

Ontwikkeling van een *ready-to-use* glucose-calciuminfusievloeistof voor premature neonaten

J.M. Maurer*, J.H. Dillingh, J. van der Heiden, D.R.A. Uges, J.G.W. Kosterink, A.F. Bos en R.C.A. Schellekens

Afdeling klinische farmacie en apotheek, Universitair Medisch Centrum Groningen.

* Correspondentie: m.maurer@apoth.umcg.nl.

Kernpunten

- Het is mogelijk een glucose-calciuminfusievloeistof voor de totale parenterale voeding van neonaten op voorraad te bereiden. Deze mogelijkheid vermindert het aantal bereidingshandelingen op de verpleegafdeling en verkleint de kans op microbiologische contaminatie.
- Door introductie van een glucose-calciuminfusievloeistof in een polypropreen verpakking neemt de aluminiumbelasting voor de neonaat aanzienlijk af.
- Een glucose-calciuminfusievloeistof op basis van calciumgluconaat heeft een goede klinische effectiviteit met nauwelijks infuusgerelateerde bijwerkingen.

Een van de speerpunten van de afdeling klinische farmacie en apotheek van het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) is de ontwikkeling van *ready-to-use* infusievloeistoffen voor risicopopulaties. Een voorbeeld van een risicopopulatie is de groep premature neonaten. Zij worden als immuungecompromitteerd beschouwd, omdat hun afweersysteem nog niet voldoende is ontwikkeld. Daarbij hebben premature neonaten weinig tot geen voedingsreserve, hetgeen adequate voeding direct na de geboorte essentieel maakt. In het UMCG starten alle neonaten met een geboortegewicht lager dan 1800 gram met totale parenterale voeding (TPV) om in goede voedingstoestand te blijven. Zoals aanbevolen in de ESPHGAN-richtlijnen en in de literatuur wordt op de dag van de partus gestart met de toediening van glucose, calcium en aminozuren. Vanaf de tweede levensdag wordt hieraan een vetemulsie toegevoegd. Vervolgens wordt dit op de vierde dag uitgebreid met elektrolyten zoals natrium, kalium en fosfaat [1, 2]. Op basis van gemeten spiegels van calcium en glucose en de klinische toestand van de neonaat worden de hoeveelheden individueel aangepast. Naarmate de zwangerschapsduur was gevorderd, neemt de behoefte van de neonaat aan glucose en calcium af. Dit is de reden dat er twee verschillende schema's worden gehanteerd [1]. In tabel 1 is weergegeven hoe het beleid in het UMCG zich verhoudt tot bovengenoemde bronnen. In het UMCG bestaat de TPV voor neonaten uit losse componenten. Een van deze componenten is een glucose-calciuminfusievloeistof. Premature neonaten hebben tijdens de periode van snelle postna-

Abstract

Development of a ready-to-use glucose-calcium infusion fluid for premature neonates

Objective

Premature neonates are considered a population at risk for infections because their immune system is not fully developed. Practically all neonates with a birth weight less than 1800 gram start with parenteral nutrition. One of the products that is used in our hospital is a glucose-calcium infusion. Until recently this infusion was prepared on the ward. Several papers describe substantial microbial contamination when parenteral solutions are prepared on the ward. We developed a ready-to-use glucose-calcium infusion to minimize the microbial contamination and to promote patient safety.

Design and methods

A glucose-calcium solution for infusion was formulated and packed in glass and polypropylene containers. A validation batch was subjected to quality control and shelf-life testing. Because of the extensive experience with both glucose and calciumgluconate in parenteral solutions and their known stability, a limited sampling plan was adopted for shelf-life stability testing. After introduction, the product was evaluated for its efficacy and safety by retrospective evaluation of biochemical parameters of fourteen neonates.

Results

Just after production and six months thereafter the solution for infusion complies with all pharmacopoeial requirements. The clinical evaluation showed serum calcium and glucose concentrations to be within the required range. No infusion-related adverse events were reported. The product in glass contained as much aluminium as the solution prepared on the ward while the product in polypropylene contained less than 10 µg/l aluminium.

Conclusion

The glucose-calcium infusion in polypropylene has some advantages compared to the previous situation: a decrease in aluminium contamination, in microbial risks and in costs combined with the desired clinical effect without any infusion-related adverse events.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(7/8):135-140

tale groei intraveneuze calciumsuppletie nodig ter bevordering van de botmineralisatie. Daarnaast verloopt het koolhydraatmetabolisme bij premature neonaten nog niet optimaal en is het noodzakelijk glucose intraveneus toe te dienen in een dosering van 6-12 g/kg per dag [1, 2]. Jaarlijks worden ongeveer 330 prema-

Tabel 1**Samenstelling van totale parenterale voeding voor premature neonaten gedurende de eerste drie levensdagen**

	ESPHGAN-richtlijnen [2]	Werkboek enterale en parenterale voeding bij pasgeborenen [1]
Aminozuren ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	starten met ten minste 1,5, maximaal 4	starten met ten minste 1; vervolgens verhogen tot 3-3,5
Vetemulsie ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	starten tussen eerste en derde levensdag, maximaal 3-4	starten met 0,5-1,0; vanaf de tweede levensdag in twee stappen verhogen tot 3
Glucose ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	starten met 6-11,5 onder geleide bloedglucose-concentratie	starten met 6-10, eventueel verhogen onder geleide van bloedglucose-concentratie tot 12
Calcium ($\text{mmol} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)	starten met 0,8-4,0 onder geleide van spiegels, afhankelijk van de groei	starten met 0,6-1; vervolgens onderhoud 1,5-2,25 onder geleide van spiegels
Elektrolyten (K, Na)	starten in principe vanaf dag 3-6 na de geboorte	starten in de loop van de eerste levensweek

ture neonaten opgenomen in het UMCG. Van hen heeft 90% een glucose-calciuminfuus nodig in de eerste levensdagen.

De glucose-calciuminfusievloeistof werd voorheen dagelijks op de afdeling voor toediening gereedgemaakt. Uit meerdere onderzoeken is gebleken dat de microbiële contaminatie aanzienlijk kan zijn bij het verrichten van bereidingshandelingen op verpleegafdelingen [3, 4]. Ter bevordering van de patiëntveiligheid is besloten alle infusievloeistoffen voor parenterale voeding *ready-to-use* aan te leveren vanuit de ziekenhuisapotheek.

Op basis van de literatuur zijn calciumchloride, calciumglubionaat en calciumgluconaat geschikte calciumbronnen voor intraveneuze calciumsuppletie [1]. Van calciumchloride is bekend dat het een gunstig farmaceutisch profiel heeft op basis van stabiliteit en eventuele toxische contaminanten, zoals aluminium. Ook is bekend dat calciumchloride irritatie kan veroorzaken tijdens infusie en weefselnecrose bij extravasatie [5, 6]. Dit laatste is ook waargenomen toen voorheen in het UMCG een product op basis van calciumchloride werd toegepast. De voorkeur ging daarom uit naar een product op basis van een organisch calciumzout. Bij organische calciumzouten dient in het ontwikkeltraject de contaminatie met aluminium in de grondstof en in het eindproduct gecontroleerd te worden [7-9]. Uiteindelijk is besloten tot het ontwikkelen van een infusievloeistof op basis van calciumgluconaat, vanwege de beschikbaarheid van de grondstof.

Dit artikel geeft een beschrijving van de ontwerpqualiteit en de ontwikkeling van een glucose-calciumgluconaatinfusievloeistof in zowel glas als polypropreen.

Methoden

Materialen

De infusievloeistof wordt bereid uit glucose-1-water apyrogeen, calciumgluconaat (Spruyt hillen) en water voor injecties (UMCG). De primaire verpakking bestaat uit glazen infuusflacons klasse I van

100 ml (Aluglas) of polypropreen (polypropyleen) injectieflacons van 100 ml (Blockland), afgesloten met een broombutylrubber stop (Pont) en een niet-afscheurbare aluminium felschap (Aluglas). De kwaliteit van grondstoffen en emballage voldoet aan de eisen van de vigerende Europese Farmacopee.

Bereiding

De grondstoffen zijn onder schone condities in een cleanroom (klasse C) opgelost in water voor injecties van 50°C. Na filtratie (0,2 μm), uitvullen en sluiten zijn de flacons gedurende 15 minuten bij 121°C gesteriliseerd. Het vrijgifteonderzoek van het eindproduct omvat analyse van pH, osmolaliteit, endotoxinen, kiemgetal en de gehalten van glucose en calciumgluconaat. Met betrekking tot de steriliteit vindt parametrische vrijgifte plaats.

De eerste klinische batch in glas is als referentiebatch gebruikt. Parallel aan de introductie in de kliniek is een onderzoek gestart ter bevestiging van de houdbaarheid waarbij pH, osmolaliteit, gehalte en aluminiumconcentratie periodiek zijn gecontroleerd gedurende de bewaartermijn.

Daarnaast is aanvullend een proefcharge in polypropreen flacons geproduceerd waarin tijdens het houdbaarheidsonderzoek dezelfde analyses zijn uitgevoerd. In tabel 2 zijn de samenstelling en de concentraties weergegeven van zowel de infusievloeistof zoals die op de afdeling voor toediening is gereedgemaakt, als de door de apotheek ontwikkelde infusievloeistof. De hoeveelheid calcium is op verzoek van de afdeling neonatologie verlaagd in de ontwikkelde glucose-calciuminfusievloeistof, omdat regelmatig te hoge calciumspiegels zijn gemeten.

Kwaliteitscontrole

Het glucosegehalte is bepaald met optische rotatie met een Propol 105-546-Li-220 polarimeter (Dr. Kernchen). Aan 10 ml monsteroplossing is 50 μl ammonia 10% toegevoegd en na 10 minuten is de draaiing bepaald. Uit eerder eigen onderzoek is gebleken dat de

Schema I UMCG

Gestationele leeftijd <28 weken of <1000 g

geboorte:	1,0
dag 1:	1,0
dag 2:	2,0
geboorte:	geen
dag 1:	0,85
dag 2:	1,7
geboorte:	6,3
dag 1:	6,3
dag 2:	6,3
geboorte:	1,3
dag 1:	1,3
dag 2:	1,3

starten in principe vanaf de vierde levensdag

Schema II UMCG

Gestationele leeftijd >28 weken en 1000-1800 g

geboorte:	1,0
dag 1:	1,0
dag 2:	2,0
geboorte:	geen
dag 1:	0,85
dag 2:	1,7
geboorte:	4,5
dag 1:	4,5
dag 2:	4,5
geboorte:	0,9
dag 1:	0,9
dag 2:	0,9

starten in principe vanaf de vierde levensdag

theoretische waarde voor de optische rotatie van een glucoseoplossing na sterilisatie in aanwezigheid van calciumgluconaat vermenigvuldigd moet worden met een factor 0,8.

Het calciumgluconaatgehalte is bepaald door middel van titratie.

Hiervoor is gebruikgemaakt van een Titrino 716 DMS (Metrohm)

met een Ag/AgCl-elektrode (Metrohm) en Titriplex-III (Merck)

als titervloeistof. Na toevoeging van RO-water en ammoniumbuffer pH 10 is de oplossing potentiometrisch getitreerd.

Aluminiumconcentraties in zowel de glucose-calciumgluconaatinfusievloeistof als in de calciumglubionaatampullen zijn bepaald met

Tabel 2

Samenstelling glucose-calciuminfusievloeistoffen

	Glucose-calciuminfusievloeistof (afdeling)	Glucose-calciuminfusievloeistof (apotheek)
Samenstelling	• calciumglubionaat-1-water: 137,5 mg/ml (Novartis): 10 ml • glucose 100 mg/ml (Viaflex, Baxter): 100 ml	• calciumgluconaat-1-water: 810 mg • glucose-1-water: 9,9 g • ad 100 ml met water voor injecties
Ca ²⁺ (mmol/ml)	0,021	0,018
Glucose (mg/ml)	91	90
pH eindproduct	geen specificatie	4,5-6,0
Osmolaliteit (mosmol/kg)	geen specificatie	570-610
Primaire verpakking	infuuszak	• glas klasse I flacon 100 ml • polypropeen flacon 100 ml

Tabel 3

Combinaties Y-siteverenigbaarheden

Combinatie	Glucose-calciumgluconaat (ml)	Neo-aminomix (ml)	Neo-vetemulsie (ml)	Neo-aminomix elektrolyten (ml)
1	70	10	–	–
2	50	20	–	–
3	50	20	10	–
4	50	–	10	20

Tabel 4

Specificaties en houdbaarheid referentiebatches A (glas) en B (polypropreen)

Parameter	Testmethode	Specificaties	Charge A na bereiding	na zes maanden
Helderheid	visueel	helder	helder	helder
Vrij van deeltjes	visueel	geen deeltjes	geen deeltjes	geen deeltjes
Subvisible deeltjes	conform Ph. Eur 2.9.19	niet van toepassing	periodiek gemonitord	periodiek gemonitord
Gehalte calciumgluconaat (%)	titratie	95-105	103,0	103,0
Gehalte glucose (%)	optische rotatie	95-105	103,6	102,4
Osmolaliteit (mosmol/kg)	vriespundaling	570-610	600	590
Aluminium ($\mu\text{g/l}$)	ICP	<25	209	245
pH voor sterilisatie	pH-bepaling	5,5-7,0	7,0	niet van toepassing
pH eindproduct	pH-bepaling	4,5-6,0	5,2	5,1
Steriliteit	parametrisch	steriel	kiemgetal voldoet; hitte-belasting 15 minuten 121°C	niet van toepassing
Endotoxinen (EU/ml)	LAL-test	<1,7	0,07	niet bepaald

behulp van ICP-AES (Vista, Varian) met yttrium als interne standaard. In de *United States Pharmacopeia* is de eis opgenomen dat de aluminiumconcentratie in *large volume parenterals* (≥ 100 ml) voor TPV niet meer dan $25 \mu\text{g/l}$ mag bedragen.

Voor de bepaling van de hoeveelheid endotoxinen is gebruikgemaakt van de LAL-test. De monsters zijn 10 keer verdund met Tris-buffer 50 mmol/l (Cambrex) en de analyse is uitgevoerd met de Bio-Tek ELx808 (Cambrex). De LOQ van deze bepaling is $0,05 \text{ EU/ml}$. De Europese Farmacopee vermeldt een maximale endotoxinenbelasting van $5,0 \text{ EU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$. Uitgaande van een toediensnelheid van $70 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, kan worden afgeleid dat het eindproduct maximaal $1,7 \text{ EU/ml}$ mag bevatten.

Het kiemgetal is conform LNA-procedure S01-6 in drie monsters bepaald (bereidingsvat, eerste en laatste flacon) met een afwijkende incubatieduur van twee dagen bij 35°C .

Verenigbaarheden

Premature neonaten krijgen naast glucose-calciuminfusievloeistof ook andere componenten van parenterale voeding toegediend via een Y-site. De contacttijd tussen de verschillende oplossingen is kort, maar het is mogelijk dat er neerslagen ontstaan. De combinatie van de glucose-calciumgluconaatinfusievloeistof met de andere componenten van de TPV is daarom onderzocht. Er is besloten neerslagvorming te onderzoeken gedurende 1 week (worstcasebenadering). De volgende infusievloeistoffen zijn onderzocht:

- Neo-aminomix (Primene 10%);
- Neo-vetemulsie (per 10 ml: 8,5 ml Intralipid 20%, 1 ml Vitintra infant, 0,5 ml Soluvit N);
- Neo-aminomix met elektrolyten (per 10 ml: 9,4 ml Primene 10%, 0,8 mmol natrium, 0,6 mmol kalium, 0,5 mmol fosfaat).

Deze infusievloeistoffen zijn volgens het schema in tabel 3 toegevoegd aan de glucose-calciumgluconaatinfusievloeistof. Voor alle combinaties geldt $n = 3$. De mengsels zijn bewaard bij kamertemperatuur. Op $t = 1, 2, 3, 4$ en 7 dagen is gecontroleerd op visueel waarneembare neerslagen. Na 7 dagen zijn de combinaties met de

vetemulsie gefiltreerd door een $1,2 \mu\text{m}$ filter (Millipore RAWP14250) en is het filter onderzocht op aanwezigheid van neerslagen onder een microscoop met 15-voudige vergroting.

Klinische evaluatie

Om te beoordelen of het ontwikkelde infuus klinisch de gewenste resultaten oplevert, is een retrospectieve evaluatie uitgevoerd. Hiervoor zijn de gegevens gebruikt van alle neonaten die in december 2007, drie maanden na introductie van het infuus, met de glucose-calciuminfusievloeistof zijn behandeld. Nagegaan is of de glucose- en totale calciumconcentraties binnen de gestelde grenzen van respectievelijk $2,6\text{--}8,0 \text{ mmol/l}$ en $2,0\text{--}2,7 \text{ mmol/l}$ lagen.

Om een uitspraak te kunnen doen over de calciumspiegels, is het noodzakelijk ook het albuminegehalte te bepalen (normaal bij neonaten rond $25\text{--}30 \text{ g/l}$). Calcium bindt zich aan albumine. Hierdoor wordt bij een laag albuminegehalte ook een laag totaal-calciumgehalte gemeten, terwijl het geïoniseerde calcium normaal kan zijn.

Met statusonderzoek is nagegaan of er eventuele infuusgerelateerde complicaties zijn opgetreden zoals pijn, irritatie van de huid en weefselnecrose bij extravasatie.

Kostprijs

De kosten per eenheid en per patiënt (gemiddeld per patiënt drie flacons van 100 ml in drie dagen) zijn uitgerekend voor zowel het infuus dat door de verpleging voor toediening is gereedgemaakt, als voor het *ready-to-use* infuus zoals de apotheek dat bereidt. Voor drie producten is de directe kostprijs berekend. Hierbij is ervan uitgegaan dat de directe kosten bestaan uit kosten van de materialen plus arbeidskosten. De indirecte kosten, zoals afschrijvingen op gebouwen en apparatuur, zijn buiten beschouwing gelaten, met name omdat deze kosten niet relevant zijn voor het ziekenhuis als geheel. De kosten voor distributie en toediening zijn voor alle producten gelijk verondersteld en zijn eveneens buiten beschouwing gelaten.

Charge B na bereiding	na zes maanden
helder	helder
geen deeltjes	geen deeltjes
periodiek gemonitord	periodiek gemonitord
99,3	100,3
105,1	104,0
595	594
<10	<10
7,0	niet van toepassing
5,1	5,0
kiemgetal voldoet; hittebelasting 15 minuten 121°C	niet van toepassing
niet bepaald	0,08

Resultaten

Specificaties referentiebatches

De resultaten van de referentiebatches A (glas) en B (polypropreen) zijn weergegeven in tabel 4. Beide referentiebatches voldoen aan de gestelde chemische en microbiologische kwaliteitseisen, behalve op het punt van de aluminiumconcentratie. Deze is in batch A (glas) al direct na bereiding te hoog, namelijk 209 µg/l (eis <25 µg/l) en loopt vervolgens gedurende zes maanden bewaren verder op tot 245 µg/l. Dit komt neer op een aluminiumbelasting van 12,3-17,1 µg·kg⁻¹·d⁻¹. Een ampul calciumglubionaat (Ca-Sandoz) bevat ongeveer 2300 µg/l aluminium. Omgerekend bevat het infuus zoals dat voorheen op de afdeling voor toediening werd gereedgemaakt 200 µg/l aluminium. Dit komt neer op een aluminiumbelasting van 10,0-14,0 µg·kg⁻¹·d⁻¹. In batch B (polypropreen) kon geen aluminium worden aangetoond.

Verenigbaarheden

Uit de verenigbaarheidtests bleek dat in alle onderzochte combinaties gedurende dag 1 t/m 7 geen neerslagen zijn gevonden. Hieruit volgt dat de infusievloeistof tijdens toediening compatibel is met de andere componenten van de parenterale voeding die gedurende de eerste levensdagen worden gebruikt.

Klinische evaluatie

In december 2007 werden 14 neonaten met een geboortegewicht van minder dan 1800 gram opgenomen en behandeld met de glucose-calciuminfusievloeistof. Ze werden geboren na een gemiddelde zwangerschapsduur van 29 weken met een gemiddeld geboortegewicht van 1214 gram (560-1760 gram, standaarddeviatie 361,6 gram). Bij 12 neonaten zijn ongeveer 48 uur na start van het glucose-calciuminfuus de totaalcalcium- en albuminespiegels bepaald. Bij 2 neonaten gold een *minimal touch*-beleid, waardoor deze waarden niet bekend zijn. De glucosespiegels werden gedurende de eerste 48 uur bij alle neonaten 12 keer bepaald. De streefwaarden waren 2,0-2,7 mmol/l voor totaal calcium en 2,6-8,0 mmol/l voor plasma-glucose. Voor albumine geldt dat een correctie op de calciumspiegel aangebracht moet worden wanneer de concentratie <25 g/l is. In tabel 5 zijn de gevonden gemiddelden, de laagste en de hoogste waarden weergegeven. De calcium- en de albuminespiegels waren niet afwijkend. Bij 3 neonaten zijn eenmalig glucosespiegels lager dan de streefwaarden gevonden (2,2, 2,4 en 2,5 mmol/l), terwijl bij 1 neonaat een te hoge glucosespiegel is gevonden (10,6 mmol/l). Infuusgerelateerde complicaties zoals irritatie en weefselnecrose na extravasatie traden niet op.

Kostprijs

De kostprijs per eenheid van 100 ml (tabel 6) is berekend zoals eerder is beschreven. De directe kosten per behandeling van drie dagen dalen met 70% (€ 9,50 per behandeling) door introductie van een *ready-to-use* apotheekbereiding in polypropreen flacons.

Beschouwing

Glucose en calciumgluconaat staan bij een pH van rond 5 bekend als stabiele verbindingen. Deze combinatie is gedurende 24 uur compatibel, maar over langere perioden zijn in de literatuur geen gegevens beschikbaar. In het UMCG zijn gegevens aanwezig van andere producten waarin zowel glucose als calciumgluconaat is verwerkt. Hierbij is gedurende de bewaartermijn geen afname van de gehalten van glucose en calciumgluconaat gevonden. Op basis hiervan is besloten een houdbaarheidsonderzoek te verrichten

Tabel 5
Klinische evaluatie van bloedspiegels

	Streefwaarde	Gemiddeld	Laagste	Hoogste
Totaal calcium (mmol/l, n = 12)	2,0-2,7	2,2	2,0	2,6
Albumine (g/l, n = 12)	niet van toepassing	30	25	35
Glucose laagste (mmol/l, n = 168)	2,6-8,0	3,1	2,2	5,9
Glucose hoogste (mmol/l, n = 168)	2,6-8,0	6,1	4,2	10,6

Tabel 6

Kostprijs per 100 ml infusievloeistof (€)

Glucose-calcium (afdeling)		Glucose-calcium (apotheek, glas)		Glucose-calcium (apotheek, polypropreen)	
Glucose 10% infuuszak 100 ml	0,87	glucose-1-water	0,051	glucose-1-water	0,051
Calciumglubionaat ampul 10 ml	0,87	calciumgluconaat-1-water	0,019	calciumgluconaat-1-water	0,019
VTGM door verpleging (5 minuten)	2,50	water voor injecties	0,50	water voor injecties	0,50
Spuit 10 ml	0,20	flacon glas 100 ml	0,44	flacon polypropyleen 100 ml	0,26
Naald	0,05	rubber stop	0,16	rubber stop	0,16
		felscap	0,08	felscap	0,08
		arbeid (inclusief analyse en vrijgifte)	0,26	arbeid (inclusief analyse en vrijgifte)	0,26
Directe kosten (per 100 ml)	4,49		1,51		1,33
Directe kosten (per patiënt, drie flacons)	13,47		4,53		3,99

VTGM: voor toediening gereedmaken

parallel aan de introductie van het product in de kliniek. De bewaartermijn is in eerste instantie vastgesteld op drie jaar bij kamertemperatuur. Deze periode wordt in het UMCG als de maximale bewaartermijn voor steriele infusievloeistoffen gehanteerd. De gebruiksstermijn is op grond van de microbiologie gesteld op 24 uur na aanprikken van de flacon.

Uit de literatuur [10] en het gepresenteerde onderzoek blijkt dat calciumgluconaat aluminium uit glas vrijmaakt tijdens autoclaveren en gedurende opslag. Trissel [10] meldt dat dit vooral is te verwachten bij relatief geconcentreerde oplossingen met 10-20% calciumgluconaat. Dit onderzoek laat zien dat aluminiumvrijgifte zelfs bij een relatief lage concentratie calciumgluconaat van 0,8% al optreedt.

Een te hoge aluminiumbelasting leidt tot accumulatie in de weefsels, waardoor toxiciteit kan optreden, zoals verstoorde botontwikkeling en neurologische schade. Premature neonaten behoren tot een risicogroep wat betreft het ontwikkelen van aluminiumintoxicaties. In de literatuur wordt een aluminiumbelasting van 2-5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ beschouwd als veilig. Een belasting van 15-30 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ zou tot weefselaccumulatie leiden [7-9]. In de *United States Pharmacopeia* ligt de limiet voor aluminium in *large volume parenterals* (≥ 100 ml) die gebruikt worden in TPV op 25 $\mu\text{g}/\text{l}$. Tijdens het houdbaarheidsonderzoek is het verloop van de aluminiumconcentratie in de tijd gevolgd. Na zes maanden bleek de aluminiumbelasting van het product in glas boven het niveau van de voorheen gebruikte calciumglubionaatinfusievloeistof te liggen (12,3-17,1 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ versus 10,0-14,0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$). Daarom is besloten de infusievloeistof in polypropreen flacons uit te vullen en een kwaliteitseis op te nemen voor aluminium conform de *United States Pharmacopeia* (i.e. <25 $\mu\text{g}/\text{l}$).

Uit de klinische evaluatie blijkt dat toepassing van een gestandaardiseerd glucose-calciuminfuus volgens de huidige schema's in het algemeen glucose- en totaalcalciumspiegels binnen de gestelde referentiewaarde oplevert.

Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat de specifiek voor de afdeling neonatologie ontwikkelde *ready-to-use* glucose-calciuminfusievloeistof in polypropreen flacons een aantal voordelen kent ten opzichte van de oude situatie. Introductie van dit product vermindert de aluminiumbelasting en verlaagt de kans op iatrogene infecties en de kosten. Het product bleek in een klinische evaluatie effectief te zijn zonder infuusgerelateerde bijwerkingen.

LITERATUUR

- 1 Lafeber HN, van Zoeren-Grobbe D, van Beek RHT, et al., red. Werkboek enterale en parenterale voeding bij pasgeborenen. 2e ed. Amsterdam: VU Boekhandel/Uitgeverij; 2004.
- 2 Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. 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* 2005;41:S1-S87.
- 3 Van Graffhorst JP, Foudraire NA, Nootboom F, et al. Schone schijn bedriegt. Bereiding van perfusorspuiten op de intensive care. *Pharm Weekbl* 2001;136(20):732-7.
- 4 Uges JWF, Mutsaers JAEM, Wilms EB. Interventie Medisch Centrum Haaglanden succesvol. Voor toediening gereedmaken op verpleegafdelingen kan schoner en veiliger. *Pharm Weekbl* 2005;140(37):1162-6.
- 5 Calciumchloride. *Informatorium Medicamentorum* 2007. Den Haag: KNMP/WINAp; 2007. p. 751.
- 6 Martindale. The extra pharmacopoeia. Londen: The pharmaceutical press; 2007;35. p. 1510-3.
- 7 Popinska K, Kierkus J, Lyszkowska M, et al. Aluminium contamination of parenteral nutrition additives, amino acid solutions, and lipid emulsions. *Nutrition* 1999;15(9):683-6.
- 8 Bishop NJ, Morley R, Day JP, et al. Aluminium neurotoxicity in preterm infants receiving intravenous-feeding solutions. *N Engl J Med* 1997;336(22):1557-61.
- 9 Frey OR, Maier L. Polyethylene vials of calcium gluconate reduce aluminium contamination of TPN. *Annals of Pharmacotherapy* 2000;34:811-2.
- 10 Trissel LA. Handbook on injectable drugs, ASHP 2007;14:247-58.