

Effect van gestandaardiseerde *all-in-one* totale parenterale voeding op lichaamsgewicht bij prematuren tot 32 weken: vergelijking tussen vaste en variabele samenstelling

V.H.M. Evering^{a*}, P. Andriessen^b, C.E.P.M. Duijsters^b, J. Brogtrop^a en L.J.J. Derijks^a

^a Klinische farmacie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven.

^b Kindergeneeskunde/neonatologie, Máxima Medisch Centrum, Veldhoven.

* Thans: Streeziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk.

Correspondentie: v.evering@skb.nl.

Kernpunten

- Totale parenterale voeding (TPV) met een meer gestandaardiseerde samenstelling blijkt over het geheel ten minste gelijkwaardig aan TPV met een variabele samenstelling.
- De betere groeieresultaten in de eerste levensweek lijken vooral samen te hangen met een verhoogde opname van aminozuren en energie in de eerste levensdagen.
- Een nieuw protocol voor parenterale voeding plus de introductie van TPV met een meer gestandaardiseerde samenstelling hebben samen geleid tot betere groeieresultaten.

Inleiding

Als eerste ziekenhuis in Nederland heeft het Máxima Medisch Centrum (MMC) in maart 2012 de overstap gemaakt naar *all-in-one* totale parenterale voeding (TPV) met een meer gestandaardiseerde samenstelling (Numeta G13%E, driecompartimentenzak) [1]. Tot die tijd werd standaard bij alle prematuren, geboren na een zwangerschap van minder dan 32 weken, binnen 24 uur gestart met *all-in-one* TPV met variabele samenstelling op basis van individuele behoefte.

Invoering van Numeta G13%E biedt als voordeel een minder complexe aseptische bereiding en mogelijk een kostenreductie [2]. Een nadeel is dat het minder is toegespitst op het individu. Dit onderzoek is opgezet om vast te stellen of TPV met een meer gestandaardiseerde samenstelling ten minste niet-inferieur is aan TPV met een variabele samenstelling bij prematuren tot 32 weken zwangerschapsduur.

Methoden

In een retrospectief, niet WMO-plichtig cohortonderzoek in de perioden april t/m september 2011 dan wel

ABSTRACT

The effect of standardized all-in-one total parenteral nutrition on body weight in premature infants up to 32 weeks: a comparison between standardized and individualized composition.

OBJECTIVE

To investigate whether total parenteral nutrition (TPN) with a more standardized composition is at least non-inferior to TPN with individualized composition. Máxima Medical Centre (MMC) made the switch to all-in-one TPN with a more standardized composition (Numeta G13%E) in March 2012. Until then, it was common practice to start a pharmacy-compounded, all-in-one TPN with individualized composition within 24 hours for all premature infants before week 32 of gestation.

DESIGN AND METHODS

In 2011 and 2012, 195 premature infants born or hospitalized within 24 hours at MMC after a gestation of < 32 weeks were included in a retrospective cohort study. The control group (2011) was fed an individualized TPN and the intervention group (2012) received a more standardized all-in-one TPN. The primary endpoint was growth.

RESULTS

When comparing average growth per day (relative to birth weight) during the first days of life, the infants in the intervention group demonstrated significantly less weight loss than infants in the control group and grew faster subsequently. This difference was significant ($P < 0.05$) for week 1 and 2 in favour of the intervention group. Furthermore, significant differences in electrolyte concentrations (sodium and chloride, triglycerides and hydrogen carbonate) were demonstrated.

CONCLUSION

TPN with a more standardized composition shows to be at least non-inferior to TPN with a variable composition.

Evering VHM, Andriessen P, Duijsters CEP, Brogtrop J, Derijks LJJ. Effect van gestandaardiseerde *all-in-one* totale parenterale voeding op lichaamsgewicht bij prematuren tot 32 weken: vergelijking tussen vaste en variabele samenstelling. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1516.

2012 zijn prematuren onderzocht die in het MMC zijn geboren of zijn opgenomen binnen 24 uur na de geboorte, na een zwangerschapsduur van maximaal 32 weken. De controlegroep (2011) werd gevoed met een variabele en de

interventiegroep (2012) met een meer gestandaardiseerde *all-in-one* TPV. De standaardisatie hield in dat standaard spoorelementen en vitamines zijn toegevoegd en desgewenst kalium, fosfaat en water zijn aangevuld. Het vetcompartment kon gesloten blijven. In de op dat moment vigerende protocollen [3-5] is voor de interventiegroep gestart met hoge onderhoudsdoseringen aminozuren en lipiden, terwijl in de controlegroep voor beide met een opbouw-schema gestart werd.

Prematuren die binnen 72 uur overleden zijn geëxcludeerd.

Primair gemeten zijn groei (in verhouding tot het geboortegewicht) en groeisnelheid; daarnaast tijd tot laagste gewicht, tijd tot bereiken van geboortegewicht, duur van TPV en afwijkende serumwaarden.

De berekende statistische bewijskracht is 0,93 (*power analysis of a non-inferiority test of the difference of two means*), op basis van twee cohorten van 55 prematuren.

Analyses zijn uitgevoerd met de ongepaarde t-toets ($P < 0,05$ is beschouwd als significant), de Mann-Whitney-toets, de chi-kwadraattoets, Kaplan-Meierplots en Cox-regressieanalyse. Demografische gegevens en klinische karakteristieken die mogelijk invloed hebben op de primaire uitkomstmaten zijn vergeleken (tabel 1). Indien significant is nadere analyse uitgevoerd op *confounders*.

Resultaten

De patiëntenkarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. Significant verschillend zijn de uitkomsten bij pulmonale ductus arteriosus (PDA) waarvoor behandeling is ingezet, Apgar-score na 1 minuut, sepsis, startdag van TPV en duur van TPV.

Wat betreft de gemiddelde groei per dag in verhouding tot het geboortegewicht blijkt de interventiegroep gedurende de eerste dagen minder in gewicht te dalen en vervolgens sneller te groeien (figuur 1). Dit verschil bleek significant ($P < 0,05$) voor alle dagen ten faveure van de interventiegroep (ongepaarde t-toets), behalve voor dag 18 ($P = 0,58$) en dag 20 ($P = 0,113$).

Binnen de eerste 21 levensdagen is voor dagen 1 ($P = 0,011$), 3 ($P = 0,006$), 6 ($P = 0,004$) en 8 ($P = 0,037$) de gemiddelde groeisnelheid per dag in g/kg significant minder negatief of positiever in de interventiegroep (Mann-Whitneytoets). De mediaan voor de tijd tot het laagste gewicht ligt voor de interventiegroep op 3,0 dagen (95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 2,53-3,47) en voor de controlegroep op 4,0 dagen (BI95 3,55-4,45), wat een significant verschil is (Mann-Whitneytoets). Met Cox-regressieanalyse wordt hier geen significant verschil gevonden. De maximale gewichtsdaling is voor de interventiegroep $-78,8$ g/kg en voor de controlegroep $-119,9$ g/kg, wat significant verschilt (ongepaarde t-toets). De mediane tijd van terugkeer op het geboortegewicht verschilt significant: voor de interventiegroep 10 dagen (BI95 9,46-10,54), voor de controlegroep 12 dagen (BI95 11,02-12,98). Ook

met Cox-regressieanalyse wordt een significant verschil gevonden.

De invloed van de patiëntkarakteristieken PDA, Apgar-score na 1 minuut en sepsis zijn nader geanalyseerd als mogelijke confounders, en blijken geen van alle een significante invloed te hebben op de tijd tot het laagste gewicht en op de tijd van terugkeer op het geboortegewicht (univariate Cox-regressie).

Voor het meten van de invloed van tijd zijn beide groepen opgesplitst in de maanden april t/m juni en juli t/m september. Voor de tijd tot het laagste gewicht worden geen significante verschillen gevonden tussen de opgesplitste groepen. Voor de tijd van terugkeer op het geboortegewicht ligt de mediaan voor april-juni 2011 op dag 12, voor juli-september 2011 op dag 11, voor april-juni 2012 op dag 10 en voor juli-september 2012 op dag 8. Significant is het verschil tussen april-juni 2012 en juli-september 2012.

Afwijkende serumwaarden zijn op dag 2 t/m dag 7 geanalyseerd voor natrium, kalium, calcium, magnesium, chloride, fosfaat, calcium/fosfaatratio, waterstofcarbonaat, glucose, triglyceriden, ureum en creatinine. In de interventiegroep blijkt significant minder hyponatriëmie en vaker hypernatriëmie, vaker hyperchloremie, minder hypertriglyceridemie en minder vaak laag waterstofcarbonaat voor te komen. Voor magnesium is geen significant verschil gevonden.

Beschouwing

Onderzocht is of TPV met een meer gestandaardiseerde samenstelling ten minste niet-inferieur is aan TPV met een variabele samenstelling. Wat opvalt in de literatuur is dat het laagste gewicht en de terugkeer op het geboortegewicht later bereikt worden en dat de TPV-toepassing langer duurt dan dit onderzoek laat zien [6, 7]. Dit wordt gedeeltelijk verklaard doordat er later gestart wordt met TPV [7, 8]. Er worden wel vergelijkbare waarden gevonden voor maximaal gewichtsverlies en groeisnelheden vanaf de terugkeer op het geboortegewicht.

De literatuur vermeldt verschillende resultaten bij het vergelijken van een gestandaardiseerde TPV versus geïndividualiseerde TPV [9, 10]. Iacobelli e.a. vinden minder gewichtsverlies en vervolgens hogere gewichtstoename in de eerste levensweek bij gestandaardiseerde TPV bij een vergelijkbare populatie en een vergelijkbaar voedingsprotocol [9]. Zij schrijven dit toe aan een significant hogere suppletie van aminozuren en energie. Smolkin e.a. vinden juist betere groeieresultaten met de individueel samengestelde TPV, wat zij eveneens toeschrijven aan een hogere energie-suppletie [10].

Men zou verwachten dat beter aan de voedingsbehoefte (streefwaarden) voldaan kan worden met individueel samengestelde TPV. Dit onderzoek laat echter betere groeieresultaten zien in met name de eerste levensweek bij de meer gestandaardiseerde TPV.

Een mogelijke verklaring kan gevonden worden in het

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken

	Interventiegroep (n = 101)	Controlegroep (n = 94)	P
Man/vrouw	46/55 (46/54%)	39/55 (41/59%)	0,568*
Zwangerschapsduur (mediaan, dagen)	210	210	0,351†
Geboortegewicht (gemiddeld, g)	1281	1243	0,425‡
Keizersneden	64 (63%)	56 (60%)	0,587*
Ontvangen prenatale steroïden	91 (90%)	84 (89%)	0,865*
Congenitale afwijkingen	50 (50%)	52 (55%)	0,417*
• PDA waarvoor behandeld	19 (19%)	31 (33%)	0,024*
• open foramen ovale of atriumseptumdefect	24 (24%)	17 (18%)	0,331*
Eenling	63 (62%)	53 (56%)	0,394*
Apgar-score 1 min (mediaan)	7	6	0,008†
Apgar-score 5 min (mediaan)	8	8	0,415†
Apgar-score 10 min (mediaan)	9	9	0,721†
Endotracheale intubatie	44 (44%)	52 (55%)	0,101*
NaCl 0,9% intraveneus < 72 uur	10 (10%)	12 (13%)	0,527*
Antibiotica < 72 uur	53 (52%)	57 (61%)	0,251*
Gepasteuriseerd plasma-eiwit of FFP < 72 uur	2 (2%)	4 (4%)	0,431§
Erytrocytentransfusie < 72 uur	12 (12%)	17 (18%)	0,224*
Natriumwaterstofcarbonaat < 72 uur	1 (1%)	0 (0%)	1,000§
Complicaties bij opname			
• sepsis	16 (16%)	35 (37%)	0,001*
• <i>respiratory distress syndrome</i>	69 (68%)	51 (54%)	0,044*
• intraventriculaire bloeding	15 (15%)	21 (22%)	0,178*
• asfyxie	2 (2%)	3 (3%)	0,674§
• necrotiserende enterocolitis	5 (5%)	8 (9%)	0,319*
• persisterende pulmonale hypertensie	4 (4%)	2 (2%)	0,684§
• hyperbilirubinemie	78 (77%)	77 (82%)	0,418*
• overlijden	3 (3%)	4 (4%)	0,713§
Intra-uteriene groeiretardatie (< 5e percentiel)	2 (2%)	0 (0%)	0,170§
Maternale magnesiumsuppletie prenataal	19 (19%)	16 (17%)	0,745*
Opnameduur NICU (mediaan, dagen)	13	13	0,436†
Startdag TPV (mediaan, dagen)	1	1	0,000†
Duur TPV (mediaan, dagen)	5	6	0,001†
Centrale lijn aanwezig	25 (25%)	35 (37%)	0,059*

FFP: *fresh frozen plasma*; NICU: neonatale intensive-care-unit; PDA: pulmonale ductus arteriosus; TPV: totale parenterale voeding.

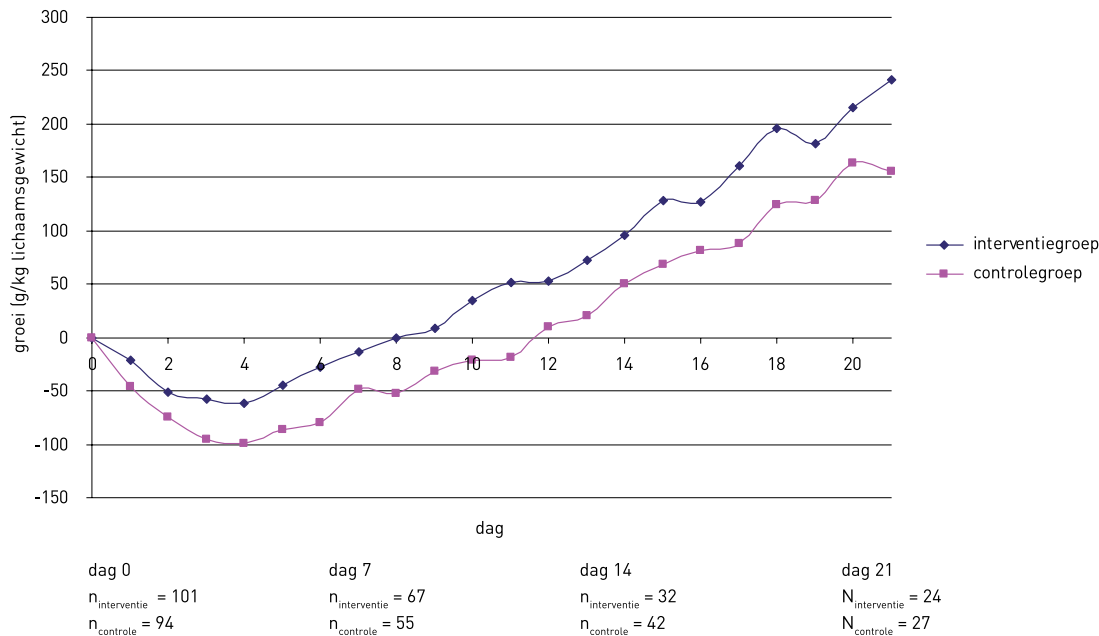
* Chi-kwadraattoets.

† Mann-Whitneytoets.

‡ Ongepaarde t-toets.

§ Fisher-exacttoets.

|| Gediagnostiseerde sepsis en/of infecties met positieve bloedkweek.

Figuur 1 Groei in verhouding tot geboortegewicht

verschil in voedingsprotocol. Met de introductie van de meer gestandaardiseerde TPV zijn streefwaarden voor aminozuren en lipiden in het protocol gedurende de eerste levensdagen hoger. Om aan streefwaarden voor aminozuren en glucose te kunnen blijven voldoen worden deze componenten ook afzonderlijk toegediend; voor lipiden is gekozen dit niet te doen. Voor de meer gestandaardiseerde TPV zijn de lipidestreefwaarden conform het protocol uit 2012 vrijwel nooit haalbaar, echter wel conform het protocol uit 2011 dat gold voor de controlegroep. Daardoor heeft de interventiegroep met gestandaardiseerde TPV meer aminozuren en energie en iets meer lipiden ontvangen gedurende de eerste levensdagen. Ook in eerder onderzoek blijkt dit betere groeieresultaten met zich mee te brengen [3, 9-11]. Daarnaast tonen Doublet e.a. aan dat standaardiseren van TPV minder afwijkingen van het bestaande beleid geeft, wat resulteert in vaker behalen van de streefwaarden [12].

De duur van de TPV lijkt significant korter voor de interventiegroep, mogelijk vanwege betere groeieresultaten, maar een goede vergelijking bleek niet mogelijk. De overige verschillen in patiëntenkarakteristieken worden mogelijk verklaard door een trend van conservatiever behandelen van PDA's, minder gevallen van sepsis door de verhuizing van de neonatale intensive-care-unit naar eenpersoonskamers begin april 2012 en het minder aanleggen van centrale lijnen. Het kleine verschil in Apgar-score wordt niet als klinisch relevant beschouwd.

Bij splitsing van de interventiegroep en de controlegroep in verschillende tijdvakken lijkt er een trend waarneembaar van verbeterde groeiparameters in de loop van de tijd. Dit wordt mogelijk verklaard doordat het starten

van een hogere onderhoudsdosering aminozuren geleidelijk is ingevoerd in de praktijk.

Elektrolyten zijn standaard toegevoegd aan de gestandaardiseerde TPV, ook elektrolyten die normaliter in de eerste levensdagen niet gesuppleerd worden [4, 5]. Mogelijk is dit een verklaring voor het groter aantal gevallen van hypernatriëmie en hyperchloremie. Een groter verlies aan vocht in de eerste levensweek lijkt niet de oorzaak, gezien het lagere gewichtsverlies in de interventiegroep [3]. Met de gestandaardiseerde TPV wordt de mogelijkheid om een (te) hoge onderhoudsdosering lipiden toe te dienen beperkt; dit verklaart mogelijk het verschil in vóórkomen van hypertriglyceridemie. Het verschil in waterstofcarbonaat lijkt verband te houden met het aantal gevallen van sepsis en daarmee samenhangende metabole acidose.

TPV met een meer gestandaardiseerde samenstelling blijkt over het geheel ten minste gelijkwaardig aan TPV met een variabele samenstelling. De betere groeieresultaten in de eerste levensweek lijken vooral samen te hangen met invoering van een nieuw voedingsprotocol.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van V.H.M. Evering.
Geen belangenverstrengeling gemeld.

Literatuur

- 1 Samenvatting van de productkenmerken Numeta G13%E. Utrecht: Baxter; 2014 jan 15. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h106436.pdf>. Geraadpleegd 2014 dec 16.
- 2 Turpin RS, Canada T, Liu FX, Mercaldi CJ, Pontes-Arruda A, Wischmeyer P. Nutrition therapy cost analysis in the US: pre-mixed

- multi-chamber bag vs compounded parenteral nutrition. *Appl Health Econ Health Policy*. 2011 sep 1;9(5):281-92.
- 3 Lafeber HN, van Zoeren-Grobbe D, van Beek RHT, Christmann V, red. *Werkboek enterale en parenterale voeding bij pasgeborenen*. 3e ed. Amsterdam: VU University Press; 2012.
 - 4 de Kleine M, Buijs J. *Parenterale voeding, MMC protocol neonatologie – pasgeborenen*. Veldhoven: Máxima Medisch Centrum; 2011.
 - 5 Duijsters CEP, Buijs J. *Voeding bij pasgeborenen, parenteraal, MMC protocol neonatologie – pasgeborenen*. Veldhoven: Máxima Medisch Centrum; 2012.
 - 6 Bertino E, Coscia A, Mombro M, et al. Postnatal weight increase and growth velocity of very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006 sep;91(5):F349-56.
 - 7 Anchieta LM, Xavier CC, Colosimo EA, Souza MF. Weight of preterm newborns during the first twelve weeks of life. *Braz J Med Biol Res*. 2003 jun;36(6):761-70.
 - 8 Moyses HE, Johnson MJ, Leaf AA, Cornelius VR. Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2013 apr;97(4):816-26.
 - 9 Iacobelli S, Bonsante F, Vintéjoux A, Gouyon JB. Standardized parenteral nutrition in preterm infants: early impact on fluid and electrolyte balance. *Neonatology*. 2010 jun;98(1):84-90.
 - 10 Smolkin T, Diab G, Shohat I, et al. Standardized versus individualized parenteral nutrition in very low birth weight infants: a comparative study. *Neonatology*. 2010;98(2):170-8.
 - 11 Valentine CJ, Fernandez S, Rogers LK, et al. Early amino-acid administration improves preterm infant weight. *J Perinatol*. 2009 jun;29(6):428-32.
 - 12 Doublet J, Violet R, Nicaise C, Loundou A, Martin C, Michel F. Achieving parenteral nutrition goals in the critically ill newborns: standardized better than individualized formulations? *Minerva Pediatr*. 2013 okt;65(5):497-504.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

2015;9:E1509

Is er een associatie tussen HPV-vaccinatie en migraine?

Rogier Klok

Vaccinatieprogramma's worden toegepast om ziekte te voorkomen. Omdat de deelnemers aan het programma niet ziek zijn, is de veiligheid extreem belangrijk. Voor HPV-vaccinatie is migraine gemeld als een bijwerking in het spontanemeldingssysteem in Nederland. Aangezien de veiligheid van vaccins van groot belang is om de draagvlak te behouden, is het volgens Klooster e.a. belangrijk dat dit soort meldingen wordt onderzocht.

De onderzoekers hebben op drie manieren nagegaan of de meldingen van migraine geassocieerd waren met de HPV-vaccinatie. In de eerste methode werd de incidentie van migraine op populatieniveau bekeken voor en na invoering van de vaccinatie. Hierbij werden jongens gebruikt als controle voor eventuele onafhankelijke veranderingen in de tijd (bijvoorbeeld betere herkenning). Als tweede methode werd een cohortstudie gebruikt, waarin gekeken is naar het verschil in incidentie tussen gevaccineerde en ongevaccineerde meisjes. Als laatste werd een zogenaamde 'self-controlled case series' gebruikt. In deze methode zijn de cases hun eigen controle en wordt de incidentie bepaald in de zogenaamde hoogrisico- en niet-hoogrisicoperioden, waarbij de hoogrisicoperiode werd bepaald door het moment van vaccinatie.

Met de drie methoden is geen statistisch significant resultaat gevonden dat zou wijzen op een associatie van HPV-vaccinatie en migraine. De incidentie in de postvaccinatieperiode was wel licht verhoogd ten opzichte van de prevaccinatieperiode, maar dat werd ook gevonden bij jongens die niet worden gevaccineerd tegen HPV.

De gevonden resultaten moeten voorzichtig worden geïnterpreteerd omdat er weinig cases zijn gevonden. Door het lage aantal cases kan niet definitief worden vastgesteld dat er geen associatie is tussen HPV-vaccinatie en migraine, maar met de huidige gegevens is die associatie niet gevonden. Voor een blijvend vertrouwen in het vaccinatieprogramma in Nederland is het belangrijk dat mogelijke veiligheidssignalen vroegtijdig worden onderzocht.

- Klooster TM, de Ridder MA, Kemmeren JM, van der Lei J, Dekker F, Sturkenboom M, de Melker HE. Examining a possible association between human papilloma virus (HPV) vaccination and migraine: results of a cohort study in the Netherlands. *Eur J Pediatr*. 2014 nov 1 [online prepublicatie].

Klok R. Is er een associatie tussen HPV-vaccinatie en migraine? *PW Wetenschappelijk Platform*. 2015;9:e1509.