokk (Accusizer)

For å detektere antall partikler og størrelse av partikler ble det benyttet Accusizer. Instrumentet ble stilt inn på «*Sel. Summation range*» og til å måle alle partikler over 0,5 µm. Før analyse ble prøvene vendt forsiktig, uten å tilføre luft. Målingen ble gjort direkte fra sentrifugerørene (uten fortykning) ved at instrumentet sugde opp prøven gjennom en slange. Først ble det sugd opp 2 mL prøve for å skylle, deretter 3 x 5 mL til analyse.

Mellom hver analyse ble slangen satt til å skylle gjennom systemet med MilliQ-vann og nye prøver ble ikke analysert før partikkeltellingen viste under 10 partikler/mL. På slutten av dagen ble slangen skylt med 20% etanol – slangen var oppbevart i etanolblandingen til neste labdag for å ikke introdusere unødvendig luft i systemet.

Resultatene ble lagret i PDF-format på egen mappe i programmet for dagens dato med navnet på prøven. I resultatskjema ble totalt antall partikler notert (se appendiks X). Resultatene er senere presentert som antall partikler/mL i størrelsesfraksjonene $\geq 0,5$, ≥ 5 , ≥ 10 og ≥ 25 µm.

Turbidimeter

Turbidimeteret var stilt inn på «*signal average*». Ved analyse ble ca. 15 mL av prøven overført til egne prøveglass. Deretter ble turbiditeten målt og notert ned i resultatskjema og/eller labbok. Mellom prøvene ble prøveglassene og lokk skylt i varmt vann og deretter MilliQ-vann.

Prøveglassene som ble brukt til å måle turbiditeten til prøvene ble mellom hver labdag fylt med MilliQ-vann til kanten. Ved måling av turbiditet ble det brukt hansker for å ikke tilføre fingeravtrykk på prøveglassene. Det ble også forsøkt å kun holde øverst på prøveglassene – og ikke der prøvene ble målt. Glasset ble inspisert for riper og smuss. Dersom det ble oppdaget riper ble glasset smurt med silikonolje (Hach, 63148-62-9, India) og pusset med medfølgende pusseklut. Til å fjerne smuss ble det benyttet linsepapir. Resultatene er presentert som gjennomsnittlig FNU for 3 prøver.

pH

pH-meteret ble kalibrert før hver labdag med kalibreringsbuffere som dekket det pH-området det var forventet å måle pH i. Deretter ble det gjort analyser ved å sette pH-elektroden direkte i prøven. Før og etter hver prøve ble elektroden skylt med MilliQ-vann. For prøver som inneholdt lipid ble elektroden i tillegg skylt med etanol. pH av prøver (blandinger av to legemidler og evt. TPN) ble sammenliknet med pH av ublandede kontroller.

Visuell inspeksjon (Tynndall og fokusert lysstråle)

Visuell inspeksjon av prøvene ble utført i Tynndallrør med flat bunn. Prøvene ble undersøkt i et mørkt rom mot en mørk bakgrunn. Tynndallrørene ble visuelt inspisert for smuss eller fingeravtrykk på glasset. Dette ble fjernet ved å pusse med et linsepapir. Deretter ble prøven vendt forsiktig for å ikke tilføre luftbobler.

Prøvene ble først undersøkt i en fokusert lysstråle for å se etter synlige partikler eller endringer av farge, gassdannelse etc. Deretter ble det lyst med en laserstråle gjennom prøven fra bunnen av glasset for å se etter Tynndalleffekt. Tynndalleffekten oppstår når laserstrålen treffer eventuelle partikler i prøven, og resulterer i en sammenhengende stråle gjennom løsningen

Observasjoner fra den visuelle inspeksjonen og Tynndalleffekt, gradert etter Ingen/Antydning/Svak Stråle/Klar stråle/Sterk stråle og resultatet ble notert i resultatskjema eller labbok. Hver gradering fikk tildelt en tallverdi økende fra 0 til 5. Dette ble gjort for å finne et gjennomsnitt mellom 3 paralleller. Gjennomsnittet ble igjen omgjort til nærmeste hele tall og tilsvarende gradering. Prøver av blandinger ble alltid sammenliknet med ublandede kontroller og MilliQ-vann.

Dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer)

For å telle antall og størrelsen på lipiddråpene i olje-i-vann emulsjonen, ble det benyttet en Accusizer. Instrumentet ble stilt inn på «*Sel. Extinction range*» for å fange opp endringer i antall store dråper. Innstillingene ble satt til at alle dråper over 1,8 μm ble målt. For å unngå at for mange partikler skulle suges opp av instrumentet samtidig, og dermed risikere å avlese flere små dråper som en stor, ble prøven fortynnet. Prøven ble fortynnet ved å ta 75 – 500 μL prøve i 40 mL MilliQ-vann. Partikkelantallet måtte ikke overstige 9000 partikler/mL, da dette førte til detektor overbelastning.

Prøvene ble, som for partikkel telling, vendt forsiktig for å ikke tilføre luft til prøven. Slangen sugde først opp 2 mL for å skylle systemet med prøven, deretter ble det sugd ut 3x5mL prøve direkte fra sentrifugerørene. Mellom hver analyse ble slangen skylt med MilliQ-vann. På slutten av dagen ble slangen skylt med 20% etanol, her ble også slangen liggende til neste labdag for å ikke tilføre unødvendig luft til slangen.

Totalt antall dråper/partikler over 1,8 µm ble notert ned på resultatskjema/labbok. Senere ble resultatene delt inn i fraksjoner over 1,8 µm og over 5 µm. Disse resultatene ble brukt til å regne ut PFAT2, PFAT5 og PFAT10, som beskrevet i oppskrift på figur 5.6. PFATX er prosentandel dråper som overstiger X µm. Parametere som ble brukt var totalt fettinnhold = 0,028 g/mL og tetthet = 0,92 g/mL

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

- **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 fortyndede prøvevolum brukt for partikkelmåling ved lysobstruksjon (15 ml)
- **Totalt fettinnhold** = mengde fett i gram per ml i den aktuelle TPN-posed, inkludert fett fra tilsetninger med fettløselige vitaminer

Figur 5.6: Fremgangsmåte for utregning av PFAT5, laget av Vigdis Staven, revidert av Liv Vidas (Vidas, 2020).

Måling av gjennomsnittlig dråpestørrelse ved dynamisk lysspredning (DLS) og polydispersitetsindeks (PDI) med Zetasizer

For å finne gjennomsnittlig dråpestørrelse i TPN ble det brukt en Zetasizer. Prøvene ble fortyndet ved å ta 50-500 µL (avhengig av mengde TPN) over i 40 mL MilliQ-vann. 1 mL prøve ble overført til engangskuvetter og sjekket for luftbobler før analyse. Prøvene ble analysert med innstillinger som beskrevet i tabell 5.10. Prøvetakningstiden var ca. 15 minutter.

Tabell 5.4: Innstillinger for måling av DLS og PDI med Zetasizer

Innstillinger = Size	
Utjevningstid	300 sekunder
temperatur	25 °C
celle	Disposable cuvette DTS
Målingsvinkel	173°
Antall målinger	3

Resultatene ble notert ned i resultatskjema/labbook, gjennomsnittlig dråpestørrelse = Z-average og PDI ble notert ned (appendiks XI). Alle resultatene ble lagret på PC med filnavn = prøvenavn. Etter den amerikanske farmakope skulle ikke gjennomsnittlig dråpestørrelse overstige 500 nm.

Zetapotensial (Zetasizer)

Før måling av zetapotensiale ble Zetasizeren kalibrert med en standard på $-40 \pm 5,8$ mV.

Til å måle zetapotensial ble samme fortykning brukt som til måling av DLS og PDI. 1 mL av denne prøven ble overført til en bøyd kapillær Zetacelle. Denne ble kun brukt til forsøk i denne oppgaven før den ble kastet. Før første prøve ble kapillærcellen fylt med etanol for å fjerne eventuelle rester fra produksjon. Deretter ble cellen skylt godt med MilliQ-vann. Til slutt ble prøven overført til cellen, uten å tilføre luft. Cellen ble inspisert for luftbobler før analysering med Zetasizer etter innstillinger oppsummert i tabell 5.11. Analysen tok ca. 7 minutter per prøve. Mellom hver prøve ble cellen skylt med etanol og godt med MilliQ-vann. Resultatene som ble notert var zetapotensial og standardavvik, dette ble notert ned i resultatskjema/labbook (appendiks XI). Resultatene ble også lagret på PC med filnavn = prøvenavn.

Tabell 5.5: Innstillinger for måling av zetapotensiale med Zetasizer

Innstillinger = Zeta	
Utjevningstid	120 sekunder
temperatur	25 °C
celle	Disposable cuvette DTS 1060
Målingsvinkel	173°
Antall målinger	5

6.Resultater: Kartlegging

6.1 Opprinnelig plan – kartlegging av legemidler på nyfødtintensivavdeling, SiV

Prosjektets oppstart var i begynnelsen av koronapandemien hvor spesialisthelsetjenesten ble sterkt påvirket. Pandemien påvirket planleggingen av studien, både tids- og kommunikasjonsmessig. Ting tok rett og slett tid våren 2020.

Sykehusapoteket Tønsberg fremla prosjektplanene for Personvernombudet (PVO) ved SiV i februar 2020. PVO takket for tidlig involvering og henviste apoteket til å kontakte Forskning- og innovasjonsavdelingen på SiV. Tilbakemeldingen var videre at PVO skulle kobles på senere i søknadsprosessen. I samarbeid med Forskning- og innovasjonsavdelingen på SiV ble prosjektet meldt som internt forskningsprosjekt ved SiV, meldeskjema for innhenting av personvernopplysninger ble sendt NSD, søknad sendt Regional etisk komite samt prosjektplan med mer ble utarbeidet. Prosjektplanen ble laget uavhengig fra tidligere ComPICU prosjekter, og dette skyldtes i stor grad korona-belastning. Imidlertid, Forskning- og innovasjonsavdelingen på SiV var meget godt involvert når PVO ved SiV endelig i august 2020 fikk søknad om å utføre prosjektet ved sykehuset.

Svaret fra PVO kom tilbake etter kort tid og inneholdt behov for flere avklaringer hvorav det aller viktigste var type prosjekt, eierskap/prosjektledelse og innhenting av samtykke fra foreldre/de med foreldreansvaret. PVO anga i sitt svar tre mulige veier for å utføre studien ved SiV:

1. Ordinær forespørsel fra studenten

Prosjekteier er UiO som betyr at de er både forskning- og databehandlingsansvarlig. Studenten må søke SiV om utlevering av nærmere angitte pasientopplysninger fra EPJ (DIPS og Metavision). SiV vil da ikke ha noe eierskap eller ansvar knyttet til selve prosjektet. En ansatt på SiV måttet bli stilt til disposisjon for studenten.

2. SiV etablerer internt kvalitetsregister

Ny prosjektbeskrivelse måttet bli laget med tydelig formål som knytter dette til SiVs eget behov for intern kvalitetssikring. Prosjektleder/registeransvarlig må være en SiV-ansatt osv.

3. Klinikken etablerer en kvalitetsstudie

Studien ville måttet ha SiV-ansatt prosjekteier og prosjektleder.

Alle disse tre alternativene ville belastet ressurser på SiV, og som det i 2020 var umulig for sykehuset å stille med. Videre er disse kravene fra PVO i Vestfold klart forskjellige fra hvordan

tidligere masteroppgaver i CompICU-prosjektet har blitt utført. Etter dette ble det klart at en alternativ prosjektplan måtte bli utarbeidet.

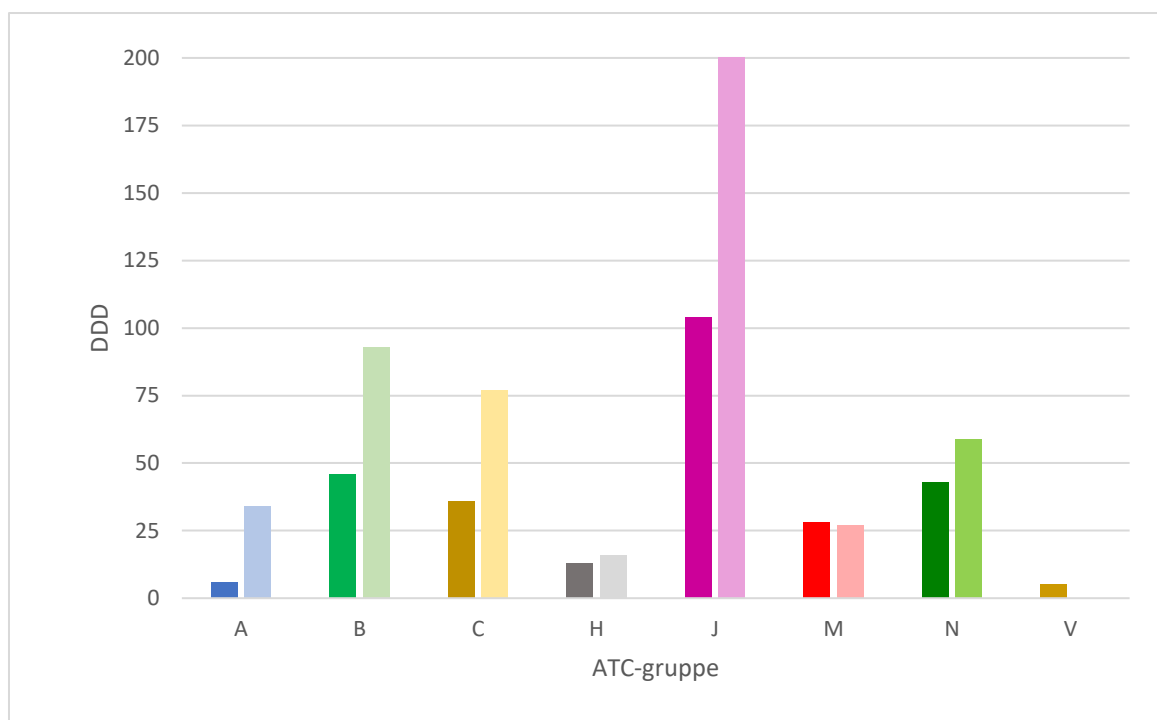
I det opprinnelige prosjektet ble det laget en protokoll som er lagt ved i appendiks XII. Denne er ikke videre revidert etter at det ble gått videre med en alternativ plan i september 2020, men den er vedlagt fordi mye tid gikk med til planlegging av prosjektet slik det var tenkt. Protokollen oppsummerer noe av dette arbeidet. Søknadskjemaer til NSD og REK er ikke vedlagt da de er skjembaserte og ikke tilfører ny informasjon. Protokollen gir et detaljert innblikk i hva som var den opprinnelige planen og arbeidet som ble lagt ned i starten av prosjektet.

6.2 Alternativ løsning: innkjøpsstatistikk over legemidler til nyfødte intensivavdelinger

Innkjøpsstatistikken for 2019 ble hentet inn i september 2020, der prisen i beregningene ble hentet i november/desember fra Farmapro, Sykehusapoteket Tønsberg. Innkjøpsstatistikken fra 2020 ble hentet inn i januar og pris ble hentet i februar 2021 fra Farmapro, Sykehusapoteket Tønsberg. En liste over hvilke legemidler som ble inkludert og ekskludert ligger vedlagt i appendiks XIII. Rådata fra sykehusstatistikken er vedlagt i appendiks XIV.

6.2.1 Sykehuset i Vestfold

Resultatene fra NICU ved SiV er presentert i mer detalj for å få kunnskap om hvilke legemidler som er hyppig i bruk ved et mindre sykehus og kunne sammenligne med tidligere data fra Rikshospitalet, OUS. I tillegg skulle disse dataene brukes som utgangspunktet for valg av legemidler til eksperimentelle analyser av forlikelighet, se figur 6.1. Figuren illustrerer antall DDD i hver ATC-gruppe. ATC-gruppene som ikke er nevnt i plottet hadde ingen DDD i 2019 og 2020. Det var brukt mest legemidler fra ATC-gruppe J (antiinfektiva), deretter kommer gruppe B (blod- og bloddannende organer, inkludert PN), C (hjerte og kretsløp) og N (nervesystemet). Alle økte fra 2019 til 2020. For ATC-gruppe B besto Numeta G13E for 40/46 DDD i 2019. For de andre ATC-gruppene er det flere produkter som bidrar til antall DDD, de mest kjøpte produktene er oppsummert i tabell 6.1.



Figur 6.1: Grafisk illustrasjon over antall DDD som ble kjøpt inn av NICU ved SiV, sortert etter ATC-gruppe og årstall. Mørkere fargenyanser representerer 2019 mens lysere fargenyanser representerer 2020.

Tabell 6.1: Oppsummering av de produktene med flest DDD kjøpt inn fra NICU ved sykehuset i Vestfold.

ATC-gr J	2019 (/104 DDD)	2020 (/207 DDD)	ATC gr C	2019 (/36 DDD)	2020 (/77 DDD)	ATC-gr N	2019 (/43 DDD)	2020 (/59 DDD)
Gentamicin	46	123	Adenosin	0	62	Fenobarbital	20	29
Cefotaksim	19	4	Flekainid	12	0	Fentanyl*	10	16
Ampicillin	17	4	Furix	9	0	Diazepam	10	5
Cefalotin	5	14	Adrenalin	8	8	Peyona	2	3
Benzylpenicillin	4	55	Prostivas	5	5	Midazolam	1	2
Cloxacillin	4	0	Pedea	1	0	Levetiracetam	0	3
Cefazolin	0	3	Dobutamin	1	1	Morfin	0	1

*beregnet fra antall enheter pga mangelfull informasjon om DDD

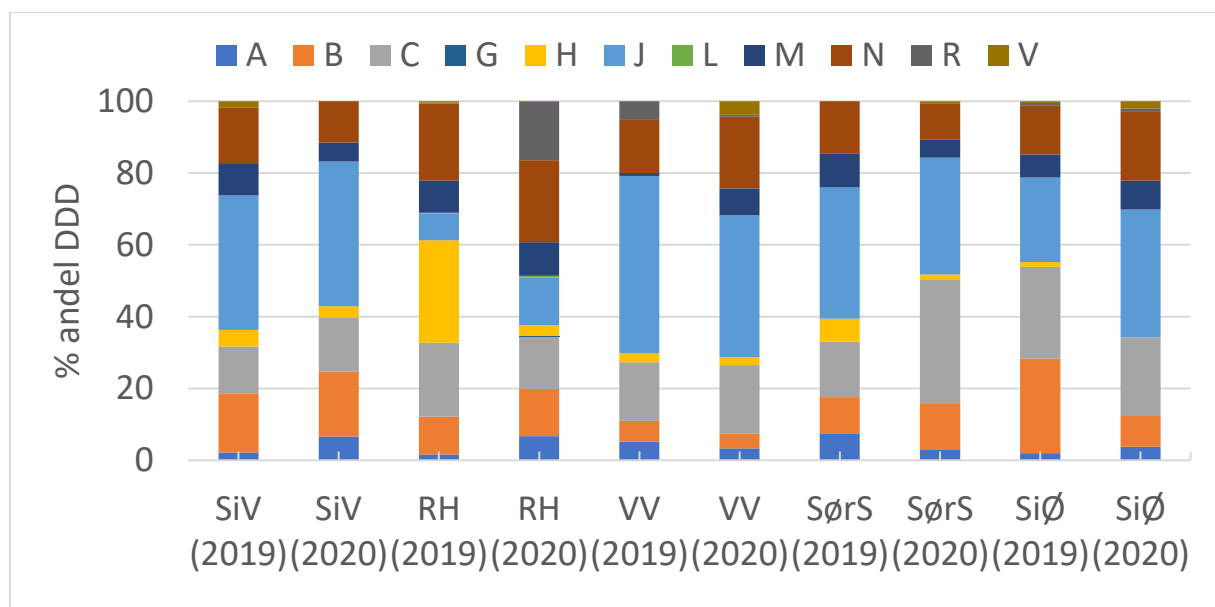
For ATC-gruppe J har totalt antall DDD doblet seg fra 2019 til 2020, og både bredspektret og smalspektret antibiotika er på listen over de mest kjøpte legemidlene (tabell 7.1). Det kan se ut som at benzylpenicillin i stor grad erstatter mye av bruken av ampicillin i 2020. I tillegg er det brukt mer enn dobbelt så mye gentamicin i 2020, men økningen er bare på 15% (fra 44 til 59%) fra 2019 til 2020 i forhold til totalt innkjøp av antiinfektiva (ATC-gruppe J). Flere cefalosporiner, var også på lista over de mest innkjøpte legemidlene, og øverst av disse ligger cefotaksim.

For ATC-gruppe C er det også en generell økning fra 2019 til 2020, der Adenosin står for mesteparten av økningen. For 2019 står Flekainid for det største innkjøpet. Det var færre forskjellige produkter i 2020 enn i 2019 for denne ATC-gruppen ved NICU. De andre legemidlene i topplisten ligger ca. på samme nivå begge år.

Det er relativt få antall DDD som er kjøpt inn for morfin. Men dersom man ser på antall enheter, så ble det kjøpt inn en pakke med 10 enheter med 1 mg/ml 1 mL ampuller i 2019 og to pakker med 10 enheter i 2020. I 2020 ble det i tillegg kjøpt inn to pakker med 10 enheter av 0,2 mg/mL 2 mL ampuller. Dersom morfin hadde blitt beregnet per antall enheter, ville det gitt 10 DDD i 2019 og 40 DDD i 2020. Fentanyl ser i tabellen ut til å være mer brukt, da denne er beregnet med hensyn på antall enheter fordi fentanyl ikke har noen tilgjengelig DDD.

6.2.2 Andre sykehus

For å sammenligne funn fra SiV med de andre sykehusene, ble totalt antall DDD beregnet per år ved NICU for hvert av sykehusene og %-andel av total DDD for ATC-grupper fremstilt grafisk for hvert av sykehusene, se figur 6.2. Her kan vi se at ATC-gruppe J (mellomblå farge) er en stor andel av innkjøpte legemidler for alle «lokale» sykehus, mens det er en mindre andel på Rikshospitalet. Det er i 2019 en stor andel i ATC-gruppe H (hormoner) for Rikshospitalet. Denne andelen består stort sett av glukokortikoider.



Figur 6.2: %-andel DDD kjøpt inn for NICU ved de utvalgte sykehusene i 2019 og 2020.

SiV=Sykehuset i Vestfold HF, RH=OUS, Rikshospitalet, VV=Vestre viken sykehus HF (Drammen), SørS=Sørlandet sykehus HF (Kristiansand) og SiØ=Sykehuset i Østfold HF.

6.2.3 Utvalgte legemidler i statistikken

Basert på funnene fra SiV ble det valgt legemidler fra ATC-gruppe J, C, N og B. Antiinfektiva ble identifisert som den viktigste ATC-gruppen ved alle de lokale sykehusene (Figur 6.2). Valget falt på to penicilliner, nemlig benzylpenicillin og ampicillin, og et cefalosporin, cefotaksim. Fra ATC-gruppe C ble flekainid valgt da denne var mye brukt på SiV i denne gruppen. Den er også relativt mye brukt ved Rikshospitalet. Fra ATC-gruppe N falt valget på morfin, selv om fentanyl lå høyere for SiV. Dette ble begrunnet med at det er stor mangel på dokumenterte data for morfin hydroklorid som brukes i Norge. Internasjonale studier er gjort med morfin sulfat. I tillegg ble det valgt å inkludere en TPN-blanding og det var naturlig å velge Numeta G13E for denne pasientpopulasjonen. Dessuten sto Numeta G13E for 40/46 DDD (dvs. 87%) for denne ATC-gruppen for 2019 ved SiV.

Antall DDD kjøpt inn av de utvalgte legemidlene fra 2019 og 2020 av NICU ved de utvalgte sykehusene er oppsummert i tabell 6.2.

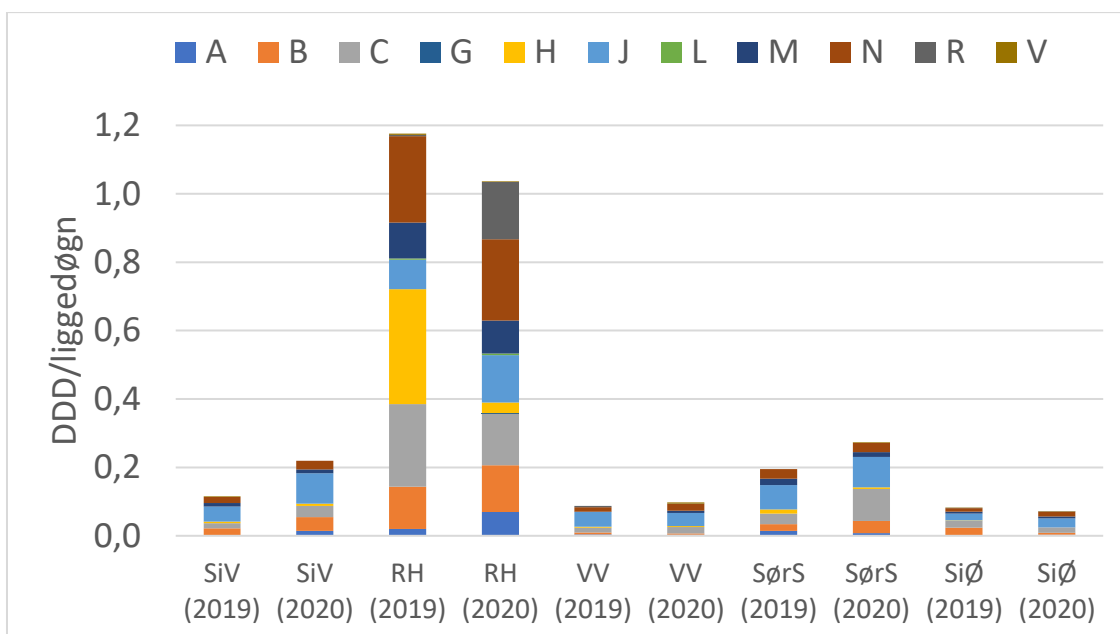
Tabell 6.2: Fremstilling av mengde kjøpt inn av de utvalgte legemidlene fra NICU ved de utvalgte sykehusene for (2019) og 2020

Legemiddel	Rikshospitalet	Sykehuset i Vestfold HF	Vestre viken HF	Sørlandet sykehus HF	Sykehuset i Østfold HF
Morfin (N)	(6/1563 DDD) 63/1502 DDD	(0/43 DDD) 1/59 DDD	(1/71 DDD) 0/107 DDD	(0/84 DDD) 1/65 DDD	(0/160 DDD) 0/92 DDD
Flecainid (C)	(15/1500 DDD) 19/960 DDD	(12/36 DDD) 0/77 DDD	(0/78 DDD) 0/102 DDD	(4/89 DDD) 0/225 DDD	(4/155 DDD) 0/105 DDD
Fluconazol (J)	(8/534 DDD) 10/876 DDD	(1/104 DDD) 0/207 DDD	(0/237 DDD) 0/211 DDD	(1/210 DDD) 1/213 DDD	(1/143 DDD) 1/170 DDD
Cefotaksim (J)	(87/534 DDD) 53/876 DDD	(19/104 DDD) 4/207 DDD	(9/237 DDD) 7/211 DDD	(10/210 DDD) 2/213 DDD	(9/143 DDD) 12/170 DDD
Ampicillin (J)	(111/534 DDD) 244/876 DDD	(17/104 DDD) 4/207 DDD	(53/237 DDD) 94/211 DDD	(4/210 DDD) 1/213 DDD	(70/143 DDD) 76/170 DDD
Benzylpenicillin (J)	(4/534 DDD) 0/876 DDD	(4/104 DDD) 55/207 DDD	(3/237 DDD) 0/211 DDD	(88/210 DDD) 80/213 DDD	(1/143 DDD) 0/170 DDD
Numeta G13E (B) TPN	0/765 DDD 7/861 DDD	40/46 DDD 50/93 DDD	0/28 DDD 4/22 DDD	0/59 DDD 52/85 DDD	0/160 DDD 0/41 DDD

Som det kommer frem i tabellen er det stort sett lite morfin som kjøpes inn, men som nevnt tidligere kan det komme av høy DDD i forhold til bruken hos barn, da antall enheter ikke er 0 (se 6.2.1 Sykehuset i Vestfold). Videre kan det se ut som at avdelingene bruker enten benzylpenicillin eller ampicillin; Sykehuset i Østfold HF, Vestre viken sykehus HF og Rikshospitalet, OUS brukes ampicillin, mens Sørlandet sykehus HF bruker benzylpenicillin. Sykehuset i Vestfold ser ut til, som nevnt tidligere, å ha endret fra bruk av ampicillin i 2019 til

benzylpenicillin i 2020 (i tillegg til å øke den totale mengden antiinfektiva). Flekainid ble brukt i større grad i 2019 enn 2020, men ser ut til å fortsatt bli brukt i 2020 på Rikshospitalet. Mengden Numeta G13E som blir brukt varierer i stor grad. Det er ikke uvanlig at NICU gir PN som enkeltkomponenter i stedet for å bruke en standard 3-kammerpose. Sørlandet sykehus HF ser ut til å ha startet å bruke Numeta G13E i 2020, men brukte ingenting i 2019. Vestre viken sykehus HF har også brukt noe Numeta G13E i 2020, selv om antallet er beskjedent. Når det gjelder ATC-gruppe B generelt, som består en betydelig del av parenterale ernæringer. Det er valgt å kun se på Numeta G13E her, da det er den som brukes videre i den eksperimentelle delen. Den totale mengden DDD i ATC-gruppe B gir et inntrykk av mengden PN.

For å gå dypere inn i tallmaterialet ble antall DDD/liggedøgn sammen med fordelingen i ATC-gruppene representert i figur 7.3. Figuren illustrerer hvordan alle de «lokale» sykehusene økte andelen DDD kjøpt inn av legemidler i forhold til antall pasienter fra 2019 til 2020, mens Rikshospitalet reduserte antallet. Antall liggedøgn er for alle sykehusene på samme nivå for begge årene, men mengden legemidler (i DDD) er altså mer per pasient for alle sykehusene og motsatt utvikling for Rikshospitalet. Sykehuset i Vestfold og Sørlandet sykehus er de sykehusene som har økt mest. Mens Sykehuset i Østfold nesten ikke har økt fra 2019 til 2020.



Figur 6.3: Fremstilling av antall DDD/liggedøgn for NICU ved utvalgte sykehus, presentert med fordelingen i ATC-grupper. SiV=Sykehuset i Vestfold HF, RH=OUS, Rikshospitalet, VV=Vestre viken sykehus HF (Drammen), SørS=Sørlandet sykehus HF (Kristiansand) og SiØ=Sykehuset i Østfold HF.

6.2.4 Utregning av blandingsforhold

Det ble bestemt at alle kombinasjoner som skulle undersøkes videre i eksperimentell del skulle inneholde morfin 0,2 mg/mL. Legemidlene som skulle kombineres var: ampicillin 100 mg/mL, benzylpenicillin 100 mg/mL, cefotaksim 10mg/mL og 40 mg/mL, flekainid 2 mg/mL, flukonazol 2 mg/mL og Numeta G13E (PN) vekst. Utregning av blandingsforhold som ble funnet for de utvalgte legemidlene er oppsummert vedlagt appendiks XV. Blandingsforholdene som ble valgt er oppsummert under:

- Morfin:ampicillin: 2+1, 1+1 og 1+67
- Morfin:benzylpenicillin: 100+1, 1+1, 1+10 og 1+50
- Morfin:cefotaksim: 2+1 (40mg/mL), 1+1 (10mg/mL) og 1+30 (10mg/mL)
- Morfin:flekainid: 5+1, 1+1 og 1+53
- Morfin:flukonazol: 1+1, 1+13 og 1+50
- Morfin:cefotaksim:Numeta G13E: 2+1+20, 1+1+1, 1+9+1 og 1+30+20.

7. Resultater: Eksperimentell del

7.1 Analyse av potensiell utfelling

Analyser for partikkelutfelling gjort på legemiddel-legemiddel kombinasjonene og kombinasjonene med Numeta(aq) ble utført umiddelbart (innen 1 time) og 4 timer (innen 5 timer) etter at legemidlene ble blandet. Testene ble utført i følgende rekkefølge lysblokkade (Accusizer), turbidimeter og pH. 40 mL prøve ble tilberedt, med unntak av lysblokkade (Accusizer) forsøkene som ble gjentatt; her ble det laget 22 mL prøver. Begge resultatene er derfor presentert i resultattabellene.

Alle blandingsforholdene (unntatt morfin + cefotaksim) som skulle testes umiddelbart, ble gjort én dag, mens de som skulle testes etter 4 timer ble gjort en annen dag (sammen med Tynndallprøvene). Morfin:cefotaksim kombinasjonene ble fordelt med ett blandingsforhold per dag. Dette fordi det var første kombinasjon som ble testet og det var slik forsøkene var gjort tidligere. Endringen ble gjort da det førte til unødvendig mange kontroller, som var uheldig da alle kombinasjoner inneholdt morfin (narkotikum). Numeta G13E(aq) ble klargjort samme dag som forsøkene skulle utføres.

Noen av prøvene ble gjentatt grunnet usikkerhet rundt resultatene, mulige feilkilder eller andre forhold som gjorde det ønskelig å skaffe mer data (for eksempel stort standardavvik). Analysene som ble gjentatt var:

- Morfin:cefotaksim (2+1) 4 timer
- Morfin:flekainid (1+1) 4 timer
- Morfin:benzylpenicillin (1+50) 4 timer

I tillegg ble følgende blandingsforhold lagt til da det var ønske om å studere kombinasjonen nærmere:

- Morfin:benzylpenicillin (1+10)

Målingene som ble gjort på Accusizer måtte gjentas da instrumentet var stilt inn til å ta «*extinction rate*» istedenfor «*summation rate*», noe som har betydning for nedre størrelsesgrense som måles. «*Extinction rate*» brukes for dråpestørrelse og bestemmer størrelser over 1,8 µm, mens «*summation rate*» kan brukes for partikler og bestemmer størrelse fra 0,5 µm. Alle de nye målingene måtte analyseres med Accusizer på nytt med mindre volum (22 mL) da det ikke var nødvendig med 40 mL når det kun var denne ene analysen som skulle gjennomføres. Alle disse målingene ble utført samme dag. Rådata fra resultatene for undersøkelse av utfelling er vedlagt i appendiks XVI.

7.1.1 Partikkel telling ved lysblokkade (Accusizer)

For å sikre at ikke bakgrunnsstøyen skulle påvirke resultatene, ble det utført stikkprøver av alle nyåpnede sentrifugerør-poser ettersom det var erfart tidligere at partikkelinnholdet kan variere. Stikkprøvene ble ikke nødvendigvis utført samme dag som forsøkene, men gjort i forkant som en del av forberedelsene. Dersom stikkprøven inneholdt mer enn 100 partikler/mL $\geq 0,5\mu\text{m}$ ble posen kassert for bruk i disse forsøkene. Dette var tilfellet for 6 av 21 poser. Av de 6 var det bare 3 hvor det ble identifisert partikler større enn $10\mu\text{m}$, og antallet var under kravet til Ph.Eur.

Morfin:ampicillin

Blandingsforholdet der morfin og ampicillin var tilsatt i like volum (1+1) hadde et høyt totalt partikkelantall mellom 0,5 og $5\mu\text{m}$, se tabell 7.1. Her var også 4 timersprøven mye høyere enn umiddelbarprøven. Trenden for de andre blandingsforholdene (2+1 og 1+67) var at 4 timersprøven hadde lavere partikkelantall. Forholdet 1+67 hadde noe store partikler $\geq 10\mu\text{m}$, som er også kan sees i ampicillin kontrollen. Alle blandingsforholdene hadde lavere partikkelantall enn kravet i Ph.Eur. noe som kan tyde på at blandingen er forlikelig – men dannelse av mange subvisuelle partikler kan indikere enn begynnende utfelling og at det bør kombineres med forsiktighet.

Tabell 7.1: Resultater fra partikkel telling med lysblokkade for morfin:ampicillin 2+1, 1+1 og 1+67 (n=3) og kontroller (n=1)

Gj.snitt. \pm SD (partikler/mL)					
Morfin: Ampicillin					
Prøve	Måling	$\geq 0,5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	$\geq 10\mu\text{m}$	$\geq 25\mu\text{m}$
2+1	Umiddelbar	179 \pm 130	2 \pm 1	1 \pm 0	0 \pm 0
	4 timer	56 \pm 343	2 \pm 1	1 \pm 0	0 \pm 0
1+1	Umiddelbar	1700 \pm 2691	2 \pm 0	1 \pm 0	0 \pm 0
	4 timer	14887 \pm 23871	3 \pm 4	1 \pm 1	0 \pm 0
1+67	Umiddelbar	353 \pm 451	5 \pm 6	2 \pm 2	0 \pm 0
	4 timer	159 \pm 68	2 \pm 1	2 \pm 0	1 \pm 0
Morfin	Umiddelbar	32	1	1	0
	4 timer	194	1	0	0
Ampicillin	Umiddelbar	378	2	2	0
	4 timer	279	4	2	1
MilliQ	Umiddelbar	31	1	1	0
	4 timer	158	0	0	0

Morfin: Benzylpenicillin

Morfin og benzylpenicillin kombinasjoner hadde varierende totalt partikkelantall, med forholdene på 1+10 og 1+50 med et spesielt stort antall partikler etter 4 timer, se tabell 7.2. Kontrollen med benzylpenicillin ser også ut til å øke betraktelig etter 4 timer. 1+50 ble gjentatt grunnet stort standardavvik på 4 timers-prøven, men selv om variasjonen ble noe redusert var det høyt totalantall partikler også andre gangen.

Blandingsforholdet 1 + 10 og gjentakelsen av 1 + 50 (4 timer) derfor tilberedt i et mindre volum. Det var allikevel flere større partikler (>10 µm). Det nye blandingsforholdet 1 + 10 hadde samme tendens med flere store partikler og relativt mange partikler totalt. Blandingsforholdet 1+10 ble vurdert til å ikke være innenfor Ph.Eur kravet (≥ 3 partikler ≥ 25 µm), mens alle de nye prøvene er høyere enn tidligere analyser. Det bør også bemerkes at kontrollen for MilliQ-vann etter 4 timer hadde et unormalt høyt partikkelantall for de første målingene og er ytterligere økt når analyser ble gjentatt igjen. For de gjentatte målingene hadde morfin også et unormalt høyt partikkelantall etter 4 timer.

Tabell 7.2 Resultater fra partikkeltelling med lysblokkade for morfin:benzylpenicillin, 100+1, 1+1, 1+10, 1+50 (n=3) Og kontroller (n=1)

Gj.snitt. ± SD (partikler/mL)					
Morfin: Benzylpenicillin					
Prøve	Måling	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm
100+1	Umiddelbar	114 ± 10	2 ± 1	1 ± 0	0 ± 0
	4 timer	55 ± 9	2 ± 1	1 ± 1	0 ± 0
1+1	Umiddelbar	459 ± 98	8 ± 3	1 ± 1	0 ± 0
	4 timer	734 ± 176	4 ± 2	1 ± 1	0 ± 0
1+10 (2)	Umiddelbar	2510 ± 1235	24 ± 16	13 ± 7	6 ± 3
	4 timer	4116 ± 2152	56 ± 36	13 ± 6	1 ± 1
1+50	Umiddelbar	219 ± 118	6 ± 3	2 ± 1	1 ± 0
	4 timer (1)	6016 ± 5992	4 ± 2	1 ± 0	0 ± 0
	4 timer (2)	4919 ± 1286	28 ± 11	10 ± 5	3 ± 2
Morfin	Umiddelbar (1)	115	1	0	0
	Umiddelbar (2)	39	0	0	0
	4 timer (1)	45	1	0	0
	4 timer (2)	8224	74	14	0
Benzylpenicillin	Umiddelbar (1)	170	2	1	0
	Umiddelbar (2)	632	22	20	10
	4 timer (1)	35490	6	3	1
	4 timer (2)	899	9	5	1
MilliQ	Umiddelbar (1)	97	4	2	0
	Umiddelbar (2)	27	1	0	0
	4 timer (1)	384	1	0	0
	4 timer (2)	1394	9	2	0

(1) Er fra første «runde» med analyser, (2) er fra andre «runde» med analyser

Morfin:cefotaksim

Alle blandingsforholdene med morfin og cefotaksim hadde lavt totalt antall partikler, og blandingen avviker lite fra kontrollene – se tabell 7.3. Noen av blandingsforholdene har også lavere totalt antall partikler enn hva de respektive kontrollene har.

Morfin og cefotaksim i blandingsforholdet 2 + 1 (4 timer) ble gjentatt fordi en parallell var relativt mye høyere enn resten (781, 23 og 116 #/ml $\geq 0,5 \mu\text{m}$ – gjennomsnitt vist i tabell 7.3). Selv om standardavviket ikke var noe særlig høyere enn de andre blandingsforholdene (med unntak av 1+1 (umiddelbar) som var usedvanlig lav) skilte den ene prøven seg nok ut, til at det ble besluttet å gjenta forsøket for denne prøven. Både resultatene fra første gang og gjentakelsen er presentert i tabellen for sammenligning. Resultatene for både de opprinnelige prøvene og de gjentatte prøvene hadde et lavt partikkelantall og var godt innenfor grensen satt i Ph.Eur.. kontrollene for de gjentatte prøvene er alle høyere enn de var i første runde med analyser.

Tabell 7.3: Resultater fra partikeltelling med lysblokkade for morfin:cefotaksim; 2+1, 1+1, 1+30 (n=3) og kontroller (n=1)

Gj. snitt \pm SD (partikler/mL)					
Morfin: Cefotaksim					
Prøve	Måling	$\geq 0,5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$	$\geq 10 \mu\text{m}$	$\geq 25 \mu\text{m}$
2+1	Umiddelbar	42 \pm 36	1 \pm 2	1 \pm 1	0 \pm 0
	4 timer (1)	59 \pm 50*	2 \pm 2	1 \pm 1	0 \pm 0
	4 timer (2)	81 \pm 1	2 \pm 1	1 \pm 0	0 \pm 0
1+1	Umiddelbar	21 \pm 4	1 \pm 1	1 \pm 0	0 \pm 0
	4 timer	41 \pm 30	2 \pm 2	1 \pm 1	0 \pm 0
1+30	Umiddelbar	110 \pm 28	4 \pm 1	2 \pm 1	0 \pm 0
	4 timer	85 \pm 61	2 \pm 1	1 \pm 1	0 \pm 0
Morfin	Umiddelbar	72	1	0	0
	4 timer (1)	31	1	0	0
	4 timer (2)	8224	74	14	0
Cefotaksim 10mg/ml	Umiddelbar	47	1	0	0
	4 timer	64	7	2	0
Cefotaksim 40mg/ml	Umiddelbar	23	1	1	0
	4 timer (1)	14	0	0	0
	4 timer (2)	2807	24	6	1
MilliQ	Umiddelbar	56	2	1	0
	4 timer (1)	49	0	0	0
	4 timer (2)	1394	9	2	0

(1) Er fra første «runde» med analyser, (2) er fra andre «runde» med analyser

*Enkeltmålinger: 781, 23, 116 partikler/mL

Morfin:flekainid

Prøvene med morfin og flekainid hadde et høyere totalt antall partikler etter 4 timer for alle blandinger med like mye eller mer morfin, se tabell 7.4. Prøven med blandingsforholdet 1+1 (4 timer) ble gjentatt på grunn av stort standard avvik. Gjentakelsen ser ut til å ha et resultat med samme tendens som resten av blandingsforholdene – men begge forsøkene ble inkludert i tabellen grunnet forskjeller som nevnt tidligere som kan gjøre at det ikke er sammenlignbart. For blandingsforholdet med mer flekainid (1 + 53) reduseres totalantallet partikler etter 4 timer. Alle blandingsforholdene hadde høyere antall partikler enn kontrollene. Som bemerket tidligere er også MilliQ-vann og morfin (4 timer) usedvanlig høyt i forhold til tidligere analyser etter det gjentatte forsøket.

Tabell 7.4 Resultater fra partikkeltelling med lysblokk for morfin:flekainid 5+1, 1+1, 1+53 (n=3) og kontroller (n=1)

Gj.snitt. ± SD (partikler/mL)					
Morfin: Flekainid					
Prøve	Måling	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm
5+1	Umiddelbar	179 ± 17	2 ± 7	1 ± 0	0 ± 0
	4 timer	500 ± 381	7 ± 7	2 ± 2	0 ± 0
1+1	Umiddelbar	232 ± 55	5 ± 2	1 ± 1	0 ± 0
	4 timer (1)	1055 ± 1758	6 ± 8	1 ± 1	0 ± 0
	4 timer (2)	617 ± 274	8 ± 3	1 ± 1	0 ± 0
1+53	Umiddelbar	336 ± 100	6 ± 3	1 ± 1	0 ± 0
	4 timer	106 ± 69	2 ± 1	1 ± 0	0 ± 0
Morfin	Umiddelbar	21	0	0	0
	4 timer (1)	23	0	0	0
	4 timer (2)	8224	74	14	0
Flekainid	Umiddelbar	23	1	0	0
	4 timer (1)	25	0	0	0
	4 timer (2)	178	2	1	0
MilliQ	Umiddelbar	36	1	0	0
	4 timer (1)	26	1	0	0
	4 timer (2)	1394	9	2	0

(1) Er fra første «runde» med analyser, (2) er fra andre «runde» med analyser

Morfin:flukonazol

Alle blandingsforholdene mellom morfin og flukonazol og kontrollene hadde lave partikkelantall, se tabell 7.5.

Tabell 7.5: Resultater fra partikkelteiling med lysblokkade for morfin:flukonazol 1+1, 1+13, 1+50 (n=3) og kontrollen (n=1)
Gj.snitt. ± SD (partikler/mL)

Morfin: Flukonazol					
Prøve	Måling	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm
1+1	Umiddelbar	296 ± 14	6 ± 3	2 ± 2	1 ± 1
	4 timer	120 ± 11	2 ± 1	1 ± 0	0 ± 0
1+13	Umiddelbar	173 ± 13	4 ± 0	1 ± 0	0 ± 0
	4 timer	75 ± 29	2 ± 1	1 ± 1	1 ± 1
1+50	Umiddelbar	224 ± 66	3 ± 0	1 ± 0	0 ± 0
	4 timer	122 ± 25	3 ± 2	2 ± 2	1 ± 1
Morfin	Umiddelbar	117	2	1	0
	4 timer	106	1	0	0
Flukonazol	Umiddelbar	169	3	1	3
	4 timer	79	1	0	0
MilliQ	Umiddelbar	210	7	2	0
	4 timer	127	2	1	0

Morfin:cefotaksim:Numeta G13E

Resultatene fra morfin:cefotaksim:Numeta G13E er oppsummert i tabell 7.6. Alle prøvene ble tilberedt i et lavere prøvevolum, da denne kombinasjonen ble inkludert i «2. runde», men prøvevolumet som ble analysert av instrumentet var det samme. Alle målingene hadde høyere totalt partikkelantall for prøvene som ble målt etter 4 timer. Spesielt morfin kontrollen er høyere enn det typisk har vært tidligere. Resultater for cefotaksim 10 mg/ml kontrollen ble ved en feiltagelse ikke lagret under forsøket, og det var dermed ikke mulig å se hva størrelsen på partiklene var, da dette tilhørte etterarbeidet.

En del av prøvene hadde et veldig stort standard avvik, spesielt blandingsforholdet 1+1+1 (4 timer) og 1+9+1 (4 timer) burde vært gjentatt. Dette var det ikke tid til, da de siste målingene ble gjort ganske nær levering grunnet uforutsette hendelser. Selv om en del av 4 timers-prøvene har et relativt større antall partikler ≥ 0,5 µm så var det lite til ingen partikler i de størrelsene Ph. Eur. har satt som grenseverdier.

Tabell 7.6: Resultater fra partikkel telling med lysblokkade for morfin:cefotaksim:Numeta G13E 2+1+20, 1+1+1, 1+9+1, 1+30+20 (n=3) og kontroller (n=1)

Gj.snitt ± SD (partikler/mL)					
Morfin: Flukonazol					
Prøve	Måling	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm
2+1+20	Umiddelbar	362 ± 87	10 ± 5	3 ± 1	1 ± 1
	4 timer	719 ± 282	4 ± 1	2 ± 0	0 ± 0
1+1+1	Umiddelbar	278 ± 302	2 ± 1	0 ± 0	0 ± 0
	4 timer	2192 ± 1528	4 ± 2	2 ± 1	0 ± 0
1+9+1	Umiddelbar	550 ± 42	9 ± 4	3 ± 2	0 ± 0
	4 timer	2894 ± 2303	12 ± 8	3 ± 1	0 ± 0
1+30+20	Umiddelbar	228 ± 71	4 ± 3	1 ± 1	0 ± 0
	4 timer	1008 ± 904	4 ± 1	2 ± 0	0 ± 0
Morfin	Umiddelbar	39	0	0	0
	4 timer	8224	74	14	0
Cefotaksim 40 mg/ml	Umiddelbar	311	3	1	0
	4 timer	2807	24	6	1
Cefotaksim 10 mg/ml	Umiddelbar*	-	-	-	-
	4 timer	375	2	1	0
Numeta G13E(aq)	Umiddelbar	78	1	0	0
	4 timer	1980	14	3	1
MilliQ	Umiddelbar	27	1	0	0
	4 timer	1394	9	2	0

*Analyseresultatet ble ikke lagret og dermed ikke videre prosessert.

7.1.2 Turbiditet

Tabell 7.6 oppsummerer resultatene fra turbiditetsmålingene. For de forholdene som ble gjentatt er det inkludert både første måling og andre måling i tabellen. Det var partikkel telling med lysblokkade (Accusizer) som førte til at målingene ble gjentatt, det er derfor ikke noen umiddelbar grunn til å forkaste resultatene til de første målingene. Derfor ble det besluttet å gjøre som for Accusizer resultatene og presentere begge i tabellen indikert med (1) og (2). Turbidimetri målingene som ble gjentatt ble utført på 40 mL som tidligere, da det her ikke var noen innstillinger som ble feil. Målingene på turbidimeteret ble gjort etter partikkeltelling, og det ble notert ned umiddelbart, da det ikke var mulig å lagre resultatene på turbidimeteret. Alle resultatene fra turbiditetsmålingene er samlet i tabell 7.6 og kommentert under.

Prøve	Turbidimetri gj.snitt ± SD (FNU)	
	Morfin + ampicillin	
	Umiddelbar	4 timer
2+1	0,27 ± 0,02	0,21 ± 0,02
1+1	0,36 ± 0,02	0,43 ± 0,23
1+67	0,40 ± 0,12	0,44 ± 0,12
Morfin	0,20	0,12
Ampicillin	0,51	0,55
MilliQ	0,16	0,16

Tabell 7.6 Gjennomsnitt av resultatene fra turbiditetsmålingene utført for morfin i kombinasjon med utvalgte legemidler i bestemte blandingsforhold (n=3) og kontroller (n=1). Det ble laget separate prøver for umiddelbar og 4 timers-prøvene.

Morfin + benzylpenicillin		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
100+1	0,15 ± 0,01	0,16 ± 0,02
1+1	0,20 ± 0,02	0,29 ± 0,05
1+10*	0,39 ± 1,00	0,54 ± 0,02
1+50	0,21 ± 0,04	0,56 ± 0,20 (1) 0,69 ± 0,18(2)
Morfin	0,21 (1) 0,17(2)	0,12 (1) 0,17(2)
Benzylpenicillin	0,27	1,60 (1) 0,57(2)
MilliQ	0,13	0,13 (1) 0,16(2)

Morfin + cefotaksim		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1	0,18 ± 0,04	0,20 ± 0,04 (1) 0,20 ± 0,02(2)
1+1	0,25 ± 0,15	0,17 ± 0,05
1+30	0,18 ± 0,07	0,25 ± 0,05
Morfin	0,22	0,28 (1) 0,17(2)
Cefotaksim 10mg/ml	0,18	0,21
Cefotaksim 40mg/ml	0,21	0,29 (1) 0,18 (2)
MilliQ	0,15	0,18 (1) 0,16 (2)

Morfin + flekainid		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
5+1	0,12 ± 0,00	0,13 ± 0,03
1+1	0,15 ± 0,04	0,19 ± 0,04 (1) 0,14 ± 0,02 (2)
1+53	0,13 ± 0,03	0,14 ± 0,01
Morfin	0,15	0,16 (1) 0,17(2)
Flekainid	0,13	0,15 (1) 0,16 (2)
MilliQ	0,13	0,15 (1) 0,16(2)

Morfin + flukonazol		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
1+1	0,19 ± 0,07	0,13 ± 0,02
1+13	0,13 ± 0,03	0,15 ± 0,03
1+50	0,15 ± 0,01	0,14 ± 0,01
Morfin	0,16	0,15
Flukonazol	0,15	0,13
MilliQ	0,14	0,15

*Utført samtidig med kontroll (2)

Morfin:ampicillin

Turbidimetrimålingene hadde en økende trend med økende mengde ampicillin. Forholdet 1+67 nærmer seg samme verdi som på ampicillin kontrollen. Forholdet 2+1 er den eneste av blandingsforholdene som var mindre «uklar» etter 4 timer enn for umiddelbarprøven. Parallellene hadde lavt standard avvik, med unntak av forholdet 1+1 etter 4 timer

Morfin:benzylpenicillin

For morfin:benzylpenicillin hadde 4-timersprøvene en tendens til høyere resultat enn umiddelbarprøvene. Denne trenden økte med økende konsentrasjon av benzylpenicillin. Samme trend kan sees i benzylpenicillin kontrollen. Forholdet som ble gjentatt (1+50 (4-timer)) målte høyere turbiditet, mens kontrollen hadde lavere. Det nye forholdet (1+10) hadde samme tendens med høyere antall partikler for 4 timers-prøven – i tillegg til at partikkelantallet var høyere i forhold til mengden benzylpenicillin sammenlignet med de første målingene. Sammenliknet med kontroller er forskjellen $>0,2-0,3$ FNU for disse blandingsforholdene noe som kan tyde på uforlikelige blandinger.

Morfin:cefotaksim

Morfin:cefotaksim hadde ingen tydelig økning i FNU i forhold til kontrollene. Det var også lite variasjon mellom parallellene. Forholdet 1+1 som ble målt umiddelbart hadde mest variasjon, men denne er også innenfor med mindre enn 0,2 endret turbiditet sammenlignet med kontrollene. Forholdet 2+1 (4 timer) ble gjentatt, og gav liknende resultater som de første resultatene.

Morfin:flekainid

Alle målingene for morfin og flekainid kombinasjoner og kontrollene hadde et lavt FNU resultat. Det er heller ingen nevneverdige forskjeller mellom blandingsforholdene og kontrollene. Blandingsforholdet 1+1 (4 timer) ble gjentatt – og resultatet av de gjentatte forsøkene gav liknende resultat som første runde.

Morfin:flukonazol

Kombinasjonene med morfin og flukonazol har lave FNU verdier på omtrent samme nivå som kontrollene.

Morfin:cefotaksim:Numeta G13E

Kombinasjonene med morfin, cefotaksim og Numeta(aq) hadde lave FNU-målinger, se tabell 7.7. Det var heller ingen store forskjeller mellom kombinasjoner og kontroller. Forholdet 2+1+20 (4 timer) er den som skiller seg mest ut med høyest FNU av både de ulike blandingsforholdene og kontrollene. Det er også dette blandingsforholdet som har størst variasjon mellom umiddelbarprøvene og 4 timersprøvene for målinger gjort med morfin, cefotaksim og Numeta(aq), men alle resultatene er godt innenfor en endring på > 0,2 FNU.

Tabell 7.7: Resultater fra turbidimetrimålinger for morfin:cefotaksim:Numeta 2+1+1, 1+1+1, 1+9+1, 1+30+20 (n=3) og kontroller (n=1)

Turbidimetri		
Gj.snitt ± SD (FNU)		
Morfin:Cefotaksim:Numeta(aq)		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1+20	0,16 ± 0,01	0,21 ± 0,07
1+1+1	0,18 ± 0,03	0,15 ± 0,02
1+9+1	0,16 ± 0,01	0,19 ± 0,03
1+30+20	0,15 ± 0,02	0,18 ± 0,03
Morfin	0,17	0,12
Cefotaksim 10mg/ml	0,17	0,15
Cefotaksim 40mg/ml	0,18	0,16
Numeta	0,13	0,17
MilliQ	0,13	0,16

7.1.3 pH

Målingene ble utført med 3 ulike elektroder grunnet bytte av elektrode for et av de to brukte pH-metere underveis i prosjektet. Det aktuelle pH-meteret ble som tidligere spesifisert kalibrert før hver labdag. Gjennomsnittet fra alle målingene er presentert i tabell 7.8. observasjoner er notert under.

Sammenlignet man pH for morfin kontrollene gjennom hele forsøksserien ser man at pH varierer i området 4.26 og 5.91. Det er derfor viktig å relatere den pH-verdi som er målt for kontrollen på den aktuelle dagen spesifikke blandinger er undersøkt.

For morfin: ampicillin hadde de ulike blandingsforholdene pH fra 8,7 til 9,4 – økende pH med økende mengde ampicillin, se tabell 7.8. Kontrollene for ampicillin hadde pH på 9,00 og 9,38, mens morfin hadde pH på hhv. 5,28 og 5,91. pH for blandingene lå altså nærmest ampicillin sin pH. pH målingene var lavere for 4 timers prøvene enn umiddelbarprøvene, med unntak av MilliQ-vann og morfin kontrollene.

Tabell 7.8: viser gjennomsnittet for 3 paralleller mer pH målinger fra ulike blandingsforhold med utvalgte legemidler (N=3 i tillegg til de respektive kontrollene (n=1).

pH Gj.snitt ± SD		
Morfin:Ampicillin		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1	8,97 ± 0,03	8,69 ± 0,02
1+1	9,07 ± 0,02	8,80 ± 0,01
1+67	9,38 ± 0,02	9,13 ± 0,23
Morfin	5,28	5,91
Ampicillin	9,34	9,00
MilliQ	7,89	8,70
Morfin: Benzylpenicillin		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
100+1	4,79 ± 0,06	4,92 ± 0,10
1+1	5,75 ± 0,02	5,60 ± 0,04
1+10	5,88 ± 0,01	5,87 ± 0,01
1+50	5,81 ± 0,01	5,88 ± 0,01(1) 5,87 ± 0,02(2)
Morfin	4,43	4,29(1) 4,73 (2)
Benzylpenicillin	5,95	5,84 (1) 5,91 (2)
MilliQ	5,49	5,85(1) 6,48 (2)
Morfin: Cefotaksim		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1	4,88 ± 0,33	4,90 ± 0,20 (1) 5,03 ± 0,03 (2)
1+1	5,13 ± 0,02	5,06 ± 0,03
1+30	5,17 ± 0,06	5,01 ± 0,04
Morfin	4,60	4,84(1) 4,73 (2)
Cefotaksim 10mg/mL	5,14	5,05
Cefotaksim 40mg/mL	5,25	4,8 (1) 5,03 (2)
MilliQ	6,23	6,48 (1) 6,48 (2)
Morfin:Flekainid		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
5+1	5,47 ± 0,08	5,56 ± 0,03
1+1	5,48 ± 0,07	5,51 ± 0,04 (1) 5,73 ± 0,02 (2)
1+53	5,56 ± 0,01	5,46 ± 0,02
Morfin	4,27	4,35(1) 4,73 (2)
Flekainid	5,43	5,6(1) 5,69 (2)
MilliQ	6,83	5,8(1) 6,48(2)

Morfin:Flukonazol		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
1+1	5,21 ± 0,02	4,70 ± 0,03
1+13	5,95 ± 0,09	5,43 ± 0,10
1+50	6,00 ± 0,04	5,51 ± 0,04
Morfin	4,86	4,26
Flukonazol	5,80	5,47
MilliQ	6,55	5,34

pH-målinger for blandinger av morfin og benzylpenicillin var ganske jevne, med unntak av forholdet 100+1 og morfin kontrollen, for både de ulike blandingsforholdene og kontrollene. pH for benzylpenicillin kontrollene var 5,95 og 5,82, men morfin kontrollene ble målt til 4,43 og 4,29. I blandingsforholdet der det er like mye av både benzylpenicillin og morfin var pH nærmere benzylpenicillin kontrollen. Også de gjentatte prøvene viste samme trend som ved første måling.

pH for cefotaksim lå mellom 4,80 og 5,25. Morfin-cefotaksim-blandinger ser ut til å ha en høyere pH i blandingsforhold med høyere cefotaksim konsentrasjon, disse reduseres litt etter 4 timer.

pH for flekainid kontrollene er målt til 5,43 og 5,60. Det er liten variasjon mellom de ulike kombinasjonene av flekainid og morfin. pH ligger rundt pH for flekainid kontrollene for alle blandingsforholdene. Det er muligens en svak økning av pH, med økende mengde flekainid – men denne forskjellen er svært liten og kan ha vært en tilfeldighet.

pH for flukonazol kontrollen er 5,80 og 5,47. Kombinasjonene med morfin og flukonazol har en svakt økende pH med økende mengde flukonazol i blandingen. I kombinasjoner der det er mest flukonazol øker pH til i overkant av pH til flukonazol kontrollen. pH ser også ut til å reduseres ved 4 timers prøvene, men som nevnt er 4 timersprøvene fra en annen dag.

Morfin:cefotaksim:Numeta(aq)

I trekomponentkombinasjonen morfin, cefotaksim og Numeta(aq) har de ulike blandingsforholdene en tendens til høyere pH enn legemiddelkontrollene og ligger nær pH for Numeta(aq), se tabell 7.9. Det er også lite variasjon mellom parallellene.

pH Gj.snitt ± SD		
Morfin:Cefotaksim:Numeta(aq)		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1+20	5,81 ± 0,03	5,77 ± 0,01
1+1+1	5,84 ± 0,01	5,86 ± 0,02
1+9+1	5,69 ± 0,01	5,63 ± 0,03
1+30+20	5,82 ± 0,02	5,81 ± 0,01
Morfin	4,90	4,73
Cefotaksim 10mg/ml	5,08	4,94
Cefotaksim 40mg/ml	5,10	5,03
Numeta(aq)	5,77	5,75
MilliQ	6,48	6,48

Tabell 7.9; pH-målinger fra morfin:cefotaksim:numeta blandingsforhold 2+1+20, 1+1+1, 1+9+1, 1+30+20 (n=3) og kontroller (n=1)

7.1.4 Visuelle observasjoner

Alle legemidler, blandinger og kontroller ble visuelt kontrollert under opparbeidelse. Ferdig produserte blandinger og kontroller ble deretter visuelt kontrollert med en fokusert lys for å observere fargeendringer, gassdannelse og synlige partikler. Blandingene og kontrollene ble deretter undersøkt med laserstråle rettet 90 grader gjennom den loddrette siden av prøven for å se etter en Tynndalleffekt.

Fokusert lys

Alle prøver ble belyst med fokusert lys fra bunnen og gjennom prøven. Observasjoner ble skrevet ned umiddelbart.

Tabell 7.10 oppsummerer alle observasjoner utført. Den beskriver hva som ble sett med fokusert lys for morfin i kombinasjon med henholdsvis: ampicillin, benzylpenicillin, cefotaksim, flekainid og flukonazol. Det ble observert partikler i alle blandingsforhold. Det var i noen tilfeller tvil om det bare var luftbobler. For morfin kontrollen var det stort sett ingen partikler. Kontrollene og blandingsforholdene som inneholdt legemidler som måtte rekonstrueres hadde en tendens til å være noe blakket, dette gjaldt ampicillin, benzylpenicillin og cefotaksim. Numeta(aq) hadde også antydning til å være blakket, men denne varierte mellom de ulike tidspunktene. De blakkede løsningene kunne det se ut som små støvkorn i blandingen. Spesielt benzylpenicillin var veldig blakket. Kombinasjonen mellom morfin+flekainid og morfin+flukonazol hadde minst tegn til partikler. Disse legemidlene befant seg i løsning før de ble fortynnet og blandet sammen.

Tabell 7.10: Visuelle observasjoner for ulike kombinasjoner med morfin; morfin+ampicillin, morfin+benzylpenicillin, morfin+cefotaksim, morfin+flekainid, morfin+flukonazol (n=3) og kontroller (n=1)

Visuelle observasjoner		
Morfin:Ampicillin		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1	Noen partikler, blakket	Partikler, blakket
1+1	Ingen til små partikler	Noen til masse partikler, blakket
1+67	Blakket, partikler	Blakket, partikler
Morfin	ingen	Ingen
Ampicillin	blakket	Blakket, 1 partikkel
MilliQ	ingen	Ingen
Morfin: Benzylpenicillin		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
100+1	Blakket, partikler	Små partikler
1+1	Støvkorn, partikler	Ingen, partikler
1+10	Blakket, støvkorn	Blakket, støvkorn
1+50	Blakket, støvkorn	Blakket, støvkorn/partikler
Morfin	En partikkel	Ingen
Benzylpenicillin	Masse partikler	Blakket
MilliQ	Ingen (luftbobler)	1 partikkel
Morfin: Cefotaksim		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1	?	?
1+1	Partikler - luftbobler	Noe partikler
1+30	ingen	Partikler
Morfin	Ingen (små partikler)	Ingen
Cefotaksim	ingen	Ingen
MilliQ	ingen	Ingen – noen små partikler
Morfin:Flekainid		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
5+1	Ingen - støvkorn	Ingen – noen få støvkorn
1+1	ingen	Ingen
1+53	Ingen-partikler	Ingen – noen støvkorn
Morfin	1 partikkel	Ingen
Flekainid	ingen	Ingen
Morfin:Flukonazol		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
1+1	ingen	Ingen-partikler
1+13	Ingen-partikler	Støvkorn – partikler
1+50	Støvkorn – noen partikler	Støvkorn – noen partikler
Morfin	ingen	Et fiber
Flukonazol	Noen partikler	Partikler
MilliQ	ingen	Ingen

Morfin:cefotaksim:Numeta G13E

For trekomponentkombinasjonen morfin+cefotaksim+Numeta(aq) var det store variasjoner mellom parallellene innen hvert blandingsforhold, se tabell 7.11. Blandingene ser ut til å stort sett være blakket, mens kontrollene er klare.

Tabell 7.11 Visuelle observasjoner for morfin:cefotaksim:Numeta(aq) i blandingsforholdene 2+1+30, 1+1+1, 1+9+1 og 1+30+20 (n=3) og kontroller (n=1)

Morfin: Cefotaksim:Numeta(aq)		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1+30	Blakket, luftbobler, støvkorn	Klar, støvkorn, noen partikler
1+1+1	Blakket, støvkorn	Blakket, partikler
1+9+1	Klar, støvkorn, partikler?	Klar, støvkorn
1+30+20	Blakket, støvkorn, partikler	Klar, partikler
Morfin	klar	Klar
Cefotaksim 10mg/ml	Klar	Klar gul, partikler
Cefotaksim 40mg/ml	Svak gul, klar	Gul, blakket, partikler
Numeta	klar	Blakket?
MilliQ	klar	Klar

Tynndalleffekt

For å observere Tynndalleffekt ble en laser lyst igjennom prøven i en mørkt rom. Resultatet ble notert ned umiddelbart i labbok/resultatskjema.

Tabell 7.12: Observasjoner av Tynndalleffekt for alle utvalgte kombinasjoner

Tynndalleffekt		
Morfin:Ampicillin		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1	Klar stråle	Klar stråle
1+1	Klar stråle	Klar stråle
1+67	Sterk stråle	Sterk stråle
Morfin	Antydning til stråle	Antydning til stråle
Ampicillin	Sterk stråle	Sterk stråle
MilliQ	Ingen stråle	Ingen stråle
Morfin: Benzylpenicillin		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
100+1	Svak stråle	Antydning til stråle
1+1	Klar stråle	Klar stråle
1+10	Sterk stråle (2)	Sterk stråle (2)
1+50	Klar stråle	Klar stråle
Morfin	Ingen stråle (1) Ingen stråle (2)	Ingen stråle (1) Ingen stråle (2)
Benzylpenicillin	Sterk stråle (1) Sterk stråle (2)	Sterk stråle (1) Sterk stråle (2)
MilliQ	Ingen stråle (1) Ingen stråle (2)	Ingen stråle (1) Ingen stråle (2)

Morfin: Cefotaksim

Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1	Antydning til stråle	Klar stråle
1+1	Svak stråle	Svak stråle
1+30	Antydning til stråle	Antydning til stråle
Morfin	Ingen stråle	Antydning til stråle
Cefotaksim 10mg/ml	Antydning til stråle	Antydning til stråle
Cefotaksim 40mg/ml	Ikke utført (1) Sterk stråle (2)	Ikke utført (1) Sterk stråle (2)
MilliQ	Ingen stråle	Ingen stråle

Morfin:Flekainid

Prøve	Umiddelbar	4 timer
5+1	Antydning til stråle	Ingen stråle
1+1	Antydning til stråle	Antydning til stråle
1+53	Antydning til stråle	Ingen stråle
Morfin	Ingen stråle	Ingen stråle
Flekainid	Antydning til stråle	Ingen stråle
MilliQ	Ingen stråle	Ingen stråle

Morfin:flukonazol

Prøve	Umiddelbar	4 timer
1+1	Ingen stråle	Ingen stråle
1+13	Ingen stråle	Ingen stråle
1+50	Ingen stråle	Ingen stråle
Morfin	Antydning til stråle	Ingen stråle
Flukonazol	Ingen stråle	Ingen stråle
MilliQ	Ingen stråle	Ingen stråle

For de ulike blandingsforholdene av ampicillin og morfin var det en tydelig Tynndalleffekt som ble observert med økende mengde ampicillin. I ampicillinkontrollen og i blandingsforholdet 1+67 var det en sterk Tynndallstråle som ble observert.

Benzylpenicillinkontrollen hadde en sterk Tynndalleffekt, mens morfinkontrollen hadde her ingen tegn til Tynndalleffekt. Blandingsforholdene 1+1 og de med mer benzylpenicillin hadde en klar eller sterk Tynndalleffekt. Blandingsforholdet 1+50 viste bare en klar Tynndalleffekt. Blandingsforholdene 1+10 og 1+50 er utført hver sine dager med stort opphold imellom dem.

Morfin og cefotaksim kombinasjonene hadde noe tegn til Tynndalleffekt for kombinasjonene som inneholdt cefotaksim 40 mg/mL. Det var også observert Tynndalleffekt for forholdet der det var like mye cefotaksim og morfin. Det kan også sees at mer morfin har gir mer Tynndalleffekt ved kombinasjon med cefotaksim i 4 timersprøven. Cefotaksim

blandingsforholdet 2+1 og kontrollen 40 mg/mL ble gjentatt ved en senere anledning, da Tynndalobservasjon ikke ble utført første gang forsøket ble gjort.

Det ble ikke observert noen tydelig Tynndalleffekt for noen av blandingsforholdene med morfin og flekainid. Noen av prøvene hadde antydning til stråle, men det ingen klar trend i forhold til økende flekainid innhold. Det var observert mindre antydning til stråle for 4 timersprøver enn umiddelbarprøver.

Heller ikke for blandingsforholdene med morfin og flukonazol ble det observert noe Tynndalleffekt. Det er kun kontrollen med morfin umiddelbart som viste en antydning til Tynndalleffekt, dette kan være en tilfeldighet da morfinkontrollen generelt i de andre seriene har vist ingen tegn til Tynndalleffekt.

Morfin:cefotaksim:Numeta(aq)

Observasjonene som ble gjort for kombinasjon av morfin, cefotaksim og Numeta(aq) kombinasjonene var varierende. Det var ingen av observasjonene som hadde en tydelig stråle (med unntak av 2+1+30 (umiddelbar)), se tabell 5.32. Det var også en del variasjon i kontrollene fra umiddelbar til 4 timers prøvene. Men det var ikke større enn et nivå forskjell for eksempel fra svak stråle til antydning til stråle.

Tabell 7.13: Observasjoner av Tynndalleffekt for ulike blandingsforhold av morfin, cefotaksim og Numeta(aq) 2+1+30, 1+1+1, 1+9+1, 1+30+20 (n=3) og kontroller

Prøve	Tynndalleffekt	
	Morfin: Cefotaksim:Numeta(aq)	
	Umiddelbar	4 timer
2+1+30	Klar stråle	Svak stråle
1+1+1	Svak stråle	Svak stråle
1+9+1	Svak stråle	Antydning til stråle
1+30+20	Antydning til stråle	Antydning til stråle
Morfin	Ingen stråle	Ingen stråle
Cefotaksim 10mg/ml	Antydning til stråle	Ingen stråle
Cefotaksim 40mg/ml	Svak stråle	Antydning til stråle
Numeta(aq)	Svak stråle	Antydning til stråle
MilliQ	Ingen stråle	Ingen stråle

7.2 Analyse for stabilitet av emulsjon

Alle målinger gjort på Numeta med lipider ble gjort på fortynnede prøver tilpasset de aktuelle metodene – med unntak av pH-målinger som ble gjort direkte på de ufortynnede prøvene. Beregningene for PFATX er vedlagt i appendiks XVII og de andre rådataene var vedlagt i appendiks XVIII.

7.2.1 Analyse av lipiddråper ved hjelp av lysblokkade (Accusizer) og beregning av PFAT5

Telte dråper ble delt i 3 fraksjoner. Dråper over 2 μm , 5 μm og 10 μm . Dette dråpetallet ble benyttet for å regne ut PFAT2 og PFAT5 etter fremgangsmåten illustrert i figur 4.7. Grensen for hva som er tegn på destabilisering av emulsjonen som tegn på uforlikelighet er foreslått til PFAT5 > 0,40% etter forslag fra Staven et al. som baserer seg på Driscoll's anbefaling for rene lipidemulsjoner (Staven et al., 2016, Driscoll, 2006).

For å forsikre seg om at bakgrunnsnivået av partikler ikke ble for høyt, ble det også her tatt stikkprøver på nyåpnede poser med sentrifugerør. For poser der stikkprøver av rør fylt med MilliQ-vann viste flere enn 100 partikler/mL større enn 1,5 μm , ble posen kassert for videre forsøk i prosjektet. Resultatene fra stikkprøvekontrollene er fremstilt i tabell 7.14. Alle målingene ble gjort samme dag i forbindelse med forberedelse til labarbeid neste dag.

Tabell 7.14: Lysblokkade(Accusizer) resultater fra stikkkontrollene utført på alle nyåpnede poser med sentrifugerør (n=1).

Sentrifugerør stikk kontroll			
Antall partikler/ml			
Dato	Batch	$\geq 1,5 \mu\text{m}$	$\geq 5 \mu\text{m}$
20.01.2021	29419106	13	1
20.01.2021	29419106	13	1
20.01.2021	29419106	31	4
20.01.2021	29419106	7	1
20.01.2021	29419106	33	8
20.01.2021	29419106	6	1

Ingen av de av sentrifugerørene var over grensen på 100 partikler per mL over 1,5 μm . Måling nummer 5 (tabell 7.14) hadde et noe høyere antall partikler over 5 μm enn resten, men rørene ble allikevel brukt videre i forsøkene.

Morfin:cefotaksim:Numeta

Resultatene for dråpetelling ved lysblokkade (Accusizer) er brukt til å beregne PFATX, resultatet fra disse beregningene er oppsummert i tabell 7.15.

Tabell 7.15: Oppsummering av beregnet PFAT2 og PFAT5 for morfin:cefotaksim:Numeta 2+1+30, 1+1+1, 1+9+1, 1+30+20 (n=3) og kontroll med numeta (n=1)

		PFATX (gj.snitt ± SD)		
		Morfin:cefotaksim:Numeta		
		PFAT2	PFAT5	PFAT10
2+1+30	Umiddelbar	4,68 ± 3,33	3,66 ± 3,24	2,29 ± 3,24
	4 timer	6,06 ± 0,77*	4,96 ± 0,81*	2,35 ± 1,07*
1+1+1	Umiddelbar	1,56 ± 1,35	1,22 ± 1,32	0,86 ± 1,29
	4 timer	2,63 ± 1,21	2,04 ± 1,26	1,36 ± 1,28
1+9+1	Umiddelbar	0,62 ± 0,40	0,55 ± 0,39	0,48 ± 0,39
	4 timer	0,26 ± 0,11	0,20 ± 0,11	0,14 ± 0,11
1+30+20	Umiddelbar	1,79 ± 0,76	1,30 ± 0,68	0,73 ± 0,53
	4 timer	2,81 ± 0,66	2,08 ± 0,60	1,10 ± 0,53
Numeta	Umiddelbar	0,27	0,18	0,08
	4 timer	0,52	0,44	0,37

*Forsøk nummer 2 - grunnet for mange partikler i første forsøk.

Resultatene for bestemmelse av PFAT5 tyder på at alle prøvene med morfin + cefotaksim + Numeta er over grensen som er satt til $PFAT5 > 0,40\%$ - eneste som er innenfor er 1+9+1 (4 timer) som er det blandingsforholdet med minst Numeta. Alle andre blandingsforhold er det enten mest av Numeta eller like deler av Numeta og de andre legemidlene. Resultatene er dessuten langt over det som er satt som grense for forlikelighet. Numeta kontrollen viste også høye verdier for 4 timers prøvene

7.2.2 Gjennomsnittlig størrelse av lipiddråper (Zetasizer)

Størrelsesmålinger ble gjort umiddelbart etter opparbeidelse. Fordi det tok lang tid å gjennomføre disse analysene ble første prøve analysert umiddelbart etter opparbeidelse - siste måling ble da gjort senest etter 45 minutter.

De største dråpene ble målt for blandingsforholdet 2+1+30, se tabell 7.16. Men det var lite variasjon mellom de ulike blandingsforholdene. Det var heller ikke noen standardavvik som skilte seg ut, men det virker som det var noe større spredning på 4 timersprøvene. Kontrollen med Numeta hadde det minste standardavviket, men denne ble målt bare på en løsning. Standardavviket oppgitt her er det samme som instrumentet har beregnet etter 3 målinger på samme prøve, og ikke et resultat av 3 unike prøver.

Målingene for PDI hadde lite variasjon mellom parallellene (lavt standardavvik), det var heller ingen av målingene (med unntak av 2+1+30 (umiddelbar)) som hadde høyere PDI 0,2, noe som betyr at de regnes som monodispers (lite variasjon i dråpestørrelse).

Tabell 7.16: Oversikt over målt zetapotensial for de ulike blandingsforholdene til morfin:cefotaksim:numeta 2+1+30, 1+1+1, 1+9+1, 1+30+20 (n=3*3) og kontroll med numeta (n=3*1). Instrumentet utførte 3 målinger på hver parallell og hver kontroll.

Morfin: Cefotaksim:Numeta				
Prøve	Dråpestørrelse gj.snitt ± SD (nm)		Polydispersitetsindeks gj.snitt ± SD	
	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer
2+1+30	272 ± 31	258 ± 35	0,20 ± 0,07	0,15 ± 0,06
1+1+1	242 ± 2	243 ± 2	0,13 ± 0,00	0,12 ± 0,01
1+9+1	250 ± 11	273 ± 54	0,14 ± 0,04	0,17 ± 0,08
1+30+20	268 ± 44	270 ± 47	0,17 ± 0,07	0,18 ± 0,08
Numeta	242 ± 1*	242 ± 1*	0,13 ± 0,01*	0,11 ± 0,01*

*n=1 (gjennomsnitt og SD beregnet fra de tre målingene instrumentet gjør per prøve)

7.2.3 Zetapotensial

Måling av zetapotensial ble gjort i en spesiell celle, der 1 mL av fortynnet prøve ble overført til cellen. Det ble sjekket at det ikke var tilført noen luftbobler i cellen før den ble satt inn Zetasizeren. Målingene ble gjort på den samme fortynningen det ble målt gjennomsnittlig dråpestørrelse (DLS) med Accusizer. Det ble utført 5 parallelle målinger på hver av prøvene.

Alle prøvene holdt seg mellom -25 mV og -32 mV, se tabell 7.17.

Tabell 7.17: Zetapotensial målt for ulike blandingsforhold av morfin:cefotaksim:numeta 2+1+20, 1+1+1, 1+9+1, 1+30+20 (n=3) og kontroll med numeta (n=1)

Zetapotensial (mV ± SD)		
Morfin: Cefotaksim:Numeta		
Prøve	Umiddelbar	4 timer
2+1+30	-25,1 ± 0,8	-23,6 ± 1,4
1+1+1	-26,7 ± 1,2	-27,5 ± 0,7
1+9+1	-32,2 ± 0,7	-31,6 ± 0,5
1+30+20	-28,6 ± 0,7	-22,9 ± 1,5
Numeta	-26,6 ± 0,4	-25,6 ± 0,7

8. Diskusjon

8.1 Kartlegging

8.1.1 Opprinnelig plan – kartlegging av legemidler på nyfødtintensivavdeling, SiV

Koronapandemien har trolig forsinket og problematisert planleggingen av prosjektet. Selv om Sykehusapoteket Tønsberg tidlig tok kontakt for å sette i gang søknadsprosessen, gjorde dårlig kommunikasjon i tillegg til at PVO ved SiV ikke ville godkjenne gjennomføringen, slik den var gjort tidligere ved Rikshospitalet, at vi ikke kom noen vei med opprinnelig plan. Om mulig hadde et fysisk møte med PVO kanskje gjort at man hadde funnet en løsning.

8.1.2 Alternativ løsning: innkjøpsstatistikk over legemidler til nyfødtintensivavdelinger

Metoden for innhenting av statistikk er ikke gjort tidligere i CompICU-studien. Legemiddelkombinasjonene ble valgt med utgangspunkt i hva som ble kjøpt inn på NICU, ved SiV. Deretter ble flere sykehus inkludert for å ytterligere validere valg av legemiddelkombinasjoner. Prisen brukt for å beregne mengde kan ha vært endret fra salgstidspunktet til den ble hentet ut, men det har generelt vært stabile legemiddelpriser de siste årene. Prisene kan også variere noe fra ulike apotekkjeder, og eventuelt sykehusets sentrallager. Nøyaktig hvilken pris legemidlene faktisk ble kjøpt inn til er dermed ikke med i beregningen og pris er kun et estimat. Dette er en feilkilde som påvirker statistikken, men trolig ikke i avgjørende grad.

Metoden ble utviklet videre ved å beregne antall definerte døgndoser som ble kjøpt inn for å sammenligne legemidlene med hverandre. Dette er en definert måte å estimere antall doser kjøpt inn av ulike typer legemidler (Wertheimer, 1986). Det er dog ikke laget DDD som tar hensyn til barnedoser. Dette trenger ikke ha noe å si da mengder av alle legemidler blir beregnet i antall DDD og dermed vil sammenlignes i samme skala. Det kan gi et feil inntrykk av antall doser i forhold til hva pasientene faktisk får. Dette er viktig å ha med i vurderingen, da dosene for de fleste legemidler til barn ofte er mindre enn en vanlig voksendose.

Selv om de fleste legemidler har en DDD assignert til seg (Bodenreider and Rodriguez, 2014), er det et problem at noen legemidler ikke har definert døgndose. Disse er stort sett nye biologiske legemidler og legemidler der dosene varierer i stor grad fra person til person som for eksempel opioider der det i stor grad bygges toleranse etter bruk over tid. For legemidler som ikke hadde en DDD ble én enhet regnet som en DDD. Fordelen med dette er at enhetene som blir brukt på avdelingen ofte er tilpasset det som brukes på barn og/eller at resten av enheten

ble kastet etter at ønsket dose er hentet ut. Det kan derfor være et bedre verktøy for sammenligning av legemidler mot hverandre. Det ble allikevel fortsatt valgt å bruke DDD der det var mulig fordi mye av fokuset i prosjektet var på antiinfektiva, som ofte doseres flere ganger som dagen. DDD er dermed et bedre sammenligningsverktøy. Legemidlene uten DDD kunne også vært ekskludert, men dette ville gjort at man mistet informasjon om mange legemidler som også er aktuelle å undersøke. Parenteral ernæring er en «legemiddel-gruppe» som også ikke har DDD, men det er aktuelt å se hvor mye PN som brukes i lokale sykehus i forhold til Rikshospitalet med tanke på valgene som er gjort av utvalgte kombinasjoner.

Det er ulikt antall pasienter på NICU avdelingene ved de ulike sykehusene. DDD ville derfor ikke gitt et inntrykk av hvor mye legemidler pasientene på avdelingen får ved å kun se på mengde legemidler kjøpt inn. Ved å inkludere liggedøgn i sammenligningen mellom sykehusene blir antall pasienter også tatt hensyn til. Liggedøgn gir et godt inntrykk av hvor travel en slik avdeling er. Premature og nyfødte barn er som regel inneliggende pasienter og er ofte værende over lengre tid. Liggedøgn gir et inntrykk av antall pasienter også, men noen er liggende i flere døgn enn andre – og det er derfor ikke direkte overførbart til antall pasienter. Det er mulig å tenke seg at Rikshospitalet har større gjennomstrømning med pasienter som når de er i stabil fase, overflyttes til sykehus nærmere bosted, mens mindre «lokale» sykehus har pasienter som er inneliggende over lengre tid.

En fordel med metoden er at det er en enkel måte å skaffe en fullstendig oversikt over hvilke legemidler en avdeling har kjøpt inn. Innkjøpsstatistikken er også «lett tilgjengelig» i form av at man kan filtrere resultatene som man vil etter avdeling/sykehus, ATC-gruppe, indikasjon og ikke minst periode. Man kan se på kortere eller lengre perioder av gangen for å gi et inntrykk av trender og dermed hvilke legemidler som er aktuelle.

Ulempen er at man ikke vet hvilke legemidler som faktisk gis til pasienten. Man vet heller ikke hvilke doseringer, hvilke infusjonshastigheter eller hvilke legemidler som gis til samme tid og ikke minst i samme lumen. Det betyr at man må vurdere hva som ville vært aktuelt å gi sammen, noe som er vanskelig uten observasjoner på den aktuelle avdelingen eller klinisk erfaring med denne typen pasienter. Et alternativ kunne vært å hente inn informasjonen for deretter å spørre ansatte på NICU hvilke kombinasjoner de føler det er lite forlikelighetsinformasjon om. Det er viktig når man skal undersøke forlikelighet at informasjonen man finner ut av også har en klinisk nytteverdi. Et annet problem er at legemidler som kastes ikke blir fjernet fra statistikken.

For eksempel har adrenalin relativt kort holdbarhet og dette er en den av legemidlene som blir mest innkjøpt i ATC-gruppe C.

Ved å først hente inn hvilke legemidler som brukes kan man avgrense spørsmålet om hva som er aktuelt å gi sammen med utgangspunkt i legemidler avdelingen faktisk er kjent med og bruker mye. Dette kan gjøre at de ansatte kommer på problemer de ha møtt på i praksis, med tanke på å skulle hente frem kombinasjoner de kommer på helt på sparket uten slik «huske-hjelp».

8.1.3 Utvalgte legemidler i statistikken

Når det gjelder statistikken må det også gjøres en vurdering av hvilke legemidler som skal inkluderes. Det ble bestemt å ikke inkludere elektrolyttløsninger, da disse stort sett ikke har DDD og dessuten brukes mye til rekonstituering og fortykning av legemidler. Natriumklorid inngår i tillegg i flere ulike ATC-grupper avhengig av beholder og dels konsentrasjon.

Noen elektrolyttløsninger er kanskje interessante å studere, da det kanskje ikke er testet forlikelighet for disse sammen med diverse legemidler. I dette prosjektet ble det imidlertid valgt å ekskludere alle. Det samme gjelder for glukose som ofte brukes til fortykning av legemidler. Det er observert at mange bruker glukose for å få mest mulig energi tilført sammen med legemiddelet, og det kunne derfor vært interessant å se hvor stor andel glukose brukes i forhold til andre fortykningsmedier i et senere prosjekt.

Tilsetninger til PN ble ikke inkludert. Konklusjonen bunner i at ingen av disse har DDD verdi og antall enheter ville påvirket antall DDD i så stor grad at det hadde gitt ett ukorrekt bilde av forbruket. Alle tilsetninger og parenteral ernæring havner under ATC-gruppe B ((Felleskatalogen, 2021), og ernæring er dermed som regel største andelen av legemidler innenfor denne gruppen. En pose ville dermed sett ut som flere enheter fordi alle PN bør tilsettes vitaminer og mineraler (Patel and Bhatia, 2017). Barn som er født før uke 35 og syke nyfødte er anbefalt å få PN i tillegg til annen næring tilført enteralt (Fusch et al., 2009) inntrykket på en avdeling med mange av disse barna kunne dermed vært et overforbruk i forhold til antall pasienter.

Formuleringer som ifølge SPC eller blandekort kun ble administrert i.m. og s.c. ble ekskludert – det ble også de produktene der det kan, men ikke anbefales å administrere i.v.. Disse er indikert med (iv) på listen appendiks XIII. Denne informasjonen ble hentet fra kilder som Felleskatalogen, dette er godkjente indikasjoner og administrasjonsmåter. Det er allikevel kjent

at mange legemidler til barn benyttes «*off label*», altså utenfor den godkjente bruken forklart i SPC (Teigen et al., 2017, Neubert et al., 2008).

8.1.4 Validering av utvalgte legemidler

Det kan se ut som legemiddelbruken har økt på NICU ved de fleste lokale sykehus fra 2019 og 2020, mens den er blitt redusert på Rikshospitalet. Dette kan komme av pandemien, da flytting av pasienter over kommune- og fylkesgrenser vil være mindre ønskelig på grunn av eventuell spredning av smitte. Dette kan ha ført til at flere pasienter blir født og liggende på de «lokale» sykehusene, dermed får de sykehusene også flere av de pasientene som trenger mer omfattende legemiddelbehandling. ATC-gruppene som ble brukt mye gjenspeiler mye av hva Østerberg fant i sin masteroppgave (Østerberg, 2018).

Det brukes mer legemidler i forhold til inneliggende pasienter på Rikshospitalet i forhold til lokale sykehus. Dette fordi Rikshospitalet trolig har mer kompliserte pasienter som ofte trenger flere typer legemidler. I tillegg overføres de til sykehus nærmere bostedet når de er stabile, og dermed trenger mindre legemidler (mer «faste» medisiner som fortsettelse av behandling).

Resultatene av kartleggingen tyder på at alle de utvalgte legemidlene blir brukt på NICU ved SiV. De antibiotikaene som er utvalgt er også mye i bruk på de andre sykehusene, da det brukes mye legemidler fra ATC-gruppe J (antiinfektiva) i tillegg til at de er representert som en stor andel av legemidlene i denne gruppen. Kartleggingen viser tendenser til at avdelingene bruker enten benzylpenicillin eller ampicillin, det er derfor veldig aktuelt å undersøke begge. For flukonazol var det mindre bruk, men det ble brukt noe enten i 2019 eller 2020 for alle sykehusene med unntak av Vestre Viken. Flekainid er også et legemiddel med lite forbruk, men som brukes i noen grad på SiV og ved Rikshospitalet. Flekainid er et legemiddel som det finnes lite forlikelighetsdata på, noe som gjør kombinasjonen med flekainid aktuell.

Alle legemidlene ble analysert i kombinasjon med morfin. Morfin er et legemiddel som ikke kommer frem i statistikken som mest hyppig brukt. Det er viktig å huske på at dette er et opioid og skaper relativt raskt en toleranse. DDD for legemiddelet er i tillegg beregnet på voksendoser og er ganske høy i forhold til enhetene som brukes. 30 mg er én DDD for parenteral administrering, mens en enhet stort sett besto av 0,4 til 10 mg. Ved å ta dette i betraktning kan det virke som statistikken ikke gir et riktig bilde av den faktiske bruken. Det var også noen sykehus som ikke brukte morfin – her ville en observasjon på avdelingen kanskje avdekket om det var et annet legemiddel som brukes isteden. Fentanyl var for eksempel et legemiddel som

ser ut til å være representert på NICU ved alle sykehusene. Morfin ble valgt etter ønske fra kliniske farmasøyter ved Rikshospitalet med erfaring fra barne- og nyfødtintensiven. Det faktum at den informasjon som finnes for morfin er basert på et annet salt det som brukes i Norge ble også tillagt vekt i denne diskusjonen.

8.1.5 Valg av blandingsforhold og konsentrasjoner

Morfin var tidligere undersøkt av Ingebjørg Storesund i hennes masteroppgave (Storesund, 2020). Hun undersøkte morfin 0,2 mg/mL i kombinasjon med dopamin og Numeta G13E. Konsentrasjonen ble valgt etter å ha sett på sprøytepumpeprotokollen for morfin der de to konsentrasjonene var 1 mg/ml og 0,2 mg/mL (Rikshospitalet). 0,2 mg/mL ble valgt fordi det var konkludert med at denne konsentrasjonen var mest relevant etter kommunikasjon med NICU ved Rikshospitalet (Storesund, 2020). For å bygge videre på forsøk tidligere gjennomført i studien ble samme konsentrasjon benyttet også denne gang. De andre konsentrasjonene ble valgt ut ifra blandingsforhold som virket rimelige (Se appendiks XV)

Cefotaksim kombinert med Numeta G13E var studert i en tidligere masteroppgave av Liv Vidas (Vidas, 2020). De utvalgte blandingsforholdene for morfin:cefotaksim:Numeta G13E er derfor kun basert på tidligere erfaringer og ikke beregninger i denne masteroppgaven. Forholdene og hva de baserer seg på er oppsummert under (Storesund, 2020, Vidas, 2020):

- 2+1+20 (med cefotaksim 40 mg/mL)
Fra forsøk på morfin:cefotaksim 2+1, og tidligere masteroppgaver der Liv Vidas testet cefotaksim:Numeta G13 1+20, og Ingebjørg Storesund sitt forsøk med morfin:Numeta (1+7)
- 1+30+20 (med cefotaksim 10 mg/mL)
Fra forsøk på morfin:cefotaksim 1+30, og tidligere masterforsøk der Liv Vidas testet cefotaksim:Numeta G13E 1+20 og Ingebjørg Storesund testet morfin:Numeta G13E (1+39)
- 1+9+1 (med cefotaksim 10 mg/mL)
Fra tidligere masterforsøk der Liv Vidas testet cefotaksim:Numeta G13E 9+1 og Ingebjørg Storesund sitt forsøk med morfin:Numeta G13E 1+1.
- 1+1+1 (med cefotaksim 10mg/ml)
Brukte cefotaksim 10 mg/ml fordi det ble benyttet i forsøket morfin:cefotaksim 1+1.

8.2 Eksperimentell del

8.2.1 morfin:ampicillin

Det er fra tidligere konkludert med motstridende resultater for morfinsulfat og ampicillin. Det er derfor ikke uforventet at kombinasjonen muligens var uforlikelig. Det ble detektert et stort antall mindre partikler. Analyseresultatene er allikevel innenfor Ph.Eur. fordi det ikke er nok store detekterte partikler. Dersom man også ser på forskjellen i pH, er det grunn til å tro at morfin muligens kan felle ut (Trissel, 2009). Det er også fare for at mange mindre partikler kan gå sammen til større partikler, som er mye av grunnen til at Staven et al. mener også de minste partiklene er av interesse (Staven, 2015). Disse observasjonene er kun sett i forholdet 1+1. De andre blandingsforholdene hadde ikke det samme utslaget og ser ut til å være i orden. I forholdet der det er mest ampicillin (1+67) er det såpass mye ampicillin at utfellingen til morfin kanskje ikke er synlig i like stor grad. Det kunne dermed vært interessant å undersøke et liknende forhold med litt mer morfin. I forholdet der det er mye morfin er pH også sterkt forskjøvet mot ampicillinkontrollen, men her ser det ikke ut til å ha samme resultat. Partiklenes identitet er ikke undersøkt, så utfelling av morfin er kun basert på en teoretisk antagelse. Dersom kunne partiklene bli ytterligere identifisert kunne dette avdekket hva som skjedde i blandingsforholdet 1+1.

8.2.2 morfin:benzylpenicillin

Det ser ut til at morfin og benzylpenicillin kan kombineres, men at blandingen bør administreres umiddelbart. Etter 4 timer ser det ut til at det har skjedd en utfelling. Dette kan sees også på benzylpenicillinkontrollen noe som indikerer at benzylpenicillin er det som har felt ut også i blandingsforholdet. Det er spesifisert i blandekortet at benzylpenicillin bør brukes umiddelbart etter utblanding (Legemidler til barn, 2020). Det kan være fordi benzylpenicillin feller ut. Det står i SPC til benzylpenicillin at det må benyttes umiddelbart etter rekonstituering og ikke egnet seg til oppbevaring (Felleskatalogen, 2020). Det kan derfor diskuteres om benzylpenicillin bør administreres med lav infusjonshastighet, der kontaktid kan være opptil 4 timer (Staven, 2015, Trissel et al., 1999). Det ble også observert at benzylpenicillin hadde en tendens til å bruse når den ble rekonstituert, fortynnet og/eller blandet med morfin. Dette kan bety at det var mye luftbobler i prøven som ikke var synlig og som ble telt som partikler. Disse vil reduseres med tiden, da prøven avgasses når den står stille over tid, men når prøven igjen vendes vil det kanskje i større grad for benzylpenicillin lages nye luftbobler, da denne prøven hadde lettere for å danne bobler.

8.2.3 morfin:cefotaksim

For blandinger med morfin og cefotaksim er det et lavt antall partikler for alle blandingsforhold. Det til tross for at cefotaksim i likhet med benzylpenicillin er lite løselig (100-1000 mg/ml). Cefotaksim er også tidligere vist å være forlikelig med morfinsulfat (Nieves-Cordero et al., 1985, Trissel LA, 2007) og mye tyder på at disse resultatene kan overføres til morfinhydroklorid. Det er på urovekkende observasjoner i blandingen mellom morfin og cefotaksim. Det er dermed også lite som tyder på at disse ikke kan kombineres. pH mellom morfin og cefotaksim er ikke så langt fra hverandre og det er detektert lite partikler og lav turbiditet. Cefotaksim hadde en tendens til Tynndalleffekt, men det hadde også de andre legemidlene som ble rekonstituert før bruk til tross for at de ble filtrert 0,2 µm. Dette kan komme av den dårlige løseligheten til cefotaksim.

8.2.4 morfin:flekainid

Morfin i kombinasjon med flekainid lå under grenseverdiene for alle tester som ble utført. Partikkelantallet lå også på samme nivå som kontrollene (som også var veldig lavt). Flekainid og morfin kommer begge som ferdige oppløsninger. pH til flekainid skiller seg heller ikke nok ut til at man kan mistenke at morfin kan felle ut (Trissel, 2009), selv om pH øker til nesten 6 (som er flekainidkontrollens pH). Så fremt det ikke er andre forhold ved de to legemidlene som uforlikelighet av saltene, vil disse legemidlene kunne administreres sammen. Forlikelighet med flekainid er generelt lite undersøkt og er det eneste av de utvalgte legemidlene som heller ikke tidligere er undersøkt med morfinsulfat (IV Compatibility. IBM Micromedex, 2021).

8.2.5 morfin:flukonazol

Som for flekainid kommer også flukonazol i ferdig oppløsning. pH for morfin-flukonazol blandingene ser ut til å ha en pH-verdi nærmere flukonazol kontrollen, men den er ikke høy nok til at morfin vil felle ut på grunn av pH (Trissel, 2009). Både partikkelmålingene og turbidimetrimålingene var relativt lave og de lå i samme område som kontrollene. Det er flere kilder som har funnet at flukonazol er forlikelig med morfinsulfat (Trissel LA, 2007, Pugh et al., 1991, Lor et al., 1991), mye tyder her på at flukonazol også er forlikelig med morfinhydroklorid.

8.2.6 morfin:cefotaksim:Numeta

Målingene som ble utført for morfin:cefotaksim:Numeta(aq) for å se etter utfelling ser ut til å ligge innenfor alle måleverdier. Disse analysene ble utført i «runde 2» der kontrollene hadde høyere verdier enn tidligere, allikevel har ikke kombinasjonene høye nok verdier til at det er

grunn til å mistenke utfelling. pH ser også ut til å ligge stabilt i samme område om morfin:cefotaksim, noe som også er innenfor det man ønsker for Numeta G13E (Staven, 2015).

For å undersøke om TPN emulsjonen fortsatt er stabil er målingene for PFAT5 er den viktigste analysen (Staven, 2015). I forhold til en grenseverdi på 0,4% er omtrent alle prøvene utenfor. Dette kan tyde på at emulsjonen har gått sammen til større dråper eller emulsjonen er flokkulert (Driscoll, 2005, Staven, 2015). Dersom emulsjonen kun har gått sammen til flokkulater og ikke koalisert til dråper er prosessen reversibel (Washington, 1990). Kontrollene hadde også høye verdier, selv om disse var lavere enn i de ulike blandingsforholdene. Det er derfor ikke utenkelig at det kan ha skjedd noe under analysen som har påvirket stabiliteten. Tidligere forsøk utført med cefotaksim og Numeta G13E viste ingen tegn til destabilisering av emulsjonen og lave verdier for PFAT5 (Vidas, 2020). Morfin er også tidligere undersøkt med Numeta G13E der det ble konkludert med at kombinasjonen var forlikelig (Storesund, 2020). Det er ingen umiddelbar grunn til hvorfor en 3-kombinasjon med morfin:cefotaksim:Numeta G13E skal være uforlikelig, da hver av dem er forlikelig med hverandre. Disse forsøkene må eventuelt gjentas for å bekrefte at det har skjedd en destabilisering. Det ble dessverre ikke tid til å gjenta forsøkene i denne omgang, da denne kombinasjonen ble testet mot slutten av masterprosjektet.

8.2.7 Metode

Generelle observasjoner

For forsøkene som ble gjort om igjen med tillaging av et mindre volum (22 mL i stedet for 40 mL), kan det tenkes at volumet har påvirket resultatene fra partikkel tellingen. I et større volum kan større partikler fluktuere unna slangen, mens i 22 mL suges omtrent alt volumet opp i analysen. Dette kan forklare at både kontroller og prøver generelt hadde et høyere partikkelantall, og flere større partikler enn tidligere. Det er benzylpenicillin som hadde de høyeste tellingene, og dette kan være «riktig» og komme av at benzylpenicillin har felt ut – men disse forsøkene bør også gjentas da alle resultater denne dagen var unormalt høyt.

Rekonstituerte legemidler hadde en tendens til å se blakket ut i de visuelle inspeksjonene. Selv prøvene med mye blakking (eksempel benzylpenicillin) kunne det ikke detekteres høye verdier av partikler og spesielt ikke i de større fraksjonene. De visuelle inspeksjonene varierte også mye, da de trolig var mer basert på observatørens dagsform og erfaring. Dette er en kjent problemstilling (Staven et al., 2015)

Blanderekkefølge

Morfinkontrollene varierte en del iblant annet pH på de ulike labdagene. Blandinger med morfin beveget seg også som regel mot det andre legemiddelets pH. Dette kan være fordi morfin ikke har bufferkapasitet og endrer pH i stor grad ved liten påvirkning.

Umiddelbarprøven og 4 timersprøvene er to separate prøver som er blandet ulike dager. Dette gjør at kontroller og prøvene kan være laget på ulike batcher og ulik prøveoppbevaring. Dette bør man ha i bakhodet når man sammenligner umiddelbarprøven og 4 timersprøvene. Det mest relevant er å sammenligne resultatet med kontrollen som er utført samme dag. Spesielt skal man da ikke sammenligne parallell 1 (umiddelbar) med parallell 1 (4 timer). Et alternativ for å unngå denne problematikken er å lage dobbelt så store prøver. Ulempen med dette er at det blir store volum å forholde seg til i tillegg til at det kan påvirke resultatet når det analyseres på mindre volum (spesielt partikkeltellingen, da denne er ganske sensitiv).

Fordelen med metoden som blir benyttet i studien er at det undersøkes flere blandingsforhold enn bare 1+1, og dessuten er konsentrasjon og infusjonshastighet ofte basert på voksendoseringer i litteraturen (Trissel, 2009). Denne analysen tar utgangspunkt i et blandingsforhold basert på konsentrasjoner, doser og infusjonshastigheter beregnet til premature og nyfødte. I tillegg bruker dette forsøksoppsettet flere ulike analysemetoder for å avdekke eventuell uforlikelighet (Staven et al., 2016). En ulempe er at man ikke får sjekket alle kombinasjoner og konsentrasjoner, men kun et utvalg.

Det er heller ikke de samme forholdene på en lab i forhold til i klinikken. Det er trolig flere partikler i luften ute i klinikken. I tillegg er metoden basert på et statisk system med blanding i sentrifugerør, mens infusjon er et dynamisk system med bevegelse. Statiske systemer har ofte mer grunnlag for en reaksjon, da det gir løsningene god kontaktflate og kontakttid (Hardy and Messing, 2005). Det kan derfor overestimere uforlikelighet, men det er bedre å utelukke en kombinasjon for mye enn en for lite. Totalt sett ansees derfor oppsettet å gi nyttig info i forhold til om to legemidler er forlikele.

Det er dog ikke tatt hensyn til den økte temperaturen i for eksempel en kuvøse. Økt temperatur vil også øke tendensen til at en reaksjon vil skje (Hardy and Messing, 2005). Ved å øke temperaturen for å etterligne den i en kuvøse ville resultatet muligens avdekket uforlikeleheter som ikke kommer frem ved testing i romtemperatur.

Utfelling

En ulempe med analysemetoden er at luftbobler også detekteres som partikler. Dette kan avdekkes med å ta prøve umiddelbart i tillegg til senere etter at blandingen har fått stått og avgasset seg. For å virvle opp igjen partikler som ligger på bunnen må sentrifugerøret vendes. Dette kan på nytt introdusere luft i prøven, noe som kan gi et for høyt resultat. Prøver som hadde lavere partikkelantall etter 4 timer, er antageligvis et resultat av avgassing over tid (Staven, 2015).

Rekkefølgen analysen ble utført har også noe å si for resultatet. Partikkeltellingen måles ved å ha en del av instrumentet direkte ned i prøven. Dette kan ha kontaminert prøven. Det er allikevel større mulighet for kontaminasjon dersom prøven helles over i en ny prøvebeholder. Partikkeltellingen er også den mest sensitive metoden og dermed er det mest riktig å gjøre denne først, da dette resultatet veier tyngst i avklaringen om forlikelighet (Staven et al., 2016).

Turbidimetrimålingene er gjort etter lysblokkade, der slangen er ført direkte ned i prøven. Dette er en potensiell kilde til kontaminering. Resultatene tyder allikevel ikke på at dette er et problem, da det ikke var noen vesentlig større måling av «blakkethet» i forhold til resultatet fra lysblokkaden. Et alternativ kunne vært å gjøre turbidimetrimålingene først, da prøven overføres til prøverør og det ikke puttes noe ned i prøven. Overføringen gjøres ved å helle prøven, dette kan også føre til kontaminasjon – da det kan virvle opp støv og partikler som havner tilbake igjen i prøven. Lysblokkade er en veldig sensitiv metode og vil kunne fange opp slike støvpartikler.

Ved avdekking av eventuell utfelling må analysene utføres på blanke løsninger (Staven et al., 2016). Dette gjør at lipidene og vitaminene ikke blir inkludert i testingen. Dette gjør at reaksjoner med disse komponentene ikke vil kunne avdekkes med denne metoden.

Destabilisering

Dråpetelling ble også gjort ved lysblokkade med Accusizer. Her er det et problem at flokkulerte dråper kan telles om 1 større dråpe, dette er dog reversibelt (Washington, 1990). Dersom dråpene er koalisert vil de også telles som 1, men dette er irreversibelt (Washington, 1990). Det kan være vanskelig å avdekke hva som sees som partikkel. Det kunne derfor vært aktuelt å se på prøven i et mikroskop for å se om større partikler har oppstått på grunn av flokkulering eller koalescens (Staven et al., 2016).

Fortynning er også en viktig feilkilde for metoden der det skal telles dråper i emulsjonen. Dette kan avdekkes ved stort std.avvik. En måte å minimere denne feilkilden på er å undersøke flere

fortynninger av samme parallell for å utelukke fortynningsfeil. Fortynningen består av stort volum MilliQ-vann med sprøyte, og lite volum prøve. Det hjelper ikke at finnpipetten klarer å trekke opp små volum, dersom sprøyteopptrekket av MilliQ-vann er lite nøyaktig.

Prøven som ble fortynnet kunne også vært laget dobbelt opp for å være sikker på å bruke samme fortynningsgrad umiddelbart som etter 4 timer, men det er ønskelig å se hva som skjer i originalprøven (med korrekt konsentrasjon) i løpet av de 4 timene. Dette var derfor ikke aktuelt. For PFAT5 beregningene var omtrent alle resultatene utenfor grenseverdien. Dette kan tyde på at det kan ha skjedd noe feil under analysen, men resultatet fra kontrollen var en del lavere. Det var også stor variasjon mellom parallellene som førte til et stort standardavvik. Dersom det hadde vært tid til det i denne oppgaven burde dette forsøket vært gjentatt for å bekrefte/avkrefte resultatene.

9. Konklusjon

Hensikten med prosjektet var å undersøke hvilke legemidler som ble benyttet på premature- og nyfødte barn på norske sykehus. Planen for å avdekke dette måtte endres fra kartlegging i klinikken til bruk av innkjøpsstatistikk. Den ny metoden gav mulighet til å undersøke innkjøp til nyfødtintensivavdelinger ved flere sykehus. Hvilke ATC-grupper av legemidler som tidligere er funnet at brukes mye ved Rikshospitalet, ble også bekreftet og ytterligere avdekket. Selv om det i dette prosjektet ikke var mulig å observere hvilke og hvordan legemidlene ble administrert til pasientene ved NICU, så gav innkjøpsstatistikken et godt grunnlag, i kombinasjon med tidligere erfaring fra ComPICU-studien, til å velge ut kombinasjoner til fysiske forlikelighetstester som hadde stor nytteverdi for klinikken. Det gjorde det også mulig å se hvordan legemiddelbruken endret seg fra et år til det neste i forhold til når det skjer ting som for eksempel en pandemi.

Forlikeligheten mellom ulike legemiddelkombinasjoner ble studert eksperimentelt. Her er det undersøkt 5 hyppig brukte legemidler ved NICU i kombinasjon med morfin, i tillegg til en 3-komponentkombinasjon med morfin:cefotaksim:Numeta G13E. Den eksperimentelle delen av prosjektet konkluderte med at morfin er forlikelig med cefotaksim, flekainid og flukonazol. Morfin og benzylpenicillin er også trolig forlikelig, men disse prøvene bør kanskje testes igjen før det er gått 4 timer fordi benzylpenicillin muligens feller ut etter en viss tid. Morfin og ampicillin bør ikke kombineres, da det er resultater som kan tyde på en begynnende utfelling. Fra litteraturen er det også usikkerhet rundt forlikelighet mellom morfinsulfat og ampicillin.

3-komponentkombinasjonen med morfin, cefotaksim og Numeta G13E ser ikke ut til å ha noen tegn til utfelling. Analysene som avdekker stabiliteten til emulsjonen, bør derimot gjentas fordi resultatene til både kontrollen og prøvene var høye og over oppgitte grenseverdier noe som kan tyde på uforlikelighet.

10. Referanser

Handbook on injectable drugs.

ADAMKIN, D. H. & RADMACHER, P. G. 2014. Current trends and future challenges in neonatal parenteral nutrition. *J Neonatal Perinatal Med*, 7, 157-64.

AMENDOR AS Barns utvikling. Norsk Digital Læringsarena.

BALL, P. A. 2003. Intravenous in-line filters: filtering the evidence. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 6, 319-25.

BAXTER. 2021. *Numeta* [Online]. Available: <https://www.baxter.no/nb/helsepersonell/nutritional-care/numeta-til-ernaeringsbehandling-av-premature-barn-spedbarn-og-barn> [Accessed].

BERGE, V. S., NEZVALOVA-HENRIKSEN, K., NILSSON, N., ANDERSSON, Y., BRUSTUGUN, J. & THO, I. 2021. Er legemidlene kompatible? *Farmatid*.

BMJ. 2020. *Prematur/for tidlig fødsel* [Online]. Available: <https://www.helsenorge.no/fodsel/prematur-fodsel/> [Accessed 22.03.21].

BODENREIDER, O. & RODRIGUEZ, L. M. 2014. Analyzing U.S. prescription lists with RxNorm and the ATC/DDD Index. *AMIA Annu Symp Proc*, 2014, 297-306.

BOUCHOUD, L., FONZO-CHRISTE, C., KLINGMÜLLER, M. & BONNABRY, P. 2013. Compatibility of intravenous medications with parenteral nutrition: in vitro evaluation. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 37, 416-424.

BRADLEY, J. S., WASSEL, R. T., LEE, L. & NAMBIAR, S. 2009. Intravenous ceftriaxone and calcium in the neonate: assessing the risk for cardiopulmonary adverse events. *Pediatrics*, 123, e609-13.

BRAUT, G. S. 2020. Rikshospitalet. *Store Norske Leksikon*.

BRUNVAND, L. 2017. G9 Barn og legemidler. *Norsk Legemiddelhåndbok*.

CAMPBELL, A. L., PETROVSKI, M., SENARATHNA, S. G., MUKADAM, N., STRUNK, T. & BATTY, K. T. 2020. Compatibility of pentoxifylline and parenteral medications. *Arch Dis Child*, 105, 395-397.

DE BASAGOITI, A., KATSUMITI, A., ABASCAL, S., BUSTINZA, A., LÓPEZ-GIMÉNEZ, L. R., PASCUAL, P., DE MIGUEL, M. & CAMPINO, A. 2020. Physical compatibility of alprostadil with selected drugs commonly used in the neonatal intensive care units. *Eur J Pediatr*.

DESIGNUA Tyndall effect. shutterstock.

DET NORSKE AKADEMIS ORDBOK. *Forlikelig* [Online]. Available: <https://naob.no/ordbok/forlikelig> [Accessed].

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, 2635-2644.

DRISCOLL, D. F. 2005. Stability and compatibility assessment techniques for total parenteral nutrition admixtures: setting the bar according to pharmacopeial standards. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 8, 297-303.

DRISCOLL, D. F. 2006. Lipid injectable emulsions: Pharmacopeial and safety issues. *Pharm Res*, 23, 1959-69.

DRISCOLL, D. F. 2015. Commercial lipid emulsions and all-in-one mixtures for intravenous infusion - composition and physicochemical properties. *World Rev Nutr Diet*, 112, 48-56.

EMA 2016. 10-year report to the European Commission. General report on the experience acquired as a result of the application of the Paediatric Regulation. EMA/231225/2015 ed.: European Medicines Agency.

ESPNES, K. A. 2011. LEGEMIDLER TIL BARN OG UNGE UTFORDRINGER OG FALLGRUVER. In: HOSPITAL, S. O. (ed.).

FELLESKATALOGEN Tambocor.

FELLESKATALOGEN. 2020. *Benzylpenicillin* [Online]. Available: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/benzylpenicillin-panpharma-546789> [Accessed 05.04.21].

FELLESKATALOGEN 2021.

FOLKEHELSEINSTITUTTET. 2018. *Definition and general considerations* [Online]. Available: https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/ [Accessed 20.01.21].

FOOD DIAGNOSTICS.

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. *Am J Health Syst Pharm*, 70, 520-4.

FUSCH, C., BAUER, K., BÖHLES, H. J., JOCHUM, F., KOLETZKO, B., KRAWINKEL, M., KROHN, K. & MÜHLEBACH, S. 2009. Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *Ger Med Sci*, 7, Doc15.

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.

GIKIC, M., DI PAOLO, E. R., PANNATIER, A. & COTTING, J. 2000. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. *Pharm World Sci*, 22, 88-91.

GRAY, B. W., GONZALEZ, R., WARRIER, K. S., STEPHENS, L. A., DRONGOWSKI, R. A., PIPE, S. W. & MYCHALISKA, G. B. 2012. Characterization of central venous catheter-associated deep venous thrombosis in infants. *J Pediatr Surg*, 47, 1159-66.

HARDY, G. & MESSING, B. 2005. Beyond the bag horizon. *Nutrition*, 21, 1179-1180.

HILL, S. E., HELDMAN, L. S., GOO, E. D., WHIPPO, P. E. & PERKINSON, J. C. 1996. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 20, 81-7.

HINNA, U. T. 03.03.21 2021. RE: *Sørlandet sykehus; Totalt antall liggedøgn 2019, 2020*. Type to HOLM, T. H.

HOLMLUND, J.-H. 01.03.21 2021. Type to HOLM, T. H.

IV COMPATIBILITY. IBM MICROMEDEX. 2021. Available:

https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/AB92BB/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/855D5A/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.FindIVCompatibility?navitem=topIV&isToolPage=true [Accessed].

KALIKSTAD, B., SKJERDAL, A. & HANSEN, T. W. 2010. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child*, 95, 745-8.

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. *N Engl J Med*, 349, 1157-67.

KOBLE. 2020. *Aldersinndeling og nyfødt terminologi* [Online]. Available:

https://www.koble.info/Aldersinndeling_og_nyf%C3%B8dtterminologi [Accessed 14.03.21].

KOLETZKO, B., GOULET, O., HUNT, J., KROHN, K., SHAMIR, R., PARENTERAL NUTRITION GUIDELINES WORKING, G., EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL, N., METABOLISM, EUROPEAN SOCIETY OF PAEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, H., NUTRITION & EUROPEAN SOCIETY OF PAEDIATRIC, R. 2005. 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 41 Suppl 2, S1-87.

LEAL, K. D., LEOPOLDINO, R. W., MARTINS, R. R. & VERÍSSIMO, L. M. 2016. Potential intravenous drug incompatibilities in a pediatric unit. *Einstein (Sao Paulo)*, 14, 185-9.

LEGEMIDDELHÅNDBOKA. 2016. *Bredspektrede penicilliner* [Online]. Available:

https://www.legemiddelhandboka.no/L1.2.3/Bredspektrede_penicilliner [Accessed 23.03.21].

- LEGEMIDLER TIL BARN. 2020. *Blandekort* [Online]. Available: <https://www.legemidlertilbarn.no/helsepersonell/blandekort/Sider/Blandekortliste.aspx> [Accessed].
- LEGEMIDLERTILBARN.NO. *Legemidler til barn* [Online]. Nationalt kompetansenettverk for legemidler til barn. [Accessed].
- LEVENE, M. I., WIGGLESWORTH, J. S. & DESAI, R. 1980. Pulmonary fat accumulation after intralipid infusion in the preterm infant. *Lancet*, 2, 815-8.
- LOR, E., SHEYBANI, T. & TAKAGI, J. 1991. Visual compatibility of fluconazole with commonly used injectable drugs during simulated Y-site administration. *Am J Hosp Pharm*, 48, 744-6.
- MACIAS, J. M., MARTIN, W. J. & LLOYD, C. W. 1985. Stability of morphine sulfate and meperidine hydrochloride in a parenteral nutrient formulation. *Am J Hosp Pharm*, 42, 1087-94.
- MALVERN.
- MARECHAL, F. J. N. K. L. 01.03.21 2021. RE: *Liggedøgn, nyfødtintensiv, Drammen sykehus*.
- MCKINNON, B. T. 1996. FDA safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*, 11, 59-65.
- MESTAD, I. O. 2020. Flukonazol. *Store norske leksikon*.
- NERLIENS MESZANSKY.
- NEUBERT, A., WONG, I. C., BONIFAZI, A., CATAPANO, M., FELISI, M., BAIARDI, P., GIAQUINTO, C., KNIBBE, C. A., STURKENBOOM, M. C., GHALEB, M. A. & CECI, A. 2008. Defining off-label and unlicensed use of medicines for children: results of a Delphi survey. *Pharmacol Res*, 58, 316-22.
- NEWTON, D. W. 2013. Y-site Compatibility of Intravenous Drugs With Parenteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 37, 297-9.
- NIEVES-CORDERO, A. L., LUCIW, H. M. & SOUNEY, P. F. 1985. Compatibility of narcotic analgesic solutions with various antibiotics during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm*, 42, 1108-9.
- NILSSON, N. 15.03.21 2021. RE: *Liggedøgn ved nyfødtintensiv avdeling Rikshospitalet*. Type to HOLM, T. H.
- NORSK BARNELEGEFORENING. 2011. *Pediatriveiledere - 13.2 Legemiddelreaksjoner* [Online]. Helsebiblioteket. Available: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?key=144666&menuitemkeylev2=5976> [Accessed].
- NORSK BARNELEGEFORENING. 2013. *Pediatriveiledere. Valg av antibiotika - generelle betraktninger* [Online]. Available: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=6747&menuitemkeylev2=6513&key=154602> [Accessed 15.02.21].
- NORSK BARNELEGEFORENING. 2017. *Pediatriveiledere. 3.2 antibakterielle midler til systemisk bruk* [Online]. Available: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=5962&menuitemkeylev2=5965&key=144442> [Accessed 15.02.21].
- NORSK BARNELEGEFORENING. 2021. *Pediatriveiledere, 18.2 Sedasjon til barn på respirator* [Online]. Available: <https://www.helsebiblioteket.no/pediatriveiledere?menuitemkeylev1=11574&menuitemkeylev2=12802&key=271322> [Accessed 08.03.21].
- NUMETA BAXTER 2021. Felleskatalogen.
- NYFØDTINTENSIVAVDELING, S. I. Ø. 03.03.21 2021. RE: *Totalt antall liggedøgn ved Sykehuset i Østfold*. Type to HOLM, T. H.
- 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.

- 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. *Am J Health Syst Pharm*, 62, 1177-83.
- PATEL, P. & BHATIA, J. 2017. Total parenteral nutrition for the very low birth weight infant. *Semin Fetal Neonatal Med*, 22, 2-7.
- PUGH, C. B., PABIS, D. J. & RODRIGUEZ, C. 1991. Visual compatibility of morphine sulfate and meperidine hydrochloride with other injectable drugs during simulated Y-site injection. *Am J Hosp Pharm*, 48, 123-5.
- RIERA, P., GARRIDO-ALEJOS, G., CARDENETE, J., MOLINER, E., ZAPICO-MUNIZ, E., CARDONA, D. & GARIN, N. 2018. Physicochemical Stability and Sterility of Standard Parenteral Nutrition Solutions and Simulated Y-Site Admixtures for Neonates. *Nutr Clin Pract*, 33, 694-700.
- ROWLAND, M. 2011. *Age, Weight, and Gender. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics : concepts and applications*, Philadelphia, Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
- SHAH, S. S., HALL, M., GOODMAN, D. M., FEUER, P., SHARMA, V., FARGASON, C., JR., HYMAN, D., JENKINS, K., WHITE, M. L., LEVY, F. H., LEVIN, J. E., BERTOCH, D. & SLONIM, A. D. 2007. Off-label drug use in hospitalized children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 161, 282-90.
- SPIGSET, O. 2018. Legemiddelbehandling av barn. *Norsk Helseinformatikk*.
- STATISTISK SENTRALBYRÅ. 2020. *Liggedager* [Online]. Available: <https://www.ssb.no/a/metadatas/conceptvariable/vardok/2561/nb> [Accessed 15.01.21].
- STAVEN, V. 2015. *Y-site compatibility testing of intravenous drugs and total parenteral nutrition Establishment of a test program and study of mixtures relevant for children*
- Philosophiae Doctor, UiT The Arctic University of Norway.
- 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, 448-462.
- STAVEN, V., WANG, S., GRONLIE, 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.
- 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, 270-83.
- STEPHENS, B. E., WALDEN, R. V., GARGUS, R. A., TUCKER, R., MCKINLEY, L., MANCE, M., NYE, J. & VOHR, B. R. 2009. First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*, 123, 1337-43.
- STORESUND, I. 2020. *Parallellinfusjon av legemidler og total parenteral ernæring ved intensivavdeling for nyfødte*
- En studie med kvalitative intervjuer av sykepleiere og test av forlikelighet mellom utvalgte kombinasjoner. Masteroppgave, Universitetet i Oslo.
- TEIGEN, A., WANG, S., TRUONG, B. T. & BJERKNES, K. 2017. Off-label and unlicensed medicines to hospitalised children in Norway. *J Pharm Pharmacol*, 69, 432-438.
- THOMAS SCIENTIFIC.
- TRISSEL, L. 2009. *Handbook on Injectable Drugs*, American Society of Health-System Pharmacists.
- TRISSEL, L., GILBERT, J. D., MARTINEZ, J., BAKER, M., WALTER, W. & MIRTALLO, J. 1999. Compatibility of Medications With 3-in-1 Parenteral Nutrition Admixtures. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*, 23, 67-74.
- TRISSEL LA 2007. Compatibility of ampicillin sodium with common parenteral medications. *Compatibility data*, TriPharma.
- 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, 1295-300.

- USP United States Pharmacopeia (2015). USP monographs: Lipid Injectable Emulsion. In USP 38–NF 33. <http://www.uspnf.com>. Sett: 09 Mai 2020.
- VELTRI, M. & LEE, C. K. 1996. Compatibility of neonatal parenteral nutrient solutions with selected intravenous drugs. *Am J Health Syst Pharm*, 53, 2611-3.
- VERMEIRE, A. & REMON, J. P. 1999. Stability and compatibility of morphine. *International Journal of Pharmaceutics*, 187, 17-51.
- VIDAS, L. 2020. *Forlikelighet av TPN og legemidler som parallellinfusjon til nyfødte; Funn fra fysikalske tester og intervju med sykepleiere – en mixed methods studie*. Masteroppgave, Universitetet i Oslo.
- VWR.
- WASHINGTON, C. 1990. The stability of intravenous fat emulsions in total parenteral nutrition mixtures. *International Journal of Pharmaceutics*, 66, 1-21.
- WATSON, D. 1985. Piggyback compatibility of antibiotics with pediatric parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 9, 220-4.
- WERTHEIMER, A. I. 1986. The defined daily dose system (DDD) for drug utilization review. *Hosp Pharm*, 21, 233-4, 239-41, 258.
- ZENK, K. E. 1987. Intravenous drug delivery in infants with limited i.v. access and fluid restriction. *Am J Hosp Pharm*, 44, 2542-5.
- ØSTERBERG, C. T. 2018. *Forlikelighet mellom legemidler og total parenteral ernæring som parallellinfusjon til barn*
- *Kartlegging på Barneintensiv og Nyfødtintensiv avdeling på Rikshospitalet og test av fysikalsk forlikelighet for utvalgte kombinasjoner*. Masteroppgave,.

Appendiks I

Eksempel på rekonstituering og fortynning av legemiddel. Her illustrert med tillaging av cefotaksim 10 mg/mL

FARMASØYTISK INSTITUTT					Produksjon Steril
ARBEIDSEDDEL STERILPRODUKSJON					
Cefotaxim 10 mg/ml					
Utarbeidet av: Tone Huseby Holm	Mengde pr enhet: 50ml	Antall enheter:	Emballasje: Sentrifugerør,	Produksjon påbegynt:	Produksjonsnr:

Nr	Innholdsstoff	Produsent, land	Batchnr. / LOT	Utl.dato	Mengde	Sign
I	Cefotaxim 2 g					
II	Steril vann					
III	Glukose 50 mg/mL					



Trinn	Beskrivelse	Sign
1	Preparasjonssone klargjøres. a. Vask av LAF-benk med spritet klut b. Spriting av utstyr – se utstyrliste	
	<i>FORTYNNING AV LEGEMIDDEL</i>	
2	I tilsettes 10 ml II . Bland til alt er oppløst.	
3.	2,5 ml I+II overføres til et sentrifugerør merket C10 og fortynnes videre med III til 50 ml. Vend forsiktig 10 ganger for å blande. Gjentas _____ ganger (= _____ ml).	
	Blandet klokkeslett: _____	
	<i>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</i>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt for bruk	

Appendiks II

Eksempel på fortynning av legemiddel som oppbevares i ferdig oppløsning.

Her illustrert med tillaging av morfin 0,2 mg/mL

FARMASØYTISK INSTITUTT				Produksjon Steril
ARBEIDSEDEL STERILPRODUKSJON Morfin 0,2 mg/ml				
Utarbeidet av: Tone Huseby Holm	Mengde pr enhet: 50ml	Antall enheter:	Emballasje: Sentrifugerør,	Produksjon påbegynt: Produksjonsnr:

Nr	Innholdsstoff	Produsent, land	Batchnr. / LOT	Utl.dato	Mengde	Sign
I	Morfin 10 mg/mL ampulle					
II	Glukose 50 mg/mL					

Trinn	Beskrivelse	Sign
1	Preparasjonssone klargjøres. a. Vask av LAF-benk med spritet klut b. Spriting av utstyr – se utstyrliste	
	FORTYNNING AV LEGEMIDDEL	
2	1 ampulle I overføres til sentrifugerør merket M, Gjentas 3 ganger	
3.	Deretter fortynnes I med II til totalt 50 ml. Vend forsiktig 10 ganger for å blande. Gjentas ____ ganger (= I+II)	
	Blandet kløkkeslett:	
	<u>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</u>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt før bruk	

Appendiks III

Produksjonsskjema for tillaging av Numeta G13E med tilsetninger. Viser tillaging av Numeta G13E TPN med illustrasjon for bryting av begge forseglingene - hentet fra SPC til Numeta.

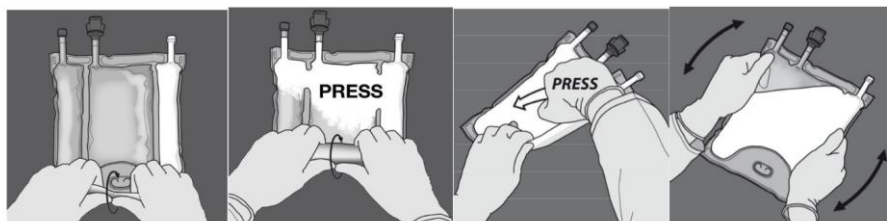
FARMASØYTISK INSTITUTT					Produksjon Steril
ARBEIDSEKEMPEL STERILPRODUKSJON					
Numeta G13E med tilsetninger					
Utarbeidet av: Tone Huseby Holm	Mengde pr enhet: 358 ml	Antall enheter: 1	Emballasje: Infusjonspose,	Produksjon påbegynt:	Produksjonsnr.:

Nr	Innholdsstoff	Produsent, land	Laget/ Batch	Utl.dato	Mengde	Sign
I	Numeta G13E				300 mL	
II	Peditrace				15 mL	
III	Soluvit				2 hetteglass	
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 sprit b. Spriting av utstyr – se utstyrsliste	
2.	I rulles for å bryte forseglingen mellom kamrene, deretter blandes aminosyreoppløsning, glukoseoppløsning og lipid-fase sammen	
3.	II tilsettes I , blandes (posen vendes 10 ganger)	
4.	III løses i IV , bland til alt er oppløst (V)	
5.	V tilsettes I+II , blandes (posen vendes 10 ganger)	
6.	VI tilsettes I+II+V , blandes (posen vendes 10 ganger)	
7.	VII tilsettes I-II+V-VI , blandes (posen vendes 10 ganger)	
8.	VIII tilsettes I-II+V-VII , blandes (posen vendes 10 ganger)	
	Blandes klokkeslett:	
	<u>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</u>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt før bruk	
	Holdbarhet etter blanding: 7 dager kjøleskap + 48 timer RT	

Aktivering av trekammerposen (bryte de to ikke-permanente forseglingene)

- Start med å rulle posen fra siden med D-henger.
- Anvend trykk inntil forseglingene åpnes.
- Deretter endre retning ved å rulle posen mot D-hengeren, fortsett til forseglingen er helt åpen. Gå frem på samme måte for å fullføre åpningen av den andre forseglingen.
- Vend posen minst tre ganger for å blande innholdet grundig. Utseendet til den blandede oppløsningen skal være en melkehvite emulsjon.



Appendiks IV

Produksjonsskjema for tillaging av Numeta G13E(aq) med tilsetninger. Viser tillaging av Numeta uten lipidfase (erstattet med MilliQ-vann) med illustrasjon for bryting av forseglingen mellom glukose og aminosyrekammeret - hentet fra SPC til Numeta.

FARMASØYTISK INSTITUTT					Produksjon Steril
ARBEIDSEDEL STERILPRODUKSJON					
Numeta G13Eaq med tilsetninger					
Utarbeidet av: Tone Huseby Holm	Mengde pr enhet: 333 ml	Antall enheter: 1	Emballasje: Infusjonspose,	Produksjon påbegynt:	Produksjonsnr:

Nr	Innholdsstoff	Produsent, land	Laget/ Batch	Utl.dato	Mengde	Sign
I	Numeta G13E (aminosyrer, glukose)				300 mL (240 mL)	
II	MilliQ vann				60 mL	
III	Numeta G13aq				300 mL	
IV	Peditrace				15 mL	
V	Glycophos				2,5 mL	
VI	Ca glukonat				15,5 mL	

Triann	Beskrivelse	Sign
1.	Preparasjonssone klargjøres. a. Vask av LAF-benk med spritet klut b. Spriting av utstyr – se utstyrliste	
2.	I rulles fra D-hengerhjørnet for å bryte forseglingen mellom aminosyreoppløsningen og glukoseoppløsningen. Deretter blandes disse oppløsningene sammen.	
3.	II tilsettes I for å erstatte lipidfasen i TPN (III), blandes (posen vendes 10 ganger)	
4.	IV tilsettes III , blandes (posen vendes 10 ganger)	
5.	V tilsettes III+IV , blandes (posen vendes 10 ganger)	
6.	VI tilsettes III+IV+V , blandes (posen vendes 10 ganger)	
	Blandes klokkeslett:	
	<i>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</i>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt før bruk	
	Holdbarhet etter blanding: 7 dager kjøleskap + 48 timer RT	

Aktivering av tokammerposen (bryte den ikke-permanente forseglingen mellom aminosyrekammeret og glukosekammeret)

- For å kun bryte forseglingen mellom aminosyre- og glukosekammeret skal posen rulles fra D-hengerhjørnet på forseglingen mellom disse to kamrene. Anvend trykk for å åpne forseglingen som skiller glukose- og aminosyrekamrene
- Plasser posen slik at kammeret med lipidemulsjonen er nærmest operatøren, og rull posen mens du beskytter lipidemulsjonskammeret i håndflatene.
- Med én hånd anvendes trykk ved å rulle posen mot slangene.
- Bytt deretter retning ved å rulle posen mot D-hengeren, og trykk med den andre hånden. Fortsett til forseglingen som skiller aminosyre- og glukoseoppløsningen, er åpnet fullstendig.
- Vend posen minst tre ganger for å blande innholdet grundig. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar, fargeløs eller svakt gul.



Appendiks V

Eksempel på produksjonsskjema for opparbeidelse av prøver. Her illustrert ved tillaging av et morfin:cefotaksim:Numeta blandingsforhold (til testing av destabilisering), et blandingsforhold med morfin:benzylpenicillin (til testing av utfelling) og tillaging av Tynndallprøver (til visuell observasjon)

FARMASØYTISK INSTITUTT					Produksjon Steril
ARBEIDSSSEDDEL STERILPRODUKSJON					
Morfin:Cefotaxim:TPN 1:9:1					
Utarbeidet av: Tone Huseby Holm	Mengde pr enhet: 40 ml	Antall enheter:	Emballasje: Sentrifugerør	Produksjon påbegynt:	Produksjonsnr:

Nr	Innholdsstoff	Produsent, land	Laget/ Batch	Utl.dato	Mengde	Sign
I	Morfin 0,2 mg/ml					
II	Numeta G13E med tilsetninger					
III	Cefotaxim 10 mg/ml					

→

Trinn	Beskrivelse	Sign
1.	Preparasjonssone klargjøres. a. Vask av LAF-benk med spritet klut b. Spriting av utstyr – se utstyrliste	
2.	1 mL I tilsettes 3 separate sentrifugerør gjennom sprøytefilter. Gjentas 2 ganger	
3.	1 mL II tilsettes I, blandes (vendes 10 ganger)	
4.	8 mL III tilsettes I+II, blandes (vendes 10 ganger)	
	Blandes klokkeslett: _____	
	Testes innen time(r). Kl.: _____	
	<u>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</u>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt før bruk	
	Filter fuktes med 2 ml	
	Sprøytefilter byttes etter 100 ml	

FARMASØYTISK INSTITUTT					Produksjon Steril
ARBEIDSSEDDEL STERILPRODUKSJON					
Morfin 0,2 mg/ml + Benzylpenicillin 100 mg/ml 1:50					
Utarbeidet av: Tone Huseby Holm	Mengde pr enhet: 40 ml	Antall enheter: 3	Emballasje: Sentrifugerør,	Produksjon påbegynt:	Produksjonsnr:

Nr	Innholdsstoff	Produsent, land	Laget	Utl.dato	Mengde	Sign
I	Morfin 0,2 mg/ml				2,4 mL	
II	Benzylpenicillin 100 mg/ml				117,6 mL	

Trinn	Beskrivelse	Sign
1	Preparasjonssone klargjøres. a. Vask av LAF-benk med spritet klut b. Spriting av utstyr – se utstyrliste	
	<i>Prøver</i>	
2	0,8 ml filtrert I overføres via filter til merkede sentrifugerør, lokket settes på umiddelbart (Gjentas 3 ganger 4MB1 1-50, 4MB2 1-50, 4MB3 1-50)	
3.	39,2 ml II tilsettes I i samme sentrifugerør gjennom et filter, lokkene settes på umiddelbart. Vend forsiktig 10 ganger for å blande (Gjentas 3 ganger 4MB1 1-50, 4MB2 1-50, 4MB3 1-50)	
	Blandet klokkeslett: _____	
4.	Prøvene testes I løpet av _____ time(r). Kl.: _____	
	<u>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</u>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt før bruk	
	Filter fuktes med 2 ml væske som skal filtreres før bruk	
	Hvert filter byttes etter filtrert ca. 100 ml	

FARMASØYTISK INSTITUTT					Produksjon Steril
ARBEIDSSEDDEL STERILPRODUKSJON					
Morfin 0,2 mg/ml + Ampicillin 100 mg/ml					
Utarbeidet av: Tone Huseby Holm	Mengde pr enhet: 10 ml	Antall enheter: 3+3+3+3	Emballasje: Tyndall-rør	Produksjon påbegynt:	Produksjonsnr:

Nr	Innholdsstoff	Produsent, land	Laget	Utl.dato	Mengde	Sign
I	Ampicillin 100 mg/ml				76 mL	
II	Morfin 0,2 mg/ml				35 mL	
III	MilliQ vann				10 mL	

Trinn	Beskrivelse	Sign
1	Preparasjonssone klargjøres. a. Vask av LAF-benk med spritet klut b. Spriting av utstyr – se utstysliste	
	Kontroller	
2	10 ml I tilsettes et tyndall-rør gjennom sprøytefilter, parafilm settes på umiddelbart (C)	
3	10 ml II tilsettes et tyndall-rør gjennom sprøytefilter, parafilm settes på umiddelbart (M)	
4	10 ml III tilsettes et tyndall-rør gjennom sprøytefilter, parafilm settes på umiddelbart (MQ)	
	Prøver: 2+1	
5	3 ml filtrert I overføres til et tyndalrør (gjentas 3 ganger MC1, MC2, MC3)	
6	7 ml II tilsettes I gjennom filter, parafilm settes på umiddelbart. Vend forsiktig 10 ganger for å blande. (gjentas 3 ganger MC1, MC2, MC3)	
	Blandet klokkeslett:	
	Prøver: 1+1	
7	5 ml filtrert I overføres til et tyndalrør (gjentas 3 ganger MC1, MC2, MC3)	
8	5 ml II tilsettes I gjennom filter, parafilm settes på umiddelbart. Vend forsiktig 10 ganger for å blande. (gjentas 3 ganger MC1, MC2, MC3)	
	Blandet klokkeslett:	

	Prøver: 1+67	
9	0,2 ml filtrert II overføres til et tyndalrør (gjentas 3 ganger MC1, MC2, MC3)	
10	9,8 ml I tilsettes II gjennom filter, parafilm settes på umiddelbart. Vend forsiktig 10 ganger for å blande. (gjentas 3 ganger MC1, MC2, MC3)	
	Blandet klokkeslett:	
	<u>PROSEDYREKONTROLLER OG KOMMENTARER</u>	
	Alle løsninger kontrolleres visuelt for bruk	
	Alle løsninger observeres visuelt innen 1 time og etter 4 timer	
	Filter fuktes med 2 ml væske som skal filtreres for bruk	
	Hvert filter byttes etter filtrert 100mL	

Appendiks VI

SOP Forberedelser

Av: Vigdis Staven

Revidert: 11.2019, Liv Vidas. 24.03.2021, Tone H. Holm

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 MilliQ-vann og soniker de i ca. 15 min (én gang i uka, og ved behov)
- Tøm av vannet
- Skyll deretter flaskene 3 ganger med MilliQ-vann.
- Fyll opp med MilliQ-vann.
- Tøm ut vannet etter endt arbeidsdag
- De dagene man ikke sonikerer flasken skylles flasken 3 ganger med MilliQ-vann før de fylles opp

Sentrifugerør:

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

Tynndallrør:

- Finn frem det antall Tynndallrør du trenger til prøvene
- Rengjør Tynndallrør med zalo og en myk flaskebørste. Skyll de godt.
- Fyll et rent begerglass med rengjorte Tynndallrør.
- Fyll rørene og glasset med MQ-vann slik at vannet dekker toppen av Tynndallrørene.
- Dekk til med parafilm og soniker i ca. 15 min.
- Tøm ut sonikeringsvannet
- Klipp opp et passelig antall flak med aluminiumsfolie til hvert av rørene
- Ta på hansker
- Skyll rørene en og en i MilliQ-vannkrana, på inn-og utside og sett på (med en gang!) et flak med aluminiumsfolie som også skylles i MilliQ-vannkrana.
- Steriliser rørene ved 180 OC 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 MilliQ-vann, dekk til med parafilm og soniker dette i ca. 15 min.
- Tøm av vannet.
- Skyll begerglasset med MilliQ-vann ca. 3 ganger.
- Klipp opp ønsket mengde parafilmruter til Tynndallrørene 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 MilliQ-vann slik at alle filmene dekkes og dekk til glasset med parafilm skylt i MilliQ-vann.

Appendiks VII

SOP Analyser vannfasen

Av: Vigdis Staven

Revidert: 11.2019, Liv Vidas. 24.03.2021, Tone H. Holm

Lysblokkade (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 MilliQ-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 MilliQ-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 MilliQ-vann som beskrevet over.
- Når du er ferdig med analysene for dagen: skyll gjennom slangen med MilliQ-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 µm, 5 µm, 10 µm og 25 µm i Excell.
- For å åpne en fil fra Accusizerprogrammet. Trykk "read". Husk å velge samlefila av alle "pulls", dvs. den med endelse "CB.s780", IKKE "CB.asc".

Turbidimetri:

- Ha på vinylhansker el 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 MilliQ-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 sentrifugerøret 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 pusses 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 fylles prøveglassene til randen med MilliQ-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 Tynndall:

- Puss utsiden av Tynndallrøret 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 papplatt 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 Tynndalleffekt. Notér det du observerer!
- La gjerne en person nr. 2 ta et blick 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 elektroden).
- Husk å kalibrer pH-meteret med buffere hver dag.
- Sjekk at pH-meteret er i god stand. Fyll opp med KCl etc.
- Rens elektroden godt mellom målinger!

Appendiks VIII

SOP Dråpetelling ved lysblokkade

Av: Ingebjørg Storesund

Revidert: Tone H. Holm

- Filtrer 0,22 μm 40 mL MilliQ-vann fra duranflaske til et sentrifugerør i en LAF-benk. Gjenta for det antall sentrifugerør som er nødvendig til fortykning av prøvene, i tillegg til en i reserve.
- Sett Sel. Extinction Range under control menu i programmet til Accusizeren.
 - Calibration \rightarrow load sum sensor \rightarrow finn Accusizermappa og velg 1112912e.sns \rightarrow åpne
 - Endre nedre grense til 1,8 μm .
 - Still inn experimental parameters: control menu \rightarrow experimental parameters \rightarrow 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
- Skyll gjennom slangen før, mellom og etter analyse med MilliQ-vann ved å bruke syringe flush (dobbeltpil). Skyll til displayet viser under 10 partikler/mL
- Filnavn: control menu \rightarrow operator control menu
- Rett før analyse vendes prøven som skal analyseres tre ganger før ønsket mengde prøve overføres ved hjelp av en automatpipette til ett av sentrifugerørene med 40 mL MilliQ-vann. Noter fortykningsgraden. Innholdet vendes forsiktig for å blande prøven.
- Trykk på «G» for å starte målingen.
- Ved dråpeinnhold på over 9000 dråper/mL må prøven fortyknes ytterligere og målingen gjentas.
- Lagre filen

Appendiks IX

SOP Zetasizer

Av: Ingebjørg Storesund

Revidert: Tone H. Holm

- Ta på hansker. Finn en ny, støvfri kyvette og overfør 1 mL av ferdig fortynnet prøve. Sett på et lokk. Hold kyvetten opp mot lyset for å se etter luftbobler og støv. Tørk av evt. støv på utsiden med et linsepapir.
- Måle partikkelstørrelse - Sett kyvetten med trekanten mot deg ned i maskinen. - Lagre prøvetakingen:
 - File → new
- Endre til Size
- Measure
 - Measurement type: Size
 - Sample:
 - Velg navn. Kan også legge til tilleggs info, eks fortynning
 - Material
 - Dispersant → fortynningsmedie, velg vann
 - Temperature → 25° C, Equilibration minst 300 sek.
 - Cell → disposable cuvette DTS0012
 - Measurement
 - Measurement angle
 - 173°C
 - Measurement duration → automatic, 3 målinger, Delay = 0
 - Advanced, kan forlenge måletiden ved store partikler
 - Position method: hvor den måler → seek
 - Attenuation Yes automatic
 - Data processing
 - Normal resolution (general...)
- Ok → Start
- Når ferdig: marker alle tre radene for å se gjennomsnittsverdi

Måle Zetapotensial

Skyll kapillærcellen med 96% etanol, deretter MilliQ-vann. Rist av vannet. Tilsett ca. 1 mL prøve med en sprøyte mens du heller på celler for at luften skal trekkes igjennom kapillærrøret. Sett på propper og sjekk innholdet for støv og bobler. Trekanten skal vende utover når cellen settes inn i instrumentet.

- Endre fra Size til Summary eller Zeta
- Velg measure
 - Measurement type: Zeta Potential
 - Manual: samme innstillinger som for måling av partikkelstørrelse, men noen endringer:
 - Sample
 - Temperature → Endre equilibration time for temperatur til 120 sek.
 - Cell → Cell type: DTS 1060
 - Measurement:
 - Endre til 5 målinger
 - Data processing:
 - Auto mode

Ved endt måling skylles kapillærcellen i 96% etanol, deretter MilliQ-vann. Cellen oppbevares med propper for å hindre at støv kommer inn i kapillærrøret.

Appendiks X

Eksempel fra morfin:cefotaksim:Numeta G13E

Resultatskjema for testing av utfelling

(morfin+cefotaxim+Numeta G13E)

Dato

Skjemanummer			
Arbeidsseddel			
Test			

Accusizer

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Morfin	Cefotaxim	TPNaq	MQ
#/15 mL							
#/mL							
Filnavn							

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Morfin	Cefotaxim	TPNaq	MQ
#/15 mL							
#/mL							
Filnavn							

Turbidimeter

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Morfin	Cefotaxim	TPNaq	MQ
FNU							
Klokkeslett							

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Morfin	Cefotaxim	TPNaq	MQ
FNU							
Klokkeslett							

pH-meter

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Morfin	Cefotaxim	TPNaq	MQ
pH							

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Morfin	Cefotaxim	TPNaq	MQ
pH							

Visuelle observasjoner

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Morfin	Cefotaxim	TPNaq	MQ
<u>Observasjon hvitt lys</u>							
<u>Observasjon laser</u>							

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Morfin	Cefotaxim	TPNaq	MQ
<u>Observasjon hvitt lys</u>							
<u>Observasjon laser</u>							

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	Morfin	Cefotaxim	TPNaq	MQ
<u>Observasjon hvitt lys</u>							
<u>Observasjon laser</u>							

Appendiks XI

Resultatskjema for testing av destabilisering

Dato

Skjemanummer			
Arbeidsseddel			
Test			

Accusizer

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
#/15 mL				
#/mL				
Filnavn				

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
#/15 mL				
#/mL				
Filnavn				

Zetasizer (Standard: _____ -40mV +/- _____)

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
Størrelse (d.nm)				
PDI				
Z-potensiale (mV)				
Filnavn				
Klokkeslett				

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
Størrelse (d.nm)				
PDI				
Z-potensiale (mV)				
Filnavn				
Klokkeslett				

pH-meter

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
pH				

Kl.:	Parallell 1	Parallell 2	Parallell 3	TPN
pH				

Appendiks XII

PROSJEKTPROTOKOLL

1. Prosjekttittel

Kompatibilitet av legemidler og parenteral ernæring ved nyfødteintensiv Sykehuset i Vestfold HF (SiV).

2. Sammendrag

Premature og nyfødte barn på intensivavdeling trenger ofte intravenøs behandling med medisiner og ernæring. Denne pasientgruppen har ofte begrenset antall innganger, dette gjør det vanskelig å gi ernæring og medisiner separat. Det er i disse tilfellene viktig å vite hvilke kombinasjoner som ikke bør gis sammen.

Prosjektet er en kvalitetsstudie som skal undersøke kompatibiliteten til legemidler og parenteral ernæring som brukes av disse pasientgruppene. Prosjektet skal utføres i to deler;

Del 1 – er en analysedel som utføres ved Medisinsk nyfødteintensivpost 4A ved SiV. Analysene som gjøres her vil avgjøre hvilke kombinasjoner som skal undersøkes i del 2.

Del 1.1: Det vil samles inn ulike aktuelle kombinasjoner ved hjelp av litteratursøk og retrospektiv dataanalyse fra premature og nyfødte barn innlagt ved Medisinsk nyfødteintensivpost 4A ved SiV.

Del 1.2: Fokusgruppeintervjuer av leger og sykepleiere ansatt ved Medisinsk nyfødteintensivpost 4A ved SiV vil ytterligere avgrense hvilke 3 kombinasjoner som skal undersøkes eksperimentelt i del 2 av prosjektet.

Del 2 – er en eksperimentell del som skal utføres ved Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo (UiO). Her vil kompatibiliteten til utvalgte kombinasjoner undersøkes ved å utføre målinger på blandingenes Zetapotensiale, DLS (fra engelsk Dynamic Light Scattering), Lysblokkade, pH, turbiditet og Tyndalleffekt, umiddelbart og 4 timer etter blanding.

3. Innledning

Premature og nyfødte barn som er innlagt på intensivavdeling er ofte kritisk syke, disse pasientene trenger medisinsk intravenøs behandling med opptil flere ulike legemidler (Bouchoud et al., 2013, Riera et al., 2018). Pasienter i disse gruppene er små og deres perifere vener er ofte skjøre, det er derfor et begrenset antall innganger. Små nyfødte barn er svært følsomme for underernæring og krever kontinuerlig tilførsel av ernæring. Pasientene som er kritisk syke og/eller premature kan ikke alltid innta enteral ernæring og må derfor få ernæring parenteralt. Dette gjør at ernæring og medisiner ofte må gis i samme lumen (Bouchoud et al., 2013, Hardy and Messing, 2005).

Det er store interindividuelle variasjoner hos pediatrike pasienter. Det er også mange utfordringer med å inkludere denne pasientgruppen i studier. De fleste legemidler som benyttes i terapi til barn, spesielt premature og nyfødte barn, er derfor ikke testet på denne pasientpopulasjonen. For barn innlagt på sykehus er det vist at $\frac{3}{4}$ av pasienter under 18 år mottar legemidler som er forskrevet «off label», dvs. indisert utenfor sin indikasjon, administrasjonsform eller aldersgruppe (Shah et al., 2007, Neubert et al., 2008).

Parenteral ernæring gitt til voksne og barn varierer ofte i sammensetning og pH. For eksempel vil en annen sammensetning av aminosyrer gjøre pH lavere, pga flere sure aminosyrer, i ernæring som skal gis til barn. Ernæring til barn har også ofte en høyere konsentrasjon av sporstoffer som kalsium, magnesium og fosfat (Hardy and Messing, 2005), dette er stoffer som kan danne tungtløselige salter med ulike legemidler.

Det at barna ligger i inkubator kan i tillegg føre til at legemiddelet og ernæringen blir utsatt for høyere temperatur og økt kontakttid (Hardy and Messing, 2005). Dette påvirker stabiliteten til PN-løsninger. Det er også viktig at verken legemiddelet eller metabolitter påvirker pH eller reagerer med noen av ernæringskomponentene (Hardy and Messing, 2005). Inkompatibilitet er rapportert hos over 15% av pediatriske pasienter, men andelen av uoppdagede inkompatibiliteter er trolig mye høyere fordi dette er et område det er få studier på.

Pediatriske pasienter har en lavere væskekapasitet enn voksne derfor gis legemidler og parenteral ernæring til disse pasientene ofte under væskerestriksjon, det vil si i konsentrert tilstand. Alle disse faktorene kan påvirke løsningsenes fysikalsk-kjemiske egenskaper og ekstrapolering av data fra voksne pasienter er ikke forsvarlig. Det trengs derfor flere forlikelighetsstudier på parenteral ernæring og legemidler gitt til barn (Kalikstad et al., 2010, Fox et al., 2013, Gikic et al., 2000).

En fysikalsk-kjemisk uforlikelighet er en destabilisering, utfelling eller misfarging av en løsning som skjer *in vitro*, i motsetning til farmakokinetisk eller farmakodynamisk uforlikelighet som skjer *in vivo* (Gikic et al., 2000). I forbindelse med intravenøs behandling er vi ofte redd for fysikalsk-kjemiske uforlikeligheter som kan føre til dødelige embolier. Man ønsker derfor å gi så mye som mulig separat. Dette er ofte ikke mulig for pediatriske pasienter og det er derfor viktig å vite hva som kan og ikke kan gis i samme lumen. Et tragisk eksempel alvorlige hendelser etter en utfellingsreaksjon er dødsfall av syv nyfødte barn etter administrasjon av ceftriaxon og kalsiumholdige løsninger i samme intravenøse kateter (Bradley et al., 2009).

Blodårene til pediatriske og voksne pasienter har stor variasjon i størrelse og tetthet av blodårer. Det er for eksempel mindre tetthet av kapillærer hos nyfødte og små barn (Doessegger et al., 2012). Dette gjør at risikoen er større for å utvikle embolier hos denne pasientgruppen enn hos større barn og voksne.

Tilsetninger, som endrer pH eller saltbalansen, i ernæringer kan føre til utfellinger av for eksempel kalsiumfosfat-salter. Det er vist at slike utfellinger kan akkumuleres i organer i kroppen og føre til alvorlige hendelser, i verste fall død (Hill et al., 1996, Doessegger et al., 2012).

Parenteral ernæring er en kompleks sammensetning av næringsstoffer. Tilsetning av legemidler til en slik blanding kan derfor ødelegge den fysikalsk-kjemiske stabiliteten og føre til utfellinger. Total parenteral ernæring, er ernæring som også inneholder lipider. lipidfasen og vannfasen er ikke blandbare og det dannes derfor en lipidemulsjon som er termodynamisk ustabil. Destabilisering av denne kan gjøre at lipiddråpene i emulsjonen går sammen til større dråper som kan skape embolier inne i kroppen.

I den europeiske farmakopeen er det ingen krav til dråpestørrelse i lipidemulsjoner som skal injiseres, men i den amerikanske farmakopeen (USP; United States Pharmacopeia) er det krav om at volum-vekt prosenten av lipider i dråper større enn 5 mikrometer (PFAT5) ikke skal være større enn 0,05% (USP). Det finnes ulike måter å undersøke tendensen disse dråpene har til å gå sammen.

Partikler i en løsning er omringet av ioner som er tett bundet til partikkelen og et lag som ligger i et diffust lag rundt partikkelen. Zetapotensiale er en måling på relative ladningen til området utenfor det innerste laget av ioner. Dersom dette potensiale er nær 0mV vil partiklene ha en tendens til å gå sammen. Man ønsker derfor et zetapotensiale som frastøter partiklene fra hverandre nok til at de ikke går sammen, men ikke så mye at det destabiliserer blandingen.

Parenteral ernæring, som inneholder lipider, er en termodynamisk ustabil emulsjon. Det er i disse løsningene ønskelig med zetapotensiale på mellom -40mV – (-50mV), da dette er da dråpene i lipidemulsjonen er stabile og ikke går sammen til større dråper (creaming) (Driscoll, 2015). Store lipiddråper kan føre til blokkeringer (Levene et al., 1980). Det er derfor viktig at det er elektrostatisk frastøtning mellom lipiddråpene. Noe som oppnås blant annet ved å holde pH stabil, da dette påvirker ladningene i blandingen (Driscoll, 2015).

Partikler i en løsning vil bevege seg i løsningen med brownske bevegelser – tilfeldige bevegelser som oppstår når partikler kolliderer med molekyler i en løsning. Større partikler vil bevege seg saktere enn mindre partikler, fordi det krever mer energi å «dytte» større partikler. I tillegg vil en partikkel som kommer i veien for en lysstråle spre lyset. Ved å lyse igjennom en prøve kan det relative antallet av partikler og størrelsen på disse bestemmes ved å estimere hastigheten lyset fluktuerer når partikkelen kommer i veien for lysstrålen i en bestemt temperatur.

For å undersøke utfellinger kan man måle turbiditet eller Tynndalleffekt. Dette kan ikke gjøres på emulsjoner da lipiddråpene vil måles som partikler. Derfor må disse målingene gjøres på ernærings-legemiddelblandinger som ikke inneholder fett.

Når partikler kommer i veien for en lysstråle vil lyset spres. Dette brukes for å måle hvor mye av lyset som spres når en lysstråle går igjennom løsningen fra ulike vinkler. Jo flere partikler i løsningen, jo mer turbid er løsningen. For å måle dette kan det brukes et turbidimeter (Staven et al., 2016).

En annen «enklere» måte å måle dette på er å gjøre Tynndalll målinger. Da brukes et sterkt fokusert lys (Tynndallstråle) som lyser igjennom prøven i en rett vinkel i forhold til observasjonsveien. Dette gjøres i et helt mørkt rom, og når Tynndallstrålen treffer eventuelle partikler i løsningen vil lyset spres og en stråle blir synlig i prøven (Tynndalleffekt). Fordi denne metoden kan gi ulike resultater basert på erfaringen til den som observerer, er dette en metode som er nyttig å bruke som supplement til andre målinger (Staven et al., 2015).

Prosjektet vil kartlegge hvilke kombinasjoner av legemidler og ernæring som benyttes på premature og nyfødte pasienter på SiV. Deretter vil disse kombinasjonene undersøkes eksperimentelt for å avdekke eventuelle uforlikeligheter ved hjelp av metodene beskrevet ovenfor.

3.1 Begrunnelse i behov

Det er per i dag få studier som beskriver kompatibiliteten av legemidler og parenteral ernæring tilpasset pediatriske pasienter. Prosjektets formål er å utvide kompetansen rundt forlikeligheter av legemiddel- og ernæringskombinasjoner som benyttes på disse pasientgruppene. Kunnskap rundt dette vil forebygge uheldige hendelser som forekommer grunnet ukjente uforlikeligheter og lette arbeide for sykepleiere og leger som jobber med aktuelle pasientgrupper. Prosjektet har en stor akademisk og klinisk nytteverdi for fremtidig intravenøs terapi.

4. Problemstillinger og mål

Prosjektet skal undersøke kompatibiliteten av legemidler og parenteral ernæring som benyttes for pediatriske pasienter ved *Sykehuset i Vestfold, Tønsberg*.

Hovedformålet er:

Hovedformålet med oppgaven er å ytterligere forbedre kunnskapen rundt legemidler som skal gis intravenøst sammen med parenteral ernæring i samme lumen til premature og nyfødte barn.

Delmål;

- Kartlegging av hvilke kombinasjoner som benyttes i klinikken ved litteratursøk, retrospektiv data-analyse.
- Kartlegge forekomsten av de ulike kombinasjonene og avdekke kunnskapshull ved hjelp av semistrukturerte intervjuer av sykepleiere og leger ved avdelingen
- Eksperimentelle kompatibilitetsstudier for å undersøke den fysiske-kjemisk stabiliteten til kombinasjonene kartlagt under observasjonsdelen.

5. Prosjektets gjennomføring

Prosjektet skal gjennomføres som en del av en masteroppgave og skal leveres i april 2021.

Nødvendig tillatelse følger lokale og nasjonale prosedyrer og vil innhentes ved søknad til REK (Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk; Regional Etisk Komité) – Helse Sør-Øst, lokalt PVO (personvernombud) og NSD (Norsk Senter for Forskningsdata).

Prosjektet vil gjennomføres i to deler. Del 1 er en analysedel og del 2 er en eksperimentell del.

Del 1 – er en analysedel som utføres ved Medisinsk nyfødtintensivpost 4A ved SiV i perioden august 2020 til desember 2020. Analysene som gjøres her vil avgjøre hvilke kombinasjoner som skal undersøkes i del 2.

Del 1.1: Det vil samles inn ulike aktuelle kombinasjoner ved hjelp av litteratursøk og retrospektiv dataanalyse fra premature og nyfødte barn innlagt ved Medisinsk nyfødtintensivpost 4A ved SiV. Variablene som samles inn på pasientene er listet opp i tabell 1.

Tabell 6: Variabelliste for pasientdata som skal samles inn i del 1 av prosjektet.

Variabelliste Kortversjon		
Variabelnavn	Beskrivelse	Kilde til variabel
Type legemiddel	Gitt kontinuerlig intravenøst	Metavision
Legemiddeldose	Mg	Metavision
Legemiddelkonsentrasjon	Mg/ml	Metavision
Legemiddelvolum	ml	Metavision
Infusjonstid LM	Min	Metavision
Type PN		Metavision
Infusjonshastighet LM	ml/min	Metavision
Infusjonstid PN	Min	Metavision

Infusjonshastighet PN	ml/min	Metavision
Vekt pasient	Kg	Metavision
Alder pasient	dager	Metavision

Inklusjonskriteriene er at pasienten mottar parenteral ernæring og får kontinuerlig intravenøs infusjon av ett eller flere legemidler samtidig som parenteral ernæring.

Dataene vil retrospektivt og prospektivt samles inn fra elektronisk pasientjournal (DIPS) og elektronisk kurve (Metavision) for pasienter som har/er vært innlagt på Medisinsk nyfødteintensivpost 4A, SiV. Studenten vil ha tilgang til opplysningene ved hjelp av en innleieravtale. Opplysningene vil samles inn ved aidentifiserte kurver eller noteres for hånd. Hvordan dataene skal lagres er ytterligere beskrevet i punkt 7.

Del 1.2: Fokusgruppeintervjuer av leger og sykepleiere ansatt ved Medisinsk nyfødteintensivpost 4A ved SiV vil ytterligere avgrense hvilke 3 kombinasjoner som skal undersøkes eksperimentelt i del 2 av prosjektet.

Leger og sykepleiere ved avdelingen vil rekrutteres til å delta i fokusgrupper. Det vil utleveres informasjonsskriv og innhentes samtykke. Det vil deretter bli gjort semistrukturerte gruppeintervjuer, laget ut ifra data samlet inn i del 1.1, der intervjuet blir tatt opp på båndopptaker eid av SiV, oppbevart som beskrevet i punkt 7. I tillegg vil alder og yrke til deltakerne registreres.

Del 2: Eksperimentell; vil foregå i perioden fra oktober 2020 til februar 2021, og vil utføres på Farmasøytisk institutt, UiO. De 3 mest aktuelle kombinasjonene velges ut fra data samlet inn i del 1, vil undersøkes i forhold til kompatibilitet ved hjelp av tester. Eventuelle utfellinger av legemiddelet undersøkes på blandinger uten innhold av fett ved å teste lysblokkade, turbiditet, pH, visuelle endringer og se etter en Tynndalleffekt.

Stabilitet av dråpene i lipidemulsjonen, for totale parenterale ernæringer, undersøkes ved å teste Zetapotensiale, Dynamic Light Scattering (DLS), pH og lysblokkade. Dette er en validert metode undersøkt av Staven et al. (Staven et al., 2016). Alle målingene gjøres umiddelbart og 4 timer etter blanding.

Det er essensielt at bakgrunnsnivået av partikler på utstyr og i løsningsmidler lavt og at arbeidet foregår i et partikkelfritt miljø (LAF-benk) og uten tilførsel av «kontaminerende» partikler. Store deler av arbeidet vil derfor foregå på sterillab ved Farmasøytisk institutt.

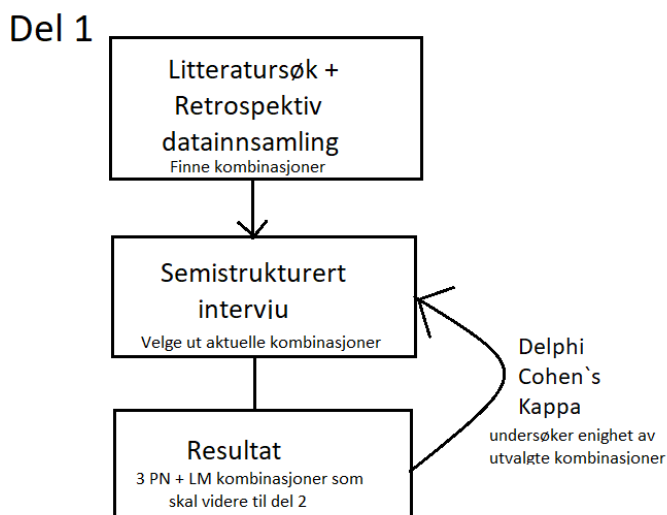
Legemidlene rekonstitueres og fortynnes i laboratoriet for å nå en passende konsentrasjon tilsvarende barnets alder. Da det er store variasjoner innad i ulike aldersgrupper doseres de basert på dose per kg. De mest ekstreme blandingsforholdene testes (legemiddel A > legemiddel B og legemiddel B > legemiddel A) samt 1:1 ratio (Staven et al., 2016).

Alle kombinasjoner av legemidler vil bli sammenlignet med referanseprøver av rene, ikke-sammenblande legemidler og fortynningsmedier.

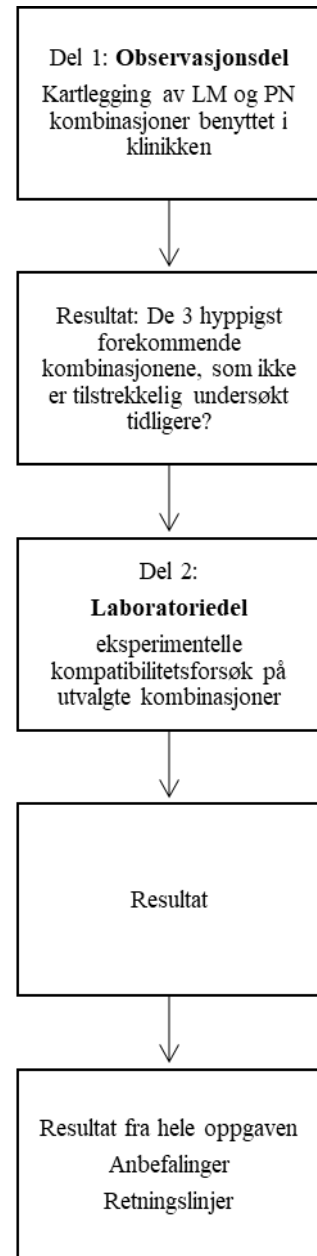
5.1 Prosjektets innretning, metodevalg og analyser

Beskrivelse av prosjektets gjennomføring er fremstilt i figur 1. Det vil være en retrospektiv gjennomgang av journal og Metavision for å undersøke hvilke kombinasjoner som benyttes ofte. En retrospektiv metode blir valgt for å få et større grunnlag for å velge kombinasjonene som skal undersøkes i del 2 av prosjektet.

Del 1 av prosjektet vil legemiddel og ernæringskombinasjoner velges ut ved litteratursøk, retrospektiv dataanalyse og semistrukturerte intervjuer av leger og sykepleiere, se figur 2. Hensikten er å finne hvilke kombinasjoner som faktisk benyttes på avdeling, for deretter å velge ut de kombinasjonene det er størst konsensus for å at skal undersøkes eksperimentelt.



Figur 2: Fremstilling av del 1 av prosjektet.



Figur 1: Fremstilling av metoden for gjennomføring av prosjektet.

Innsamlingen av data vil foregå over en begrenset periode og det er usikkert hvor mange pasienter som vil kunne inkluderes i løpet av denne tiden. Erfaring fra tidligere prosjekter utført på rikshospitalet har vist at utbrudd av sykdommer som influensa eller lignende vil kunne påvirke hvilke legemidler som benyttes i perioder. Data vil derfor samles inn retrospektivt for å kvalitetssikre behandlingen som er utført for å få et bedre bilde av hvilke kombinasjoner som benyttes mest.

Analyse av data

Kvantitative data skal behandlet med EpiData, og Statistical Product and Service Solution (SPSS®) for Windows.

Deskriptiv statistikk ble brukt til å beskrive demografiske parametere. Kontinuerlige variabler er beskrevet med gjennomsnitt \pm standardavvik (SD) hvis normalfordelt, eller median med 25-75 % kvartiler (IKA; interkvartilavstand) hvis ikke-normalfordelte data. Kategoriske variabler er presentert som antall og prosent med 95 % konfidensintervall (KI).

Forskjeller i kontinuerlige variabler mellom grupper ble testet ved students t-test for variabler som var normalfordelte, samt Mann-Whitney U-test dersom variablene var skjevfordelt. Pearson kji-kvadrat test eller Fishers eksakt-test for krysstabeller brukes til å sammenlikne kategoriske variabler. Alle statistiske analyser vurderes signifikant med to-sidig p-verdi på under 0,05.

Del 2: av prosjektet vil kompatibilitet av legemiddelkombinasjonene avdekket i del 1 undersøkes ved en rekke ulike validerte tester. Eventuelle utfellinger av legemiddelet undersøkes på blandinger uten innhold av fett ved å teste lysblokkade, turbiditet, pH, visuelle endringer og se etter en Tynndalleffekt.

Stabilitet av dråpene i lipidemulsjonen, for totale parenterale ernæringer, undersøkes ved å teste Zetapotensiale, Dynamic Light Scattering (DLS), pH og lysblokkade. Dette er en validert metode undersøkt av Staven et al. (Staven et al., 2016). Alle målingene gjøres umiddelbart og 4 timer etter blanding.

5.2 Roller, organisering og samarbeid

Prosjektgruppe:

Prosjekteier: Morten Falche, Avdelingssjef, Barne- og ungdomsavdeling, Medisinsk Klinikk, SiV HF

Oppdragsgiver: Henning Mørland, Klinikksjef, Medisinsk Klinikk, SiV HF

Prosjektleder: Inge Kjønneksen, Sykehusapoteker, Sykehusapoteket Tønsberg, Sykehusapotekene HF.

Veileder, analysedel: Inge Kjønneksen, Sykehusapoteker, Sykehusapoteket Tønsberg, Sykehusapotekene HF. Katerina Nezvalova-Henriksen, klinisk farmasøyt, sykehusapoteket Rikshospitalet, Sykehusapotekene.

Veileder eksperimentell del: Ingunn Tho, Professor - Seksjon for galenisk farmasi og samfunnsfarmasi, Farmasøytisk institutt, UiO

Prosjekttrådgiver: Maren Nordsveen Davies, Avdelingsleder, Avdeling for farmasøytiske tjenester, Sykehusapoteket Tønsberg. Klinisk Farmasøyt ved SiV

Masterstudent i farmasi: Tone Huseby Holm, Sykehuset i Vestfold HF

5.3 Budsjett

Budsjettet skal gi en god oversikt over kostnadsrammene og samsvare med prosjektet mål og innhold.

Personal: 0 kr

Utstyr: 20 000 - 30 000 kr (ernæring, legemidler, dataprogrammer, laboratorieutstyr, opptaker eller annet)

Totalprisen utstyr avhenger blant annet av hvilke legemidler som skal undersøkes.

5.4 Plan for framdrift, synliggjøring og publisering

Tabell 7: Framdriftsplan med viktige milepæler og frister for prosjektet

Milepæler	2020				2021			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Godkjenninger: REK, NSD og PVO			X					
Metodedel 1: Observasjonsdel			X	X				
Metodedel 1: Dataanalyse			X	X				
Metodedel 2: Eksperimentell del				X	X			
Skriving og levering av masteroppgaven					X	X		
Publisering							X	X

Publisering

Kvalitetssikringsstudien skal publiseres som en masteroppgave ved farmasøytisk institutt ved Universitetet i Oslo. Tone Husby Holm er førsteforfatter, Katerina Nezvalova-Henriksen er andreforfatter, Inge Kjønniksen er tredjeforfatter og Ingunn Tho er sisteforfatter.

For å videreformidle og synliggjøre resultatene er det ønskelig også å publisere studien som en artikkel i et fagfellelvurdert, internasjonalt tidsskrift. Alternativt som akademisk poster eller presentasjon på aktuell kongress (eller liknende). Publiseringen vil foregå med masterstudent som førsteforfatter. Sykehusapoteket Tønsberg, Sykehusapotekene HF, SiV og OUS vil ha publikasjonsrettigheter.

5.5 Plan for implementering

Kompatible og ukompatible kombinasjoner som avdekkes i prosjektet vil publiseres og brukes videre i klinisk intravenøs behandling for denne pasientgruppen.

6. Brukermedvirkning

Prosjektet vil samle inn data fra behandling som utføres ved nyfødtintensiv, Sykehuset i Vestfold, og vil ikke påvirke valg av behandling eller tidsramme for behandlingen. Det er derfor ikke relevant med pasienter eller pårørendes medvirkning til dette prosjektet. Leger, sykepleiere og farmasøyter vil komme med innspill til protokoll.

7. Etikk og personvern

Lagring og behandling av data fra del 1 - analysedelen vil foregå forskriftsmessig noe som innebærer at alle aidentifiserte, elektroniske data samlet inn fra pasienter lagres på SiVs interne forskningsserver. Båndopptaker eid av SiV og arbeidsdokumenter oppbevares i et låst skap med begrenset tilgang.

Skapet er plassert i Sykehuset i Vestfolds lokaler.

Dataene som skal benyttes i studien kan i teorien knyttes til pasienter som er inkludert. All data som samles inn lagres på sensitive mapper ved SiV. Tilgangene til disse mappene krever at interne og eksterne godkjenninger er innhentet (klinikksjef, lokalt Personvernombud, REK og SLV).

Appendiks XIII

Liste over legemidler inkludert

1) Felleskatalogen

ATC-kode	Preparat/virkestoff	Merknad	2) Blandekort
A02B A02	Ranitidin	iv eller im	3) KOBLE
A02B C05	Esomeprazol	iv	4) ureg. SPC
A03B A01	Atropin	iv, im eller sc	5) Google
A043A B02	Robinul	iv eller im	
A04A A01	Ondansetron	iv	
A04A A05	Palonosetron	iv	
A16A A01	Levokarnitin	ureg. Iv injeksjon eller infusjon	
A11H A02	Pyridoksin	iv.	
A11D A01	Tiamin	ureg. Iv infusjon over minst 30 min	
A11H A04	Riboflavin	iv injeksjon	
A11H A05	Biotin	iv injeksjon	
A16A X30	Ammonul	iv	
B01A B01	Heparin	Iv eller sc	
B01A B02	Atenativ	iv	
B01A B04	Fragmin	Iv eller sc	
B01A B05	Klexane	Iv eller sc	
B01A C21	Remodulin	kontinuerlig Iv eller sc	
B01A D02	Actilyse	iv	
B02A A02	Tranesamsyre	Langsom iv injeksjon eller infusjon	
B02B A01	Konakion	Iv, im eller peroralt	
B02B B01	Riastap	iv infusjon eller injeksjon	
B03X A02	Aranesp	Iv eller sc	
C01A A05	Digoksin	iv infusjon over 10-20 min	
C01B C04	Flekainid	iv	
C01B D01	Amiodaron	iv infusjon i SVK	
C01C A02	Isoprenalin	iv infusjon	
C01C A03	Noradrenalin	iv infusjon i SVK	
C01C A04	Dopamin	iv helst i sentral vene	
C01C A07	Dobutamin	kontinuerlig iv infusjon	
C01C A24	Adrenalin	Iv eller sc	
C01C E02	Milrinon	langsom iv infusjon i stor vene	
C01C X08	Simdax	iv infusjon	
C01E A01	Prostivas	kontinuerlig iv infusjon	
C01E B10	Adenosin	iv infusjon eller injeksjon	
C02A C01	Klonidin	ureg. iv injeksjon/infusjon. Kontinuerlig infusjon	
C02C A01	Furosemid	iv infusjon	
C02D B01	Dihydralazin	ureg. Iv	
C02D D01	Niprussid	iv	
C03C A02	Burinex	iv eller im	
C07A B02	Metoprolol	iv	
C07A B09	Esmolol	iv	
C07A G01	Labetalol	iv	
C08D A01	Verapamil	ureg. Iv bolus	
H02A B02	Deksametason	injeksjon eller langsom iv infusjon (evt. im)	
H01B A01	Empressin	iv vha motorisert pumpe	
H01B B02	Oxytocin	iv infusjon	
H01C B02	Sandostatin	sc injeksjon eller iv infusjon	
H02A B04	Metylprednisolon	iv eller im injeksjon- bør denne ekskluderes	
H02A B09	Hydrokortison	im injeksjon eller iv injeksjon/infusjon	
H03A A01	Levotyrosin	ureg. Iv	
J01A A01	Amfotericin B	ureg. iv infusjon over 30-60 min	
J01A X04	Kaspofungin	langsom iv infusjon	
J01C A01	Ampicillin	ureg. Infusjon eller injeksjon	
J01C E01	Benzylpenicillin	iv eller im som injeksjon eller infusjon	
J01C F02	Cloxacillin	im eller iv	
J01C R05	Piperacillin/Tazobactam	iv infusjon	
J01D B03	Cefalotin	iv infusjon (im)	
J01D B04	Cefazolin	langsom iv injeksjon eller infusjon etter fortytning	

J01D C02	Cefuroksim	iv infusjon, injeksjon direkte i vene eller dypt im injeksjon
J01D D01	Cefotaksim	iv infusjon eller injeksjon (im)
J01D D02	Ceftazidim	intermitterende eller kontinuerlig iv injeksjon/infusjon
J01D H02	Meropenem	iv infusjon over 15-30 min
J01F F01	Klindamycin	iv infusjon over minst 10 - 60 min
J01G B03	Gentamicin	iv infusjon over 30-60 min
J01X A01	Vankomycin	iv
J01X D01	Metronidazol	iv
J01X X08	Linezolid	ureg. iv infusjon
J02A A01	AmBisome	iv infusjon
J02A C01	Flukonazol	iv infusjon
J02A X06	Ecalta	iv infusjon
J05A B01	Aciklovir	iv infusjon
J05A B06	Cymevene	iv infusjon over 1 time
G04B E03	Revatio	iv bolus injeksjon.
L04A A06	CellCept	langsom iv infusjon over 2 timer i SVK eller PVK
L04A D01	Sandimmun	langsom iv infusjon over ca. 2-6 timer
M01A B01	Indometacin	iv infusjon. Smerte - over 2-7 timer
M05B A08	Zoledronsyre	iv infusjon ≥ 20 min
N06B C01	Peyona	iv infusjon over 30 min. NB! Gis også som mikstur
N02A A01	Morfin	iv, im eller sc
N02A B01	Ketorax	iv, im
N02B E01	Paracetamol	iv infusjon over 15 min
N03A A02	Fenobarbital	ureg. Iv administrasjon
N03A B02	Fenytoin	ureg. Iv
N03A B05	Fosfenytoin	iv infusjon eler im injeksjon
N03A E01	Klonazepam	ureg. iv injeksjon/infusjon
N03A X14	Levetiracetam	iv
N05B A01	Diazepam	iv langsomt
N05B A06	Lorazepam	iv, im
N05C D08	Midazolam	iv (im)
N05C M18	Dexdor	Støtinfusjon etterfulgt av vedlikeholdsinfusjon
R06A B02	Deksklorfeniramin	ureg. Iv injeksjon (im/sc)
R03C C03	Terbutalin	sc eller iv som injeksjon eller infusjon
R03D A05	Teofyllinetylendiamin	ureg. Iv bolus-/metningsdose. Deretter vedlikeholdsdose
R06A D02	Prometazin	ureg. Iv injeksjon
R07 B01	Doksapram	ureg. Iv injeksjon/infusjon

Legemidler som mangler DDD, men som er inkludert

ATC-kode	Preparat/virkestoff	Merknad (1,2,3)
A16A X11	Natriumbenzoat	iv infusjon
A16A X03	Fenylbutansyre	
B05B A10	Numeta G13	PN. iv.
B01A C09	Flolan	iv kontinuerlig infusjon
B05A A01	Albumin	iv
B05B A02	SMOFlipid	Lipidemulsjon for PN. iv.
B05B A02	Omegaven	Lipidemulsjon for PN. iv.
B05B A02	Clinoleic	Lipidemulsjon for PN. iv.
B05B A02	Intralipid	Lipidemulsjon for PN. iv.
B05B A10	Termin fettfri PN	PN. iv.
B05B A10	Prematur PN	PN. iv.
B05X B01	Arginin	NAF. Iv infusjon
B02B D08	NovoSeven	iv bolus 2-5 min
G04B E03	Revatio	iv bolus injeksjon
J06B A02	Octagam	iv
J06B A02	Panzyga	iv
L01A B02	Treosulfan	iv som 2 timers infusjon
L01A C01	Tepadina	iv infusjon 2-4 timer SVK
L01B B05	Fludarabin	iv
L01B C01	Cytarabin	iv eller sc injeksjon eller infusjon
L01C B01	Etoposid	langsom iv infusjon
L01X C02	Rixathon	iv infusjon
L04A A04	Grafalon	ureg. Infusjon
M03A B01	Suksametonium	iv
M03A C03	Vekuronium	ureg. Iv injeksjon/kontinuerlig infusjon
M03A C09	Esmeron	iv bolusinjeksjon eller kontinuerlig infusjon
M03A C10	Mivacron	iv infusjon eller injeksjon
M03A C11	Nimbex	iv
N01A H01	Fentanyl	iv injeksjon
N01A F03	Pentocur	iv
N01A H02	Alfentanil	iv injeksjon eller infusjon
N01A X03	Ketamin	im eller iv injeksjon eller infusjon
N01A X10	Propofol	iv
V03A B15	Nalokson	iv infusjon eller im
V03A B25	Flumazenil	iv
V03A C01	Deferoksamin	langsom iv eller sc infusjon (im)

Ekkluderte legemidler

ATC-kode	Preparat/virkestoff	Merknad (1,2,3)
A10A B04	Humalog	sc (iv).
A10A B05	Novorapid	sc (iv).
A12A A03	Kalsiumglukonat	Elektrolyttløsning
A12C A01	Natriumklorid	Elektrolyttløsning
B05B B03	Trometamol	Hyperton elektrolyttløsning
B03B A01	Cyanokobalamin	im
B05B A01	Vaminolac	Aminosyrer, tilsetning
B05B A01	Primene	Aminosyrer, tilsetning
B05B A03	Glukose	Karbohydrater, fortynningsvæske
B05B B01	Natriumhydrogenkarbonat	Elektrolytter
B05B B01/B02	Natriumklorid	Elektrolyttløsning
B05D B-	BicaVera	intraperitoneal bruk
B05X A01	Kaliumklorid	Elektrolytter, tilsetning
B05X A05	Magnesiumsulfat	Elektrolytter, tilsetning
B05X A06	Fosfat monopotass	Elektrolytter
B05X A07	Kalsiumklorid	Elektrolytter, tilsetning
B05X A14	Glycophos	elektrolytter, tilsetning
B05X A31	Peditrace	Spormetaller, tilsetning
B05X C-	Vitalipid	Vitaminer, tilsetning
B05X C-	Soluvit	Vitaminer, tilsetning
G02A B01	Metylergometrin	ureg. im
G02A D04	Karboprost	ureg. Im
L04A C03	Kineret	sc.
J06B B16	Synagis	im.
J06B B04	Umanbig	im.
N01B B02	Lidokain	lokal injeksjon
V07A B-	Natriumklorid	Elektrolyttløsning - oppløsnings og fortynningsvæsker
V07A B-	Steril vann	oppløsnings og fortynningsvæsker
V03A F03	Kalsiumfolinat	Elektrolyttløsning

Appendiks XIV

	A	B	C	G	H	J	L	M	N	R	V
SiV (2019)	2	17	13	0	5	37	0	9	15	0	2
SiV (2020)	7	18	15	0	3	40	0	5	12	0	0
RH (2019)	2	11	21	0	29	7	0	9	21	0	0
RH (2020)	7	13	15	0	3	13	0	9	23	16	0
VV (2019)	5	6	16	0	3	49	0	1	15	5	0
VV (2020)	3	4	19	0	2	39	0	7	20	1	4
SørS (2019)	7	10	15	0	6	37	0	9	15	0	0
SørS (2020)	3	13	34	0	2	33	0	5	10	0	1
SiØ (2019)	2	26	26	0	1	24	0	6	14	1	0
SiØ (2020)	4	9	22	0	0	36	0	8	19	1	2

	ATC	A	B	C	G	H	J	L	M	N	R	V	SUM	
Liggedøgn	6192	2019	122	765	1500	0	2078	534	23	651	1563	22	25	7283
	RH	/liggedøgn	0,020	0,124	0,242	0,000	0,336	0,086	0,004	0,105	0,252	0,004	0,004	1,17619509
		%	2	11	21	0	29	7	0	9	21	0	0	100
Liggedøgn	6326	2020	443	861	960	6	198	876	25	613	1502	1060	15	6559
	RH	/liggedøgn	0,070	0,136	0,152	0,001	0,031	0,138	0,004	0,097	0,237	0,168	0,002	1,03683212
		%	7	13	15	0	3	13	0	9	23	16	0	100
Liggedøgn	2405	2019	6	46	36	0	13	104	0	25	43	0	5	278
	SiV	/liggedøgn	0,002	0,019	0,015	0,000	0,005	0,043	0,000	0,010	0,018	0,000	0,002	0,11559252
		%	2	17	13	0	5	37	0	9	15	0	2	100
Liggedøgn	2334	2020	34	93	77	0	16	207	0	27	59	0	0	513
	SiV	/liggedøgn	0,015	0,040	0,033	0,000	0,007	0,089	0,000	0,012	0,025	0,000	0,000	0,21979434
		%	7	18	15	0	3	40	0	5	12	0	0	100
Liggedøgn	5468	2019	25	28	78	0	12	237	0	4	71	25	0	480
	VV	/liggedøgn	0,005	0,005	0,014	0,000	0,002	0,043	0,000	0,001	0,013	0,005	0,000	0,08778347
		%	5	6	16	0	3	49	0	1	15	5	0	100
Liggedøgn	5500	2020	18	22	102	0	12	211	0	40	107	3	20	535
	VV	/liggedøgn	0,003	0,004	0,019	0,000	0,002	0,038	0,000	0,007	0,019	0,001	0,004	0,09727273
		%	3	4	19	0	2	39	0	7	20	1	4	100
Liggedøgn	2941	2019	42	59	89	0	37	210	0	54	84	0	0	575
	SørS	/liggedøgn	0,014	0,020	0,030	0,000	0,013	0,071	0,000	0,018	0,029	0,000	0,000	0,19551173
		%	7	10	15	0	6	37	0	9	15	0	0	100
Liggedøgn	2394	2020	19	85	225	0	10	213	0	33	65	0	5	655
	SørS	/liggedøgn	0,008	0,036	0,094	0,000	0,004	0,089	0,000	0,014	0,027	0,000	0,002	0,27360067
		%	3	13	34	0	2	33	0	5	10	0	1	100
Liggedøgn	7375	2019	12	160	155	0	8	143	0	39	82	5	3	607
	SiØ	/liggedøgn	0,002	0,022	0,021	0,000	0,001	0,019	0,000	0,005	0,011	0,001	0,000	0,08230508
		%	2	26	26	0	1	24	0	6	14	1	0	100
Liggedøgn	6562	2020	18	41	105	0	0	170	0	38	92	4	10	478
	SiØ	/liggedøgn	0,003	0,006	0,016	0,000	0,000	0,026	0,000	0,006	0,014	0,001	0,002	0,07284365
		%	4	9	22	0	0	36	0	8	19	1	2	100

Appendiks XV

Morfin + Cefotaksim									oppsummert					
Vektklasse	10 mg/ml max	10 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min	Morfin	Cefotaksim	Ratio Morfin:LM			
0,5	15,0	1,25	0,0075	1+ 1996	1+ 167	0,5	1+ 30	1+ 3	0,2 mg/ml	10 mg/ml	1+1	1+3	1+30	
0,7	21,0	1,75	0,0105	1+ 1996	1+ 167	0,7	1+ 30	1+ 3	0,2 mg/ml	40 mg/ml	2+1	1+7		
0,8	24,0	2	0,012	1+ 1996	1+ 167	0,8	1+ 30	1+ 3	0,2 mg/ml	100 mg/ml	4+1	1+3		
1	29,9	2,5	0,015	1+ 1996	1+ 167	1	1+ 30	1+ 3	0,2 mg/ml	200 mg/ml	8+1	1+1		
2	59,9	5	0,03	1+ 1996	1+ 167	2	1+ 30	1+ 3						
3	89,8	7,5	0,045	1+ 1996	1+ 167	3	1+ 30	1+ 3	Morfin	Ampicilin	Ratio Morfin:LM			
5	149,7	12,5	0,1	1+ 1996	1+ 167	5,0	1+ 30	1+ 3	0,2 mg/ml	30 mg/ml	1+2	1+7		
8	239,5	20,0	0,1	1+ 1996	1+ 167	8,0	1+ 30	1+ 3	0,2 mg/ml	40 mg/ml	1+1	1+5		
10	299,4	25,0	0,2	1+ 1996	1+ 167	10,0	1+ 30	1+ 3	0,2 mg/ml	50 mg/ml	1+1	1+4	1+67	
									0,2 mg/ml	100 mg/ml	2+1	1+2	1+33	

Morfin + Cefotaksim									oppsummert					
Vektklasse	40 mg/ml max	40 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min	Morfin	Flukonazol	Ratio Morfin:LM			
0,5	3,7	0,3125	0,0075	1+ 499	1+ 42	0,5	1+ 7	2 (+)1	0,2 mg/ml	2 mg/ml	1+2	1+7	1+50	
0,7	5,2	0,4375	0,0105	1+ 499	1+ 42	0,7	1+ 7	2 (+)1	Morfin	Flekainid	Ratio Morfin:LM			
0,8	6,0	0,5	0,012	1+ 499	1+ 42	0,8	1+ 7	2 (+)1	0,2 mg/ml	2 mg/ml	5+1	1+1	1+13 1+53	
1	7,5	0,625	0,015	1+ 499	1+ 42	1	1+ 7	2 (+)1						
2	15,0	1,25	0,03	1+ 499	1+ 42	2	1+ 7	2 (+)1	Morfin	Benzylpenic	Ratio Morfin:LM			
3	22,5	1,875	0,045	1+ 499	1+ 42	3	1+ 7	2 (+)1	0,2 mg/ml	100 mg/ml	1+2	100+1	1+50	
5	37,4	3,125	0,075	1+ 499	1+ 42	5	1+ 7	2 (+)1						
8	59,9	5,0	0,12	1+ 499	1+ 42	8	1+ 7	2 (+)1						
10	74,9	6,3	0,15	1+ 499	1+ 42	10	1+ 7	2 (+)1						

Morfin + Cefotaksim									oppsummert					
Vektklasse	100 mg/ml max	100 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min						
0,5	1,5	0,125	0,0075	1+ 200	1+ 17	0,5	1+ 3	4 (+)1						
0,7	2,1	0,175	0,0105	1+ 200	1+ 17	0,7	1+ 3	4 (+)1						
0,8	2,4	0,2	0,012	1+ 200	1+ 17	0,8	1+ 3	4 (+)1						
1	3,0	0,25	0,015	1+ 200	1+ 17	1	1+ 3	4 (+)1						
2	6,0	0,5	0,03	1+ 200	1+ 17	2	1+ 3	4 (+)1						
3	9,0	0,75	0,045	1+ 200	1+ 17	3	1+ 3	4 (+)1						
5	15,0	1,25	0,075	1+ 200	1+ 17	5	1+ 3	4 (+)1						
8	24,0	2,0	0,12	1+ 200	1+ 17	8	1+ 3	4 (+)1						
10	29,9	2,5	0,15	1+ 200	1+ 17	10	1+ 3	4 (+)1						

Morfin + Cefotaksim									oppsummert					
Vektklasse	200 mg/ml max	200 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min						
0,5	0,7	0,0625	0,0075	1+ 1	1+ 8	0,5	1+ 1	8 (+)1						
0,7	1,0	0,0875	0,0105	1+ 1	1+ 8	0,7	1+ 1	8 (+)1						
0,8	1,2	0,1	0,012	1+ 1	1+ 8	0,8	1+ 1	8 (+)1						
1	1,5	0,125	0,015	1+ 1	1+ 8	1	1+ 1	8 (+)1						
2	3,0	0,25	0,03	1+ 1	1+ 8	2	1+ 1	8 (+)1						
3	4,5	0,375	0,045	1+ 1	1+ 8	3	1+ 1	8 (+)1						
5	7,5	0,625	0,075	1+ 1	1+ 8	5	1+ 1	8 (+)1						
8	12,0	1,0	0,12	1+ 1	1+ 8	8	1+ 1	8 (+)1						
10	15,0	1,3	0,15	1+ 1	1+ 8	10	1+ 1	8 (+)1						

Morfin + Ampicillin									oppsummert					
Vektklasse	30 mg/ml max	30 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min						
0,5	3,3	0,833333333	0,0075	1+ 444	1+ 111	0,5	1+ 7	1+ 2						
0,7	4,7	1,166666667	0,0105	1+ 444	1+ 111	0,7	1+ 7	1+ 2						
0,8	5,3	1,333333333	0,012	1+ 444	1+ 111	0,8	1+ 7	1+ 2						
1	6,7	1,666666667	0,015	1+ 444	1+ 111	1	1+ 7	1+ 2						
2	13,3	3,333333333	0,03	1+ 444	1+ 111	2	1+ 7	1+ 2						
3	20,0	5	0,045	1+ 444	1+ 111	3	1+ 7	1+ 2						
5	33,3	8,333333333	0,075	1+ 444	1+ 111	5	1+ 7	1+ 2						
8	53,3	13,3	0,12	1+ 444	1+ 111	8	1+ 7	1+ 2						
10	66,7	16,7	0,15	1+ 444	1+ 111	10	1+ 7	1+ 2						

Morfin + Ampicillin									oppsummert					
Vektklasse	40 mg/ml max	40 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min						
0,5	2,5	0,625	0,0075	1+ 333	1+ 83	0,5	1+ 5	1+ 1						
0,7	3,5	0,875	0,0105	1+ 333	1+ 83	0,7	1+ 5	1+ 1						
0,8	4,0	1	0,012	1+ 333	1+ 83	0,8	1+ 5	1+ 1						
1	5,0	1,25	0,015	1+ 333	1+ 83	1	1+ 5	1+ 1						
2	10,0	2,5	0,03	1+ 333	1+ 83	2	1+ 5	1+ 1						
3	15,0	3,75	0,045	1+ 333	1+ 83	3	1+ 5	1+ 1						
5	25,0	6,25	0,075	1+ 333	1+ 83	5	1+ 5	1+ 1						
8	40,0	10,0	0,12	1+ 333	1+ 83	8	1+ 5	1+ 1						
10	50,0	12,5	0,15	1+ 333	1+ 83	10	1+ 5	1+ 1						

Morfin + Ampicillin								
Vektklasse	50 mg/ml max	50 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min
0,5	2,0	0,5	0,0075	1+ 267	1+ 67	0,5	1+ 4	1+ 1
0,7	2,8	0,7	0,0105	1+ 267	1+ 67	0,7	1+ 4	1+ 1
0,8	3,2	0,8	0,012	1+ 267	1+ 67	0,8	1+ 4	1+ 1
1	4,0	1	0,015	1+ 267	1+ 67	1	1+ 4	1+ 1
2	8,0	2	0,03	1+ 267	1+ 67	2	1+ 4	1+ 1
3	12,0	3	0,045	1+ 267	1+ 67	3	1+ 4	1+ 1
5	20,0	5	0,075	1+ 267	1+ 67	5	1+ 4	1+ 1
8	32,0	8,0	0,12	1+ 267	1+ 67	8	1+ 4	1+ 1
10	40,0	10,0	0,15	1+ 267	1+ 67	10	1+ 4	1+ 1

Morfin + Ampicillin								
Vektklasse	100 mg/ml max	100 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min
0,5	1,0	0,25	0,0075	1+ 133	1+ 33	0,5	1+ 2	2 (+)1
0,7	1,4	0,35	0,0105	1+ 133	1+ 33	0,7	1+ 2	2 (+)1
0,8	1,6	0,4	0,012	1+ 133	1+ 33	0,8	1+ 2	2 (+)1
1	2,0	0,5	0,015	1+ 133	1+ 33	1	1+ 2	2 (+)1
2	4,0	1	0,03	1+ 133	1+ 33	2	1+ 2	2 (+)1
3	6,0	1,5	0,045	1+ 133	1+ 33	3	1+ 2	2 (+)1
5	10,0	2,5	0,075	1+ 133	1+ 33	5	1+ 2	2 (+)1
8	16,0	4,0	0,12	1+ 133	1+ 33	8	1+ 2	2 (+)1
10	20,0	5,0	0,15	1+ 133	1+ 33	10	1+ 2	2 (+)1

Morfin + Flukonazol								
Vektklasse	2 mg/ml max	2 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min
0,5	6,3	0,375	0,0075	1+ 833	1+ 50	0,5	1+ 13	1+ 1
0,7	8,8	0,525	0,0105	1+ 833	1+ 50	0,7	1+ 13	1+ 1
0,8	10,0	0,6	0,012	1+ 833	1+ 50	0,8	1+ 13	1+ 1
1	12,5	0,75	0,015	1+ 833	1+ 50	1	1+ 13	1+ 1
2	25,0	1,5	0,03	1+ 833	1+ 50	2	1+ 13	1+ 1
3	37,5	2,25	0,045	1+ 833	1+ 50	3	1+ 13	1+ 1
5	62,5	3,75	0,075	1+ 833	1+ 50	5	1+ 13	1+ 1
8	100,0	6,0	0,12	1+ 833	1+ 50	8	1+ 13	1+ 1
10	125,0	7,5	0,15	1+ 833	1+ 50	10	1+ 13	1+ 1

Morfin + Flekainid								
Vektklasse	2 mg/ml max	2 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min
0,5	0,4	0,1	0,0075	1+ 53	1+ 13	0,5	1+ 1	5 (+)1
0,7	0,6	0,14	0,0105	1+ 53	1+ 13	0,7	1+ 1	5 (+)1
0,8	0,6	0,16	0,012	1+ 53	1+ 13	0,8	1+ 1	5 (+)1
1	0,8	0,2	0,015	1+ 53	1+ 13	1	1+ 1	5 (+)1
2	1,6	0,4	0,03	1+ 53	1+ 13	2	1+ 1	5 (+)1
3	2,4	0,6	0,045	1+ 53	1+ 13	3	1+ 1	5 (+)1
5	4,0	1	0,075	1+ 53	1+ 13	5	1+ 1	5 (+)1
8	6,4	1,6	0,12	1+ 53	1+ 13	8	1+ 1	5 (+)1
10	8,0	2,0	0,15	1+ 53	1+ 13	10	1+ 1	5 (+)1

Morfin + Benzylpenicillin								
Vektklasse	100 mg/ml max	100 mg/ml min	Min morfin	max	min	Max morfin	Max	Min
0,5	0,9	0,000075	0,0075	1+ 120	100 (+)1	0,5	1+ 2	6667 (+)1
0,7	1,3	0,000105	0,0105	1+ 120	100 (+)1	0,7	1+ 2	6667 (+)1
0,8	1,4	0,00012	0,012	1+ 120	100 (+)1	0,8	1+ 2	6667 (+)1
1	1,8	0,00015	0,015	1+ 120	100 (+)1	1	1+ 2	6667 (+)1
2	3,6	0,0003	0,03	1+ 120	100 (+)1	2	1+ 2	6667 (+)1
3	5,4	0,00045	0,045	1+ 120	100 (+)1	3	1+ 2	6667 (+)1
5	9,0	0,00075	0,075	1+ 120	100 (+)1	5	1+ 2	6667 (+)1
8	14,4	0,001	0,12	1+ 120	100 (+)1	8	1+ 2	6667 (+)1
10	18,0	0,002	0,15	1+ 120	100 (+)1	10	1+ 2	6667 (+)1

Appendiks XVI

Ampicillin	Antall partikler per milliliter							
	≥ 0,5 µm		≥ 5 µm		≥ 10 µm		≥ 25 µm	
	umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer
2-1 (1)	329	84	2	2	1	1	0	0
2-1 (2)	113	664	2	3	1	1	0	0
2-1 (3)	96	56	1	1	1	1	0	0
2-1 Gjennomsnitt	179,4	130,0	56,0	343,2	1,8	0,5	1,5	0,7
1-1 (1)	4808	2169	2	8	1	2	0	0
1-1 (2)	177	68	1	1	0	0	0	0
1-1 (3)	115	42425	2	1	1	0	0	0
1-1 Gjennomsnitt	1700	2691,4	14887	23871,3	1,4667	0,3528	3,244	3,9454
1-67 (1)	873	86	13	3	5	2	0	1
1-67 (2)	76	170	1	2	1	2	0	1
1-67 (3)	109	220	3	2	1	1	0	0
1-67 Gjennomsnitt	352,6	450,6	158,5	68,1	5,5	6,3	2,3	0,7

Morfin:Ampicillin	Blandingsforhold	Kontroll								
		2::1		1::1		1::67		Morfin	Ampicillin	MQ
Accusizer	Umiddelbar	179	130	1700	2691	353	451	32	378	31
	4 timer	268	343	14887	23871	158	68	194	279	16
Turbidimeter	Umiddelbar	0,27	0,0173	0,36	0,02	0,40	0,12	0,2	0,51	0,16
	4 timer	0,21	0,02	0,43	0,23	0,44	0,12	0,12	0,55	0,16
pH	Umiddelbar	8,96	0,01	9,07	0,02	9,38	0,02	5,28	9,34	7,89
	4 timer	8,69	0,0173	8,80	0,01	9,13	0,23	5,91	9	8,7
Fokusert lys	Umiddelbar	noen partikler - blakket		ingen-små partikler		blakket - blakket (partikler)		Ingen	Blakket	Ingen
	4 timer	partikler - blakket		noen - masse, blakket		blakket - blakket (partikler)		Ingen	Blakket - 1 partikkel	Ingen
Tynndal	Umiddelbar	3	3	4	4	1	4	0	0	
	4 timer	3	3	4	4	1	4	0	0	
	24 timer	3	3	3	3	1	4	0	0	

Benzylpenicillin	Antall partikler per milliliter							
	≥ 0,5 µm		≥ 5 µm		≥ 10 µm		≥ 25 µm	
	umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer
100-1 (1)	112	47	2	3	1	1	0	0
100-1 (2)	105	64	1	2	0	1	0	0
100-1 (3)	124	53	2	2	0	1	0	0
100-1 Gjennomsnitt	113,87	9,69284	54,733	8,6196159	1,53333	0,4807	2,2889	0,68096
1-1 (1)	563	859	11	7	2	1	0	0
1-1 (2)	447	811	5	4	0	1	0	0
1-1 (3)	367	533	7	3	1	0	0	0
1-1 Gjennomsnitt	459,18	98,367	734,38	175,82225	7,6	2,8875	4,3778	1,89072
1-10 (1)	44	28	9	7	6	4	3	2
1-10 (2)	27	13	6	3	4	2	1	0
1-10 (3)	63	40	10	7	2	2	0	0
1-10 Gjennomsnitt	44,733	18,0015	27,333	13,336166	8,44444	1,9668	5,6222	2,04975
1-50 (1)	348	683	7	2	3	1	1	0
1-50 (2)	193	4866	9	5	3	1	0	0
1-50 (3)	116	12500	3	3	1	1	0	0
1-50 Gjennomsnitt	219,07	118,41	6016,04	5991,95	6,04	2,94	3,47	1,59

	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm
1-50 (1-2)	3767	24	9	3
1-50(2-2)	4684	20	5	0
1-50 (3-2)	6305	41	15	5
1-1 gj.snitt	4919	1285	28	11

Morfin:Benzylofenacin		Kontroll											
Blandingsforhold		100::1		1::1		1::10		1::50		Morfin	Benzylofenacin	MQ	1::50
Accusizer	Umiddelbar	114	10	459	98	#DIV/0!	#DIV/0!	219	118	115	170	97	
	4 timer	55	9	734	176	#DIV/0!	#DIV/0!	6016	5359	45	35490	384	
Turbidimeter	Umiddelbar	0,15	0,01	0,2	0,02	0,39	0,10	0,21	0,04	0,21	0,27	0,13	
	4 timer	0,16	0,02	0,29	0,05	0,54	0,02	0,56	0,21	0,17	1,6	0,13	0,69 0,18
pH	Umiddelbar	4,79	0,06	5,75	0,02	5,88	0,01	5,8067	0,0058	4,43	5,95	5,49	
	4 timer	4,92	0,0964	5,60	0,04	5,87	0,01	5,88	0,0265	4,29	5,84	5,85	5,87 0,02
Fokusert lys	Umiddelbar	et - partikler (luftbobler)	et - små partikler	et - partikler (luftbobler)	et - partikler (luftbobler)	Blakket, klar, støvkorn	Blakket, klar, støvkorn	Blakket - masse støvkorn	Blakket - masse støvkorn	En partikkel	Masse partikler	Ingen (luftbobler)	
	4 timer					Blakket, støvkorn	Blakket, støvkorn	Blakket - støvkorn - partikler	Blakket - støvkorn - partikler	ingen	blakket	1 partikkel	
	24 timer					Blakket, partikler	Blakket, partikler				blakket, masse partikler		
Tynndal	Umiddelbar	2		3		4		3		0	4	0	
	4 timer	1		3		4		3		0	4	0	
	24 timer	-		-		4		-			4	0	

Cefotaxim	Antall partikler per milliliter															
	≥ 0,5 µm				≥ 5 µm				≥ 10 µm				≥ 25 µm			
	umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer				
2-1 (1)	62	38	3	0	2	0	2	0	1	0	1	0				
2-1 (2)	22	23	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
2-1 (3)	63	116	1	4	0	2	0	2	1	0	1	0				
2-1 Gjennomsnitt	49,3	23,3	59,3	49,7	1,3	1,5	1,5	2,1	1,0	1,2	0,9	1,3	0,3	0,5	0,2	0,3
1-1 (1)	25	76	2	5	1	1	1	1	1	1	1	0				
1-1 (2)	18	23	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
1-1 (3)	20	24	0	1	0	1	0	1	0	1	0	0				
1-1 Gjennomsnitt	21,2	3,9	41,3	30,3	0,8	0,6	2,1	2,3	0,6	0,3	0,8	0,6	0,1	0,0	0,1	0,2
1-30 (1)	140	43	4	1	2	0	2	0	0	0	0	0				
1-30 (2)	107	155	4	2	2	2	2	2	2	2	2	1				
1-30 (3)	84	58	3	3	1	2	1	2	0	2	0	0				
1-30 Gjennomsnitt	110,0	28,3	85,4	60,7	3,8	0,7	2,2	1,1	1,7	0,5	1,3	0,8	0,4	0,2	0,4	0,2

	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm
2-1 (1-2)	79	2	1	0
2-1 (2-2)	82	2	1	0
2-1 (3-2)	80	3	2	1
2-1 gj.snitt	81	1	1	0

Morfin:Cefotaxim		Kontroll											
Blandingsforhold		2::1		1::1		1::30		Morfin		Cefotaxim 10	MQ	Cefotaxim 40	2::1
Accusizer	Umiddelbar	49	23	21	4	110	28	52	41	47	26	56	23
	4 timer	307	413	47	27	85	61	33	5	74	40	49	14
Turbidimeter	Umiddelbar	0,18	0,04	0,25	0,148	0,18	0,07	0,22	0,05	0,18	0,02	0,15	0,21
	4 timer	0,20	0,02	0,17	0,05	0,25	0,05	0,25	0,07	0,21	0,05	0,18	0,29
pH	Umiddelbar	4,88	0,33	5,13	0,02	5,17	0,06	4,60	0,08	5,14	0,08	6,23	5,25
	4 timer	4,9	0,20	5,06	0,03	5,01	0,03606	4,81	0,15	5,05	0,13	6,48	4,8
Fokusert lys	Umiddelbar	-		artikler - luftbobler		Ingen		ingen-små partikler		ingen		ingen	
	4 timer	-		noe partikler		ingen		ingen		ingen		ingen	
Tynndal	Umiddelbar	1		2		1		0		1		0	
	4 timer	2		2		1		1		1		0	

Flekainid	Antall partikler per milliliter															
	≥ 0,5 µm				≥ 5 µm				≥ 10 µm				≥ 25 µm			
	umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer				
5-1 (1)	182	347	2	4	1	1	0	0,1								
5-1 (2)	161	934	2	15	1	3	0	0,1								
5-1 (3)	193	219	1	2	0	0	0	0,0								
5-1 Gjennomsnitt	178,7	16,5	500,2	380,97483	1,6	7,0	6,9	7,0	0,5	0,3	1,5	1,7	0,2	0,1	0,1	0,1
1-1 (1)	266	60	5	3	1	2	0	0								
1-1 (2)	261	3085	7	16	2	2	0	0								
1-1 (3)	168	19	3	0	1	0	0	0								
1-1 Gjennomsnitt	231,8	54,9037	1055	1758,3039	4,95556	1,6671	6	8,33369	1,1	0,8	1	0,849401	0,2	0,10184	0,3	0,2
1-53 (1)	236	48	4	1	1	1	0	0								
1-53 (2)	335	182	5	2	0	1	0	0								
1-53 (3)	436	86	9	2	2	0	0	0								
1-53 Gjennomsnitt	336,0	100,1	105,6	69,2	6,0	2,8	1,8	0,7	1,1	1,1	0,5	0,1	0,0	0,0	0,1	0,1

	≥ 0,5 µm	≥ 5 µm	≥ 10 µm	≥ 25 µm
1-1 (1-2)	442	5	1	0
1-1 (2-2)	475	8	2	0
1-1 (3-2)	932	10	1	0
1-1 gj.snitt	617	274	1	0

Morfin:Flekainid	Blandingsforhold	Kontroll						Morfin	Flekainid	MQ	1::1
		5::1	1::1	1::53							
Accusizer	Umiddelbar	179	16	232	55	336	100	21	23	36	
	4 timer	500	381	1055	1758	106	69	29	95	47	
Turbidimeter	Umiddelbar	0,12	0,0	0,15	0,04	0,13	0,03	0,15	0,13	0,13	
	4 timer	0,13	0,03	0,14	0,02	0,14	0,01	0,16	0,15	0,15	0,19 0,04
pH	Umiddelbar	5,47	0,0781	5,48	0,07	5,56	0,01	4,27	5,43	6,83	
	4 timer	5,56	0,03	5,51	0,04	5,46	0,01732	4,35	5,6	5,8	5,73 0,02
Fokusert lys	Umiddelbar	ingen - støvkorn		ingen		ingen-partikler		1 partikkel	ingen	ingen	
	4 timer	ingen - noen få støvkorn		ingen		ingen - noen støvkorn		ingen	ingen	1 partikkel	
Tynndal	Umiddelbar	1		1		1		0	1	0	
	4 timer	0		1		0		0	0	0	

Flukonazol	≥ 0,5 µm		≥ 5 µm		≥ 10 µm		≥ 25 µm	
	umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer
5-1 (1)	182	347	2	4	1	1	0	0
5-1 (2)	161	934	2	15	1	3	0	0
5-1 (3)	5	219	1	2	0	0	0	0
5-1 Gjennomsnitt	116,96,7299	500,2380,97483	1,64444	0,3849	6,9333	7,01839	0,533	0,27
1-1 (1)	266	60	5	3	1	2	0	0
1-1 (2)	261	3085	1	16	2	2	0	0
1-1 (3)	168	19	3	0	1	0	0	0
1-1 Gjennomsnitt	231,854,9037	1054,81758,3039	3,08889	2,0059	6,2222	8,33369	1,067	0,81
1-53 (1)	236	48	4	1	1	1	0	0
1-53 (2)	335	182	5	2	0	1	0	0
1-53 (3)	436	86	9	2	2	0	0	0
1-53 Gjennomsnitt	335,96100,101	105,669,189723	5,97778	2,8003	1,7778	0,70026	1,111	1,08

Morfin:flukonazol	Blandingsforhold	Kontroll						Morfin	Flukonazol	MQ
		1::1	1::13	1::50						
Accusizer	Umiddelbar	296	14	173	13	224	66	117	169	210
	4 timer	120	11	75	29	122	25	106	79	127
Turbidimeter	Umiddelbar	0,19	0,07	0,13	0,03	0,15	0,01	0,16	0,15	0,14
	4 timer	0,13	0,02	0,15	0,03	0,14	0,01	0,15	0,13	0,15
pH	Umiddelbar	5,21	0,02	5,95	0,09	6,00	0,04	4,86	5,80	6,55
	4 timer	4,70	0,03	5,43	0,10	5,51	0,04	4,26	5,47	5,34
Fokusert lys	Umiddelbar	Ingen - partikler		ingen- partikler		- noen få partikler		ingen	noen partikler	ingen
	4 timer	ingen - masse små støvkorn		partikler		- noen få partikler		et fiber	partikler	ingen
Tynndal	Umiddelbar	0		0		0		1	0	0
	4 timer	0		0		0		0	0	0

Cefotaxim:Numeta	Antall partikler per milliliter									
	≥ 0,5 µm		≥ 5 µm		≥ 10 µm		≥ 25 µm			
	umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer	Umiddelbar	4 timer		
2-1-30 (1)	10	13	2	3	2	2	2	1		
2-1-30 (2)	5	35	1	6	1	2	0	0		
2-1-30 (3)	10	8	2	2	2	1	2	0		
2-1-30 Gjennomsnitt	8,111	2,81	18,6	14,1338	2,0889	0,654	3,778	2,237	1,6	0,8
1-1-1 (1)	8	11	3	1	2	0	1	0		
1-1-1 (2)	8	5	2	1	1	0	0	0		
1-1-1 (3)	12	5	1	0	1	0	0	0		
1-1-1 Gjennomsnitt	9,4	2,373	7,133	3,77771	1,9778	0,719	0,844	0,402	1,11	0,7
1-9-1 (1)	15	31	3	4	1	1	0	0		
1-9-1 (2)	18	73	9	11	7	3	5	1		
1-9-1 (3)	8	7	2	4	1	3	0	2		
1-9-1 Gjennomsnitt	13,84	4,99	37,02	33,3011	4,7556	4,053	6,133	3,928	3,2	3,7
1-30-20 (1)	16	16	4	4	1	2	0	1		
1-30-20 (2)	73	21	11	7	3	3	1	1		
1-30-20 (3)	7	6	4	2	3	1	2	0		
1-30-20 Gjennomsnitt	32,07	35,75	14,47	7,51384	6,1333	3,928	4,289	2,155	2,24	1

Morfin:Cefotaxim:Numeta	Blandingsforhold	Kontroll								Morfin	Cefotaxim 10/40	Numeta	MQ
		2::1::20	1::1::1	1::9::1	1::30::20								
Accusizer	Umiddelbar	362	87	278	302	550	42,1224	228	71				
	4 timer	719	282	2192	1528	2894	2302,52	1008	904				
Turbidimeter	Umiddelbar	0,16	0,01	0,1833	0,0306	0,16	0,01	0,15	0,02	0,17	0,17 / 0,18	0,13	0,13
	4 timer	0,21	0,07	0,15	0,02	0,19	0,03	0,18	0,03	0,12	0,15 / 0,16	0,17	0,16
pH	Umiddelbar	5,81	0,03	5,84	0,01	5,69	0,01	5,8167	0,0153	4,9	5,08 / 5,10	5,77	6,48
	4 timer	5,77	0,01	5,86	0,02	5,63	0,03	5,81	0,01	4,73	4,94 / 5,03	5,75	6,48
Fokusert lys	Umiddelbar	kjet, luftbobler, støvkorn, noen partikler, støvkorn		blakket?, støvkorn, partikler, støvkorn, partikler		klar, støvkorn, partikler, partikler		Klar	Klar/gul klar, støvkorn	klar	klar	klar	klar
	4 timer	Blakket		klar, partikler		Klar lys gul		klar	klar/gul, klar/gul, blakket, partikler	klar	blakket?	klar	klar
Tynndal	Umiddelbar	3		2		2		1		0	1/2	2	0
	4 timer	2		2		1		1		0	0/1	1	0
	24 timer	4		1		1		1		0	0/1	0	0

Appendiks XVII

Morfin:cefotaksim:numeta		0,1	0,1	0,1	0,075	0,1	0,1	0,1	0,075																	
		Fortynningsfaktor (-prøvevolum-Mq vann / prøvevolum)							40 Formel for beregning av PFAT x																	
Tetthet		0,92																								
Mengde fett		0,028																								
D (µm):		TSV (cm³)																								
		U1 (15 ml)		U2 (15 ml)		U3 (15 ml)		U4 (15 ml)		41 (15 ml)		42 (15 ml)		43 (15 ml)		4N (15 ml)										
Øvre		Gj. Snitt D (µ Esv (cm³))		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	U1	U2	U3	UN	41	42	43	4N	
1,84	1,92	1,88	3,48E-12	1,95E-08	1,29E-08	1,75E-08	1,13E-08	1,43E-08	1,29E-08	1,32E-08	1,32E-08	1,11E-08														
1,93	2	1,965	3,97E-12	2,90E-08	1,87E-08	2,64E-08	1,57E-08	2,11E-08	1,83E-08	1,87E-08	1,57E-08	1,57E-08	PFAT2	0,0378	0,0190	0,0837	0,0027	0,0614	0,0679	0,0525	0,0052					
2,01	2,1	2,055	4,54E-12	3,39E-08	2,09E-08	3,01E-08	1,79E-08	2,45E-08	2,18E-08	2,17E-08	1,83E-08			3,7774	1,8983	8,3673	0,2701	6,1410	6,7913	5,2513	0,5228					
2,11	2,2	2,155	5,24E-12	3,62E-08	2,36E-08	3,30E-08	1,88E-08	2,66E-08	2,36E-08	2,47E-08	1,91E-08															
2,21	2,3	2,255	6,00E-12	4,67E-08	2,72E-08	4,00E-08	2,29E-08	3,42E-08	2,96E-08	3,08E-08	2,32E-08	PFAT5	0,0246	0,0118	0,0732	0,0018	0,0489	0,0580	0,0419	0,0044						
2,31	2,41	2,36	6,88E-12	4,83E-08	2,90E-08	4,19E-08	2,42E-08	3,63E-08	3,08E-08	3,25E-08	2,40E-08			2,4626	1,1834	7,3193	0,1777	4,8889	5,7999	4,1941	0,4380					
2,42	2,52	2,47	7,89E-12	5,43E-08	3,17E-08	4,69E-08	2,62E-08	4,13E-08	3,54E-08	3,70E-08	2,53E-08															
2,53	2,64	2,585	9,04E-12	5,99E-08	3,42E-08	5,12E-08	2,78E-08	4,54E-08	4,03E-08	4,18E-08	2,79E-08	PFAT10	0,0054	0,0030	0,0603	0,0008	0,0160	0,0358	0,0186	0,0037						
2,65	2,76	2,705	1,04E-11	5,97E-08	3,49E-08	5,09E-08	2,88E-08	4,93E-08	4,07E-08	4,36E-08	2,78E-08			0,5437	0,3031	6,0288	0,0833	1,6044	3,5753	1,8575	0,3705					
2,77	2,89	2,83	1,19E-11	6,83E-08	3,88E-08	5,55E-08	3,25E-08	5,43E-08	4,58E-08	4,87E-08	3,02E-08															
2,9	3,02	2,96	1,36E-11	7,49E-08	4,22E-08	6,29E-08	3,51E-08	6,14E-08	5,12E-08	5,46E-08	3,22E-08															
3,03	3,16	3,095	1,55E-11	8,74E-08	4,79E-08	7,13E-08	3,96E-08	7,41E-08	6,00E-08	6,41E-08	3,59E-08	%PFAT2	Umiddebar	4,681	3,328	0,270										
3,17	3,31	3,24	1,78E-11	8,84E-08	5,07E-08	7,33E-08	4,03E-08	7,90E-08	6,29E-08	6,80E-08	3,57E-08			4 timer	6,061	0,773	0,523									
3,32	3,46	3,39	2,04E-11	9,90E-08	5,21E-08	7,95E-08	4,22E-08	8,64E-08	6,88E-08	7,41E-08	3,92E-08	%PFAT5	Umiddebar	6,655	3,237	0,178										
3,47	3,62	3,545	2,33E-11	1,07E-07	5,84E-08	8,54E-08	4,58E-08	9,71E-08	8,10E-08	8,46E-08	4,09E-08			4 timer	4,961	0,805	0,438									
3,63	3,79	3,71	2,67E-11	1,17E-07	6,39E-08	9,08E-08	4,58E-08	1,06E-07	8,46E-08	9,28E-08	4,30E-08	%PFAT10	Umiddebar	2,292	3,238	0,083										
3,8	3,97	3,885	3,07E-11	1,29E-07	6,98E-08	9,82E-08	5,30E-08	1,23E-07	1,01E-07	1,06E-07	4,65E-08			4 timer	2,346	1,072	0,371									
3,98	4,15	4,065	3,52E-11	1,29E-07	6,97E-08	1,04E-07	5,30E-08	1,31E-07	1,02E-07	1,12E-07	4,72E-08															
4,16	4,35	4,255	4,03E-11	1,42E-07	7,41E-08	1,08E-07	5,79E-08	1,51E-07	1,14E-07	1,22E-07	4,76E-08															
4,36	4,55	4,455	4,63E-11	1,61E-07	8,15E-08	1,20E-07	5,95E-08	1,73E-07	1,30E-07	1,39E-07	5,05E-08															
4,56	4,76	4,66	5,30E-11	1,61E-07	8,22E-08	1,21E-07	6,00E-08	1,89E-07	1,38E-07	1,50E-07	5,28E-08															
4,77	4,98	4,875	6,07E-11	1,69E-07	8,44E-08	1,27E-07	5,87E-08	1,99E-07	1,49E-07	1,56E-07	5,70E-08															
4,99	5,22	5,105	6,97E-11	1,93E-07	9,52E-08	1,37E-07	7,04E-08	2,29E-07	1,68E-07	1,89E-07	5,99E-08															
5,23	5,46	5,345	8,00E-11	2,04E-07	9,68E-08	1,42E-07	6,96E-08	2,53E-07	1,80E-07	1,94E-07	5,47E-08															
5,47	5,71	5,59	9,15E-11	2,20E-07	1,04E-07	1,56E-07	7,67E-08	2,95E-07	2,15E-07	2,30E-07	5,82E-08															
5,72	5,98	5,85	1,05E-10	2,41E-07	1,13E-07	1,63E-07	7,92E-08	3,44E-07	2,38E-07	2,58E-07	6,16E-08															
5,99	6,26	6,125	1,20E-10	2,67E-07	1,19E-07	1,91E-07	8,19E-08	4,27E-07	2,80E-07	3,08E-07	6,76E-08															
6,27	6,55	6,41	1,38E-10	3,03E-07	1,47E-07	2,02E-07	8,63E-08	5,53E-07	3,51E-07	3,69E-07	7,71E-08															
6,56	6,85	6,705	1,58E-10	3,29E-07	1,52E-07	2,28E-07	1,01E-07	6,33E-07	4,35E-07	4,66E-07	8,52E-08															
6,86	7,17	7,015	1,81E-10	2,89E-07	1,50E-07	2,97E-07	8,84E-08	5,70E-07	4,16E-07	4,31E-07	5,68E-08															
7,18	7,5	7,34	2,07E-10	3,07E-07	1,60E-07	3,07E-07	9,76E-08	6,73E-07	4,66E-07	4,96E-07	7,66E-08															

Morfin:cefotaksim:numeta		0,3	0,3	0,3	0,075	0,1	0,1	0,1	0,075																	
		Fortynningsfaktor (-prøvevolum-Mq vann / prøvevolum)							40 Formel for beregning av PFAT x																	
Tetthet		0,92																								
Mengde fett		0,028																								
D (µm):		TSV (cm³)																								
		U1 (15 ml)		U2 (15 ml)		U3 (15 ml)		U4 (15 ml)		41 (15 ml)		42 (15 ml)		43 (15 ml)		4N (15 ml)										
Øvre		Gj. Snitt D (µ Esv (cm³))		15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	U1	U2	U3	UN	41	42	43	4N	
1,84	1,92	1,88	3,48E-12	1,81E-08	1,74E-08	1,63E-08	1,13E-08	1,08E-08	1,23E-08	1,02E-08	1,11E-08															
1,93	2	1,965	3,97E-12	2,65E-08	2,72E-08	2,44E-08	1,57E-08	1,53E-08	1,77E-08	1,45E-08	1,57E-08	PFAT2	0,0311	0,0093	0,0064	0,0027	0,0261	0,0142	0,0384	0,0052						
2,01	2,1	2,055	4,54E-12	3,24E-08	3,10E-08	2,89E-08	1,79E-08	1,70E-08	1,96E-08	1,63E-08	1,83E-08			3,1128	0,9278	6,6441	0,2701	2,6106	1,4230	3,8440	0,5228					
2,11	2,2	2,155	5,24E-12	3,31E-08	3,41E-08	2,92E-08	1,88E-08	1,86E-08	2,11E-08	1,79E-08	1,91E-08															
2,21	2,3	2,255	6,00E-12	4,19E-08	4,23E-08	3,67E-08	2,29E-08	2,25E-08	2,67E-08	2,12E-08	2,32E-08	PFAT5	0,0276	0,0057	0,0036	0,0018	0,0202	0,0078	0,0331	0,0044						
2,31	2,41	2,36	6,88E-12	4,38E-08	4,45E-08	3,69E-08	2,42E-08	2,37E-08	2,66E-08	2,17E-08	2,40E-08			2,7566	0,5686	6,3575	0,1777	2,0191	0,7839	3,3113	0,4380					
2,42	2,52	2,47	7,89E-12	4,76E-08	4,76E-08	4,09E-08	2,62E-08	2,66E-08	2,95E-08	2,36E-08	2,53E-08															
2,53	2,64	2,585	9,04E-12	5,26E-08	5,32E-08	4,37E-08	2,78E-08	2,83E-08	3,12E-08	2,60E-08	2,79E-08	PFAT10	0,0235	0,0017	0,0007	0,0008	0,0127	0,0013	0,0268	0,0037						
2,65	2,76	2,705	1,04E-11	5,24E-08	5,46E-08	4,41E-08	2,88E-08	3,02E-08	3,28E-08	2,71E-08	2,78E-08			2,3503	0,1724	6,0675	0,0833	1,2726	0,1267	2,6850	0,3705					
2,77	2,89	2,83	1,19E-11	5,94E-08	5,81E-08	4,80E-08	3,25E-08	3,12E-08	3,60E-08	2,83E-08																

Appendiks XVIII

2+1+20		Parallell 1		Parallell 2		Parallell 3	
Zeta	Umiddelbar	-25,9	0,207	-24,4	0,814	-24,9	0,619
	4 timer	-25,9	1,24	-22,7	0,758	-22,4	0,74
		-24,2	1,77	-22,4	0,672	-23,7	1,26
Z-ave	Umiddelbar	303,9	5,907	270,1	2,281	242,2	1,652
	4 timer	243,4	2,294	242,6	0,9539	329,2	2,601
		243,7	2,815	244,2	2,095	242,2	1,617
Pdi	Umiddelbar	0,259	0,007	0,223	0,014	0,117	0,015
	4 timer	0,14	0,004	0,123	0,007	0,268	0,006
		0,109	0,014	0,132	0,034	0,127	0,012

1+1+1		Parallell 1		Parallell 2		Parallell 3	
Zeta	Umiddelbar	-28,1	2,01	-26	0,627	-26,1	0,817
	4 timer	-28,3	0,367	-27,3	1,46	-27	0,638
Z-ave	Umiddelbar	239,7	0,1732	242,6	0,7371	242,4	0,9609
	4 timer	243,4	0,4359	245,7	0,7937	241,3	1,185
Pdi	Umiddelbar	0,123	0,011	0,128	0,02	0,132	0,008
	4 timer	0,125	0,031	0,115	0,009	0,126	0,021

1+9+1		Parallell 1		Parallell 2		Parallell 3	
Zeta	Umiddelbar	-31,7	2,62	-33	2,19	-31,9	0,321
	4 timer	-31,1	0,691	-31,6	0,647	-32,2	0,404
Z-ave	Umiddelbar	242,5	2,654	262,8	2,761	244,3	1,411
	4 timer	243,4	2,54	335,3	6,248	241,3	3,449
Pdi	Umiddelbar	0,126	0,025	0,189	0,028	0,118	0,011
	4 timer	0,135	0,025	0,253	0,011	0,11	0,012

1+30+20		Parallell 1		Parallell 2		Parallell 3	
Zeta	Umiddelbar	-29,1	0,531	-29	0,835	-27,8	1,24
	4 timer	-24,4	1,03	-23	0,635	-21,4	0,882
Z-ave	Umiddelbar	243,3	2,207	318,9	4,563	243,2	1,002
	4 timer	241,9	3,482	324,6	3,109	243,6	1,097
Pdi	Umiddelbar	0,14	0,012	0,248	243,2	0,127	0,008
	4 timer	0,134	0,012	0,276	0,009	0,128	0,019

