UNIVERSITATS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

Retrospektive Analyse des klinischen Einsatzes von parenteralen Nährlösungen (PN) bei Frühgeborenen, Neugeborenen und Kindern (bis 2 Jahren) an einem universitären Kinderspital und Prüfung der Ersetzbarkeit der eingesetzten Nährlösungen durch ein zugelassenes Produkt

Diplomarbeit zur Erlangung des Titels Fachapothekerin in Spitalpharmazie

Von
Sabina Hiltbrunner
Apothekerin, MSc Pharm. Wiss. ETH Zürich
Universitäts-Kinderspital Zürich
Steinwiesstrasse 75
8032 Zürich

Betreut von

Dr. phil. nat. Angela Caduff Good
Fachapothekerin für Spitalpharmazie, Fähigkeitsausweis FPH in klinischer Pharmazie
Chefapothekerin Spitalpharmazie, Universitäts-Kinderspital Zürich

und

Dr. sc. nat. Jeannette Goette
Fachapothekerin für Spitalpharmazie
Chefapothekerin Institut für Spitalpharmazie, Inselspital Bern

UNIVERSITATS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

für

Vincent & Gregory

UNIVERSITATS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

Eigenständigkeitserklärung

Hiermit bestätige ich, die vorliegende Diplomarbeit zur Erlangung des Fachapothekertitels in Spitalpharmazie eigenständig und in eigenen Worten verfasst zu haben. Ausgenommen davon sind inhaltliche und sprachliche Korrekturen durch die Betreuerinnen der Arbeit.

Methoden, Daten und Arbeitsabläufe sind wahrheitsgetreu dokumentiert. Ich habe keine Daten manipuliert. Es sind alle Personen erwähnt, die die Arbeit unterstützt haben.

Winterthur, den 10.02.2022

Sabina Hiltbrunner

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel der Untersuchung

Am Universitäts-Kinderspital Zürich werden verschiedene, durch einen Lohnhersteller hergestellte, standardisierte parenterale Nährlösungen eingesetzt. Um die Bedürfnisse der Patienten individuell abzudecken, werden diese Nährlösungen bei Bedarf durch die Pflege auf den Stationen mit Elektrolyt-Zuspritzungen in die Beutel oder mit parallelen Gaben sowie mit der separaten Verabreichung von Lipiden individualisiert. Dieses Vorgehen bringt verschiedene Vor- und Nachteile mit sich.
Ziel der vorliegenden Untersuchung war, jene Patientengruppen zu identifizieren, welche künftig mit den zugelassenen Standardprodukten namentlich Numeta® Neo oder Numeta® Ped G16%E ernährt werden können und in welchen Fällen weiterhin eine bisher eingesetzte, individualisierbare PN verwendet werden muss. Die gewonnenen Erkenntnisse sollten anschliessend für die klinische Entscheidungsfindung in einem Flussdiagramm dargestellt werden.

Methoden

Mittels einer retrospektiven Beobachtungsstudie wurde anhand des verabreichten PN-Gesamtvolumens[a] untersucht, ob die individuell getätigten Verordnungen der einzelnen Nährstoffe von PN1 10% und 15% sowie PN 2 bei Kindern bis 2 Jahren am Universitäts-Kinderspital Zürich auch mit Numeta® Neo oder Numeta® Ped G16%E hätten durchgeführt werden können und ob sich die Ersetzbarkeit bei Kindern mit kardiologischen Nebendiagnosen oder bei Hospitalisation auf den Intensivstationen verändert. Zudem wurde die Ersetzbarkeit abhängig vom PIM 2-Code, dem Gestationsalter bei Geburt und dem chronologischen Alter mit einer logistischen Regression analysiert.

Resultate

Es wurden 134 Patienten in die Studie eingeschlossen und 256 Verordnungen in der stabilen, ausgebauten Phase sowie 229 Verordnungen während des Kostaufbaus analysiert.

Die gleichzeitige Ersetzbarkeit aller Makronährstoffe und Elektrolyte mit Numeta® ist nur bei 14 Verordnungen der PN2 gegeben. Bei keiner der PN1 10% und der PN1 15% Verordnungen sind alle Nährstoffe gleichzeitig ersetzbar.

Wird die Ersetzbarkeit der individuell verordneten Nährstoffe einzeln betrachtet, ist bei den PN1 10%-Verordnungen Glucose nie (0%), die Aminosäuren nur einmal (9%) und die Lipide zu 36% mit Numeta® Neo ersetzbar. Die Elektrolytverordnungen von Natrium und Chlorid waren in 64% resp. 91% grösstenteils ersetzbar, Calcium, Phosphat und Magnesium sogar in allen Fällen (je 100%). Kalium dagegen zeigt eine prozentual tiefere Ersetzbarkeit von 27%.

Werden die PN1 15%-Verordnungen betrachtet, sind 76% aller Glucose-Gaben mit Numeta® Neo ersetzbar. Aminosäuren-Gaben sind nie ersetzbar. Die Menge, welche mit demselben Gesamtvolumen Numeta® Neo gegeben würde, liegt 0.29-1.16 g/kg/d höher (vgl. Anhang I Guidelines, Kapitel 10.1) als die bisherigen Aminosäure-Verordnungen. Die Lipid-Gaben sind zu 47% ersetzbar. 63% der Natrium-, 53% der Kalium-, 82%

[a]PN-Gesamtvolumen entspricht dem Volumen der verabreichten PN-Lösung inkl. der zugespritzten oder parallel verabreichten Ernährungskomponenten.

der Chlorid- und 100% der Calcium-, Phosphat- sowie Magnesium-Gaben sind auch mit Numeta® Neo durchführbar.

Bei den PN2-Verordnungen können 48% der Glucose-, 45% der Aminosäuren- und 59% der Lipide-Gaben mit Numeta® Ped G16%E ersetzt werden. Natrium-Gaben sind zu 50%, Kalium- zu 68%, Chlorid- zu 97% und Calcium-, Phosphat- sowie Magnesium zu je 100% ersetzbar.

Die vorliegenden Resultate zeigen, dass auf den Intensivstationen tendenziell weniger Makronährstoffe gegeben werden als auf der Neonatologie und den Normalstationen und dass aber vergleichsweise höhere Elektrolytgaben, welche mit Numeta® ebenfalls durchführbar wären, verabreicht werden.

Die logistische Regression zeigt, dass mit steigendem PIM-2 Code und damit mit steigender Krankheitslast die Ersetzbarkeit der Makronährstoffe abnimmt, jene der Elektrolyte auf hohem Niveau stabil bleibt und tendenziell sogar besser wird. Die Ersetzbarkeit ist hingegen nicht vom Gestationsalter bei Geburt oder dem chronologischen Alter abhängig.

Diskussion

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass mit einer Umstellung von den bisherigen PN-Lösungen auf Numeta® mit demselben PN-Gesamtvolumen höhere Mengen Makronährstoffe (Glu, AS, Lipide) zugeführt würden. Die Mengen der Elektrolyte bleiben jedoch vergleichbar. Diese höhere Makronährstoffzufuhr würde jedoch die Ernährungssituation insbesondere bei schwerkranken Patienten und bei notwendigen Flüssigkeitseinschränkungen verbessern.
In der Neonatologie muss jedoch bei Hyperglykämien oder Dyselektrolytämien der Einsatz einer PN mit tieferem Glucose-Gehalt weiterhin möglich sein. Dies kann entweder mit dem Einsatz der PN1 10% erfolgen oder die zugelassene Lösung wird tiefer dosiert. Auch bei Dyselektrolytämien, Anurien resp. bei einer Niereninsuffizienz ohne Dialyse sowie bei einer Ceftriaxon-Therapie ist eine Ernährung mit einer PN, welche einen tieferen Elektrolytgehalt aufweist, erforderlich. Deshalb ist der Einsatz der bisherigen PN2 EF weiterhin notwendig.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung **4**
Hintergrund und Ziel der Untersuchung 4
Methoden 4
Resultate 4
Diskussion 5

1. Danksagung **9**

2. Abkürzungen **11**

3. Einleitung und Fragestellung **13**
3.1 Parenterale Ernährung 13
3.2 Makronährstoffe 13
3.2.1 Glucose 13
3.2.2 Aminosäuren 14
3.2.3 Lipide 14
3.2.4 Energie 15
3.2.5 Flüssigkeitszufuhr 15
3.3 Mikronährstoffe 16
3.3.1 Vitamine 16
3.3.2 Spurenelemente 16
3.3.3 Natrium, Kalium und Chlorid 16
3.3.4 Magnesium, Calcium und Phosphat 17
3.4 Komplikationen bei parenteraler Ernährung 17
3.5 Pharmazeutische Aspekte der PN-Herstellung 18
3.5.1 Aseptische Herstellung 19
3.5.2 Compounding und Analytik 19
3.5.3 Chemische Stabilität und Inkompatibilitäten 20
3.6 Parenterale Ernährung bei Frühgeborenen und Kindern 23
3.7 Individuelle PN vs. Standard-PN 24
3.7.1 Vor- und Nachteile der individuellen PN und der Standard-PN 24
3.7.2 Aktuelle Situation in Europa und der Schweiz 26
3.8 Parenterale Ernährung am Universitäts-Kinderspital Zürich 27
3.8.1 Verwendete Nährlösungen 27
3.8.2 Dosierung 28
3.8.3 Periphere Gaben in der Neonatologie 29
3.8.4 Klinische Problematik der PN1-3 29
3.9 Die verschiedenen in der Schweiz verfügbaren PN-Lösungen 29
3.9.1 Parenterale Lösungen zur zentralen Gabe in der Neonatologie 30
3.9.2 Parenterale Lösungen zur zentralen Gabe für Kinder bis 2 Jahre 30
3.9.3 Parenterale PN-Lösungen zur peripheren Gabe in der Neonatologie 30
3.10 Ziel der Untersuchung 34

4. Methoden 35
4.1 Kohorte 35
4.2 Ermitteln der Verordnungsdaten 35
4.3 Datenauswertung 37
4.4 Analyse und Statistik 38
4.5 Flussdiagramm für die klinische Entscheidungsfindung 39

5. Resultate 40
5.1 Population und Studiendesign 40
5.2 Verordnungen 44
5.3 Bisherige Praxis der Individualisierung der PN mit Lipiden und Elektrolyten 46
5.4 Vergleich der Nährstoffzufuhr in der stabilen Phase 47
5.5 Ersetzbarkeit der PN-Lösungen während der stabilen Phase 48
5.5.1 Ersetzbarkeit der PN1 10% 49
5.5.2 Ersetzbarkeit der PN1 15% 50
5.5.3 Ersetzbarkeit der PN2 51
5.5.4 Ersetzbarkeit der PN EF 53
5.6 Vergleich der Ersetzbarkeit zwischen dem Kostaufbau und der stabilen Phase 54
5.6.1 PN1 10% 54
5.6.2 PN1 15% 54
5.6.3 PN2 54
5.6.4 PN EF 55
5.7 Ersetzbarkeit während der stabilen Phase auf den verschiedenen Stationen 55
5.7.1 PN 1 10% und PN1 15% 55
5.7.2 PN2 55
5.8 Ersetzbarkeit während der stabilen Phase mit o. ohne kardialer Nebendiagnose 57
5.9 Ersetzbarkeit bezogen auf den PIM 2-Code 59
5.10 Ersetzbarkeit bezogen auf Gestationsalter bei Geburt bzw. chronologisches Alter 60
5.11 Möglicher zukünftiger, klinischer Einsatz der verschiedenen PN-Lösungen 60

6. Diskussion 63
6.1 Individualisierung 64
6.2 Ersetzbarkeit der PN-Lösungen während der stabilen Phase 64
6.2.1 Ersetzbarkeit der PN1 65
6.2.2 Ersetzbarkeit der PN2 und PN2 EF 67
6.2.3 Ersetzbarkeit während des Kostaufbaus und der stabilen Phase 67
6.2.4 Ersetzbarkeit auf den verschiedenen Stationen und mit oder o. kardialer Nebendiagnose 68
6.3 Korrelation der Ersetzbarkeit mit der Krankheitslast 69
6.4 Korrelation der Ersetzbarkeit bezüglich Alter der Patienten 70

7. Stärken und Limitationen 71

8. Ausblick 72

9. Literatur 73

10. Anhänge 76
10.1 Anhang I: Dosierungen der einzelnen Nährstoffe gemäss *ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition* 76
10.2 Anhang II: Supplementtabellen und -abbildungen 78
10.2.1 Verteilung der detaillierten Indikationen auf die verschiedenen Stationen 78
10.2.2 Verteilung des PIM 2-Codes auf den Intensivstationen und der Neonatologie 79
10.2.3 Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe mit Numeta® 80
10.2.4 Ersetzbarkeit der PN1 10% mit Numeta® Neo 81
10.2.5 Ersetzbarkeit der PN1 15% mit Numeta® Neo 81
10.2.6 Ersetzbarkeit der PN2 mit Numeta® Ped G16%E 82
10.2.7 Ersetzbarkeit der PN2 EF mit Numeta® Ped G16%E 82
10.2.8 Korrelation zwischen der Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe und der SSW bei Geburt 83
10.2.9 Korrelation zwischen der Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe und dem chronologischen Alter 84
10.3 Anhang III: Primärdaten 85

1. Danksagung

Herzlich danken möchte ich Dr. phil. nat. Angela Caduff Good für die Betreuung meiner Weiterbildung zur Fachapothekerin in Spitalpharmazie – für die interessanten Kleinprojekte, die Weitergabe ihres Fachwissens und ganz besonders für die Möglichkeit, eine äusserst interessante pharmazeutisch-wissenschaftliche Diplomarbeit durchführen zu können. Des Weiteren für die fachlichen Diskussionen, Anregungen sowie Inputs zur Auswertung und Interpretation der Resultate.
Vielen Dank für deine Vorbildfunktion als Mami von drei Söhnen und Spitalapothekerin in Chefposition. In einer solchen Umgebung fällt es einem leichter, selbst ebenfalls viel in den eigenen beruflichen Erfolg zu investieren.

Ausserdem möchte ich mich bei Dr. sc. nat. Jeannette Goette für die Bereitschaft bedanken, die Supervision meiner Diplomarbeit zu übernehmen und für die interessanten Einblicke, die ich im Inselspital erhielt.

Dr. rer. nat. Petra Pfisterer danke ich für den pharmazeutischen Austausch bezüglich der Herstellung von parenteralen Nährlösungen.

Larissa Bürki und Dr. med. Eva Kühlwein für die Unterstützung und die Inputs auf all meine Fragen, welche die Ernährung von Kindern im klinischen Alltag betrafen. Mit den Schilderungen, welche Probleme sich auf der Station zeigen, wie die Ernährung der verschiedensten Patienten am Kispi durchgeführt wird und was beachtet werden muss, haben sie meine Arbeit wesentlich beeinflusst. Vielen Dank für die gute interdisziplinäre Zusammenarbeit.

Beat Bangerter (IT Universitäts-Kinderspital Zürich) für seine sehr grosse Hilfe mit der Extraktion aller Daten aus den verschiedenen Verordnungssystemen. Auch für ihn war es eine umfangreiche Arbeit.

Aylin Satir für die Freundschaft und die gemeinsame Zeit, die wir nun seit dem Studium immer wieder an denselben Arbeitsorten verbringen, für den regelmässigen Austausch über die Arbeit am Kispi, zu unseren Weiterbildungen und unserem Alltag zwischen Arbeit und „Mamisein“.

Sarah Mächler für die diskussionsreichen Mittage, die gemeinsame Unterstützung im Alltag und all die fröhlichen Moment an der Fehrenstrasse.

Dem ganzen Team der Spitalpharmazie für die lustigen Mittagessen, die ich immer genossen habe und die vielen persönlichen Gespräche. Ihr seid ein tolles Team und ich habe euch alle gerne.

Dr. phil. nat. Priska Vonbach danke ich für die Möglichkeit die Weiterbildung zur Fachapothekerin in Spitalpharmazie in Teilzeit absolvieren zu können. Eine Weiterbildung, die ich bereits im Studium ins Auge gefasst hatte und erst mit einigen Jahren Berufserfahrung und mit zwei Kindern beginnen konnte.

Meinem Mann Norman Wijeyratne für die Unterstützung in den vergangenen fünf Jahren. Für die Betreuung unserer beiden Jungen, vor allem am Morgen. Für die vielen Sonntage im Züri Zoo, als ich im Büro war und entweder für den CAS, DAS oder für meine Diplomarbeit arbeitete und ihr einige Stunden auf dem Hügel verbracht und mich danach wieder abgeholt habt.

Meiner Schwester Dr. Stefanie Hiltbrunner zu meinen Fragen über Ethikanträge und wie man ein wissenschaftliches Projekt durchführt. Die Erklärungen zur Auswertung einer grossen Menge an Patientendaten, für alle wissenschaftlichen Inputs, dass für jedes Statistikprogramm auf youtube.com Schulungen verfügbar sind, für das Korrekturlesen meiner Arbeit und für alles andere. Danke für die fachlichen Diskussionen am Wochenende. Ich kenne keine bessere Wissenschaftlerin als dich!

Ich danke meinen Eltern für die jahrelange Unterstützung während meiner Ausbildung zur Apothekerin und anschliessend zur Fachapothekerin in Spitalpharmazie sowie die Möglichkeit, dass meine beiden wilden und kämpfenden Söhne immer eine zweite Anlaufstelle und ein zweites Zuhause bei Ihnen hatten und immer noch haben, für alle die Unternehmungen, die sie mit ihnen erleben durften und dass ich abends nach der Arbeit manchmal an einen gedeckten Tisch sitzen konnte.

Und zu guter Letzt meinen beiden Söhnen Vincent und Gregory. Ihr seid die wichtigsten und tollsten Menschen in meinem Leben. Es macht mich unheimlich stolz, euch zuschauen zu dürfen, wie ihr die Welt entdeckt und grösser werdet.

2. Abkürzungen

AS	Aminosäuren
ASD	Vorhofseptumdefekt (Atrial Septal Defect)
ARA	Arachidonsäure
ATP	Adenosintriphosphat
Ca	Calcium
CHUV	Centre hospitalier universitaire vaudois
KI	Konfidenzintervall
D	Devianz (Abweichung vom Idealwert)
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGKJ	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
DHA	Docosahexaensäure
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EF	elektrolytfrei
EPA	Eicosapentaensäure
FG	Frühgeborenes
FZK	Forschungszentrum für das Kind
GA	Gestationsalter
GG	Geburtsgewicht
gi	gastrointestinal
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
Glu	Glucose
GvHD	Graft versus Host Disease
IPS	Intensivstation
ISMP	Institute of Safe Medication Practices
K	Kalium
KCl	Kaliumchlorid
KEK	Kantonale Ethikkommission
KG	Körpergewicht
kND	Kardiale Nebendiagnose
LAF	Laminar Air Flow

Mg	Magnesium
Na	Natrium
NaAc	Natriumacetat
NaCl	Natriumchlorid
ND	Nebendiagnose
NEK	Nektrotisierende Enterokolitis
Neo	Neonatologie
NS	Normalstation
ÖGKJ	Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde
OR	Odds Ratio
P	Phosphat
PDA	Persistierender Ductus Arteriosus
Ph. Helv.	Pharmacopoea Helvetica (Schweizerische Pharmakopöe)
PN	Parenteral Nutrition / Parenterale Ernährung
SGP	Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie
TPN	Total Parenteral Nutrition / Totale Parenterale Ernährung
VLBW	Very low birth weight infants
VSD	Ventrikelseptumdefekt

3. Einleitung und Fragestellung

3.1 Parenterale Ernährung

Parenterale Ernährung (PN) ist die intravenöse Gabe von lebenswichtigen Nährstoffen, wenn die enterale Ernährung über den Magendarmtrakt nicht oder nur eingeschränkt möglich ist. Dabei werden die Makronährstoffe Glucose, Aminosäuren und Lipide sowie verschiedene Mikronährstoffe wie Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente dem Patienten intravenös infundiert. Sobald ein Patient enteral ernährt werden kann, sollte die parenterale Gabe langsam ausgeschlichen und wenn möglich auf eine volle enterale Ernährung umgestellt werden.[1]

Erfolgt die parenterale Ernährung nur über wenige Tage, kann sie über einen peripheren Zugang appliziert werden, wobei spezielle Lösungen mit einer tieferen Osmolarität (<900 mOsm/L) verwendet werden sollten. PN-Gaben über längere Zeit und höher osmolare Lösungen müssen zentral verabreicht werden.

3.2 Makronährstoffe

Im Folgenden werden die verschiedenen Komponenten der parenteralen Ernährung für die Pädiatrie genauer betrachtet. Die pädiatrischen Dosierungen der verschiedenen Nährstoffe nach den *ESPGHAN/ ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition* sind für eine bessere Übersicht im Anhang I zusammengefasst.

Grundsätzlich orientiert man sich am Universitäts-Kinderspital Zürich an den *ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines.* In bestimmten klinischen Situationen, wie sie auf der Intensivstation oder in speziellen Patientengruppen auftreten, können diese jedoch nicht immer angewendet werden. In solchen Fällen werden klinikinterne Vorgaben verwendet oder die parenterale Ernährung erfolgt aufgrund der individuellen Laborwerte des Patienten.

3.2.1 Glucose

Kohlenhydrate sind die Hauptenergielieferanten für den Menschen. Proteine und Lipide sind weitere Energiequellen (vgl. nachfolgende Seiten). Kohlenhydrate decken 40-60% der benötigten Energie ab, wobei menschliche Zellen vor allem Glucose metabolisieren. Glucose sollte deshalb ab dem ersten Lebenstag Teil einer parenteralen Ernährung sein. Zur Herstellung einer PN wird D-Glucose (Dextrose) in verschiedenen Konzentrationen verwendet.[2]

Die zu verabreichende Glucose-Menge kann sich je nach Krankheitsphase unterscheiden. Hohe Glucose-Gaben senken das Risiko von Hypoglykämien und es wird mehr Energie für den Proteinanabolismus zur Verfügung gestellt. Zu Beginn einer akuten Erkrankung besteht eine kurze katabole Stoffwechsellage. In dieser Krankheitsphase passt sich der Metabolismus physiologischerweise an und es wird weniger Energie benötigt. Wird trotzdem mehr Glucose zugeführt, als erforderlich ist, können vermehrt Hyperglykämien auftreten. Damit einhergehend kann es zu einer erhöhten Lipogenese und Lebersteatose kommen. Zudem besteht ein erhöhtes Infektrisiko, eine erhöhte Morbidität und Mortalität,[2,3] weshalb die Glucosezufuhr der Krankheitslast angepasst werden sollte. Zu Beginn einer akuten Erkrankung wird deshalb vergleichsweise wenig Glucose zugeführt. Erst im Verlauf (Erholungsphase) wird deren Zufuhr dann gesteigert.

Der Glucosemetabolismus ist eng mit der gleichzeitigen Gabe anderer Makronährstoffe verbunden. Es muss deshalb auf eine Balance zwischen Energiebedarf und dem Risiko eines *Overfeedings* geachtet werden. Nicht vergessen werden darf, dass Glucose nicht nur mit einer PN zugeführt wird, sondern auch in der enteralen Ernährung sowie in zahlreichen Infusionslösungen, mit denen weitere Arzneimittel appliziert werden, vorhanden ist. Auch diese Glucosegaben müssen mitberücksichtigt werden.[2]

3.2.2 Aminosäuren

Aminosäuren sind essentiell für den Bau von Proteinen. Wenn keine enterale Absorption stattfindet, müssen sie dem Körper deshalb ebenfalls mit der parenteralen Ernährung zugeführt werden. Damit diese Aminosäuren für die Proteinsynthese verwendet werden können und das Wachstum und die Entwicklung sichergestellt werden, braucht es gleichzeitig eine adäquate Gesamtenergiezufuhr. Dementsprechend werden parallel applizierte optimale Glucose- und Lipidmengen benötigt. Aminosäuren werden deshalb bei Frühgeborenen bereits ab dem ersten Lebenstag empfohlen. Im Gegensatz dazu war bei grösseren Kindern mit vorbestehenden Reserven die alleinige Gabe von Mikronährstoffen während einer Woche dem frühen Beginn einer parenteralen Ernährung mit Aminosäuren und Lipiden überlegen.[4]

Eine PN enthält essentielle und nicht-essentielle Aminosäuren, welche in einer Pufferlösung in einigen Fällen zusammen mit Elektrolyten vorliegen. Da in kritisch-kranken Patienten in katabolen Zuständen Glutamin und Arginin nicht produziert werden, geht man davon aus, dass diese nicht substituiert werden sollen. Deshalb können diese beiden Aminosäuren in einigen Produkten fehlen. Die *ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition* empfehlen die Supplementation von Glutamin bis zum Alter von 2 Jahren nicht, sprechen sich aber klar für eine Arginin-Gabe aus, weil diese präventiv einer nekrotisierenden Enterokolitis (NEK) in Frühgeborenen entgegenwirkt.[4,5] Die Zusammensetzung der einzelnen Produkte wird in Kap 3.9 genauer beschrieben.

3.2.3 Lipide

Lipide sind einerseits eine weitere Energiequelle der parenteralen Ernährung, andererseits liefern sie essentielle Fettsäuren und dienen als Lösungsmittel für die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K. Werden keine Lipide zugeführt, würde rasch ein Mangel an essentiellen Fettsäuren entstehen. Eine Mindestmenge an Lipiden muss deshalb zwingend zugeführt werden. Die Lipidgabe kann bereits ab dem ersten Lebenstag, sollte aber spätestens am zweiten Lebenstag erfolgen, falls zusätzlich keine enterale Ernährung zugeführt wird.666 Lipide sind in Form einer Emulsion Teil der parenteralen Ernährung, von sogenannten 3-in-1 oder all-in-one Kombinationen oder werden separat über eine weitere Leitung zur Glucose-Aminosäuren-Mischung infundiert. In gewissen Fällen können sie auch alleine ohne die beiden anderen Makronährstoffe appliziert werden. Beispielsweise wird bei einer fettfreien Ernährung einmal wöchentlich eine Lipidinfusion durchgeführt.
Aufgrund eines tieferen Flüssigkeitsbedarfs sollten Säuglinge und Kinder mit einer 20%-igen Lipidemulsion ernährt werden. Tiefere Konzentrationen, wie sie in der Erwachsenenmedizin eingesetzt werden, sind zu stark verdünnt, so dass die Gesamtflüssigkeitszufuhr zu hoch würde. Mit der 20%-igen Lipidlösung werden zudem weniger Emulgatoren zugeführt. Eine zu hohe Zufuhr an Emulgatoren, wie dies bei der Verabreichung einer 10%-igen Lipidemulsion der Fall wäre, würde zu stark ausgeprägten Veränderungen in den Plasmalipidprofilen führen. Die Folge wären der Verbleib von emulgierten Triglyceriden im Plasma sowie eine Akkumulation von Cholesterol und Phospholipiden in low-density Lipoproteinen. Um die Unbedenklichkeit einer Verwendung von 10%-igen Fettemulsionen in der Pädiatrie zu gewährleisten, bräuchte es deshalb noch weitere Untersuchungen.[3,6]
Grundlage für Lipidinfusionen sind Soja-, Fisch- oder Olivenöl und raffinierte Triglyceride. Sie werden mit Phospholipiden (Eilecithin) und Glycerin emulgiert.[1] Dabei sollen Mehrkomponenten-Lipidgemische, also Gemische pflanzlicher und tierischer Lipide verschiedener Quellen, bevorzugt verwendet werden. Pflanzliches Öl enthält keine mehrfachungesättigten Fettsäuren, namentlich Arachidonsäure (ARA), Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA). Sie sind hauptsächlich in Ölen tierischen Ursprungs zu finden, aber gerade für Frühgeborene bedeutsam für ihre neurokognitive Entwicklung. Nicht empfohlen sind Produkte, die nur Sojaöl als einzige Lipidquelle enthalten. Der damit einhergehende Mangel an ARA und DHA beeinträchtigt

das Immunsystem und erhöht die Gefahr einer Sepsis. Eine ausschliesslich Sojaöl basierte Fettzufuhr bewirkt zudem bei Frühgeborenen einen erhöhten pulmonalen Gefässwiderstand und beeinträchtigt den Gasaustausch. Alles in allem scheinen Lipidgemische mit Fischöl vorteilhafter zu sein.[3,6]
Lipide sollen bei Frühgeborenen, so wie die anderen Makronährstoffe auch, bereits in den ersten Lebenstagen gestartet werden. Studien zeigten, dass die Kombination einer frühen Lipidgabe zusammen mit einer frühen Aminosäurenzufuhr zu einem verbesserten Wachstum führte. Zudem besteht die Möglichkeit, dass eine frühe Lipidgabe die neuronale Entwicklung verbessert.[6] Ältere Kinder müssen je nach Stoffwechsellage nicht zwingend sofort Lipide erhalten. (vgl. Kapitel 3.2.4)

3.2.4 Energie

Die mit Kohlenhydraten, Aminosäuren und Lipiden zugeführte Energie muss den Bedarf für den metabolischen Grundumsatz, die physische Aktivität, das Wachstum und die Thermoregulation decken sowie eine möglicherweise bereits vorhandene Mangelernährung korrigieren. Wird die benötigte Energie nicht zugeführt, ist das Wachstum verlangsamt und es kann zu einer Gewichtsabnahme kommen. Im Folgenden können die motorisch-kognitive Entwicklung sowie die Immunabwehr beeinträchtigt sein. Nach Möglichkeit sollten deshalb immer alle drei Energiequellen eingesetzt werden, weil sie einerseits alle als Energiequellen dienen, aber auch für den Aufbau von Gewebe unabdingbar sind.[7]
Die Energiezufuhr von Frühgeborenen unterscheidet sich vom normalen pädiatrischen Intensivpatienten. Erstere brauchen für ein adäquates Wachstum oft bereits in den ersten Tagen eine parenterale Ernährung, auch wenn sie mit sehr kleinen Mengen zusätzlich enteral ernährt werden. Bei älteren Kindern, welche aufgrund einer Operation, Infektion oder einer Verletzung hospitalisiert sind, kommt es zu einer katabolen Phase, in der die Energie endogen gewonnen wird, unabhängig davon in welchem Masse exogene Energie zur Verfügung gestellt wird. Diese Phase dauert bei Kindern oft nur 1-2 Tage. Danach, in der Erholungsphase, sollte die Energiezufuhr aber entsprechend hoch sein, um die Heilung zu unterstützen. Die optimale Menge und der Zeitpunkt, wann eine PN begonnen werden sollte, sind aber immer noch unbekannt. Es gibt Daten, die eine konservative PN-Gabe unterstützen, sofern eine Misch-Infusion mit Glucose 5% und NaCl 0.9% und Mikronährstoffe gegeben werden. So wurden weniger Infektionen, eine kürzere Beatmungsdauer, weniger Nierenfunktionsstörungen und eine kürzere Hospitalisationsdauer beobachtet, wenn die PN erst nach sieben Tagen gestartet wurde.[7]

3.2.5 Flüssigkeitszufuhr

Die zugeführte Flüssigkeit muss Flüssigkeitsverluste über die Niere, die Haut, den Darm oder Verluste, welche durch das Abatmen oder die Bildung von Wundexsudat entstehen, ausgleichen.
Besonders Frühgeborene tendieren zu kritischen Flüssigkeitsanomalitäten, weil die physiologische Regulation noch nicht vollständig entwickelt ist. Eine zu hohe Flüssigkeitszufuhr ist bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit einer erhöhten Inzidenz von schweren Erkrankungen, z.B. nekrotisierender Enterokolitis und erhöhter Mortalität assoziiert, eine zu tiefe Zufuhr mit Dehydration. Bei grösseren Kindern ist die Flüssigkeitszufuhr vor allem vom Krankheitsverlauf abhängig und muss jeweils situativ beurteilt werden.[3,8]
Neben der parenteralen Ernährung müssen häufig weitere Arzneimittel gelöst in sogenannten Trägerlösungen (NaCl 0.9%, Glu 5% oder Mischinfusionen) infundiert werden. Die Flüssigkeitszufuhr kann deshalb in einigen Fällen additiv so hoch sein, so dass das PN-Volumen eingeschränkt werden muss und dadurch eine zu tiefe Nährstoffzufuhr erfolgt.

3.3 Mikronährstoffe

3.3.1 Vitamine

Vitamine sind immer Teil einer parenteralen Ernährung und werden täglich appliziert. Wenn immer möglich werden sie der Lipidphase zugemischt, damit ihre Stabilität sichergestellt ist. Es gibt keine Daten zur optimalen Dosierung von Vitaminen bei Frühgeborenen und Kindern.[9] Vitamine werden deshalb der PN in Form von zugelassenen Standardmischungen zugegeben. Auf dem Schweizer Markt sind einerseits eine Emulsion mit allen fettlöslichen Vitaminen in Sojaöl (Vitalipid® N Infant/Adult) und andererseits eine Lösung mit wasserlöslichen Vitaminen (Soluvit®) sowie für Patienten ab 11 Jahren die Möglichkeit des Einsatzes kombinierter Vitamine (Cernevit®) erhältlich. Diese Vitaminlösungen dürfen aus Stabilitätsgründen erst kurz vor der Applikation einer PN oder der Lipidphase zugespritzt werden, da sie unter Lichteinfluss instabil sind und zur Bildung von Peroxiden beitragen können. Zudem oxidiert Vitamin C in Lösung sehr schnell und die Wirkung geht verloren.[10–13]

3.3.2 Spurenelemente

Die Spurenelemente Kupfer, Mangan, Iodid, Fluorid, Zink und Selen werden als Teil der PN-Lösung appliziert. Sie sind wie auch Vitaminlösungen als zugelassene Zusatzlösung für Infusionen erhältlich und werden entweder der PN kurz vor Applikation zugespritzt oder bereits bei der Herstellung durch die Spitalpharmazie in eine der Kammern gefüllt.[14]

Besteht ein Eisenbedarf, soll dieser wenn immer möglich durch eine enterale Eisenzufuhr gedeckt werden (z.B. mit Tropfen). Bei einer parenteralen Eisengabe besteht immer die Gefahr einer Eisenüberdosierung, da es keine Möglichkeit der Eisenexkretion im menschlichen Körper gibt. Eisenüberladungen wurden denn auch bei Kindern mit Langzeit-PN und darin enthaltenem Eisen beobachtet.

Aus diesem Grund enthalten zugelassene oder durch die Spitalpharmazie hergestellte PN-Lösungen oder zugelassene Lösungen aus Spurenelementen kein Eisen. Bei einer PN-Gabe, welche weniger als drei Wochen dauert, ist eine parenterale Eisengabe grundsätzlich nicht empfohlen. Ist diese unumgänglich, besteht die Möglichkeit einer Eisenapplikation als separate Kurzinfusion mit einem zugelassenen Eisenpräparat.[14]

3.3.3 Natrium, Kalium und Chlorid

Natrium und Chlorid sind die beiden wichtigsten Elektrolyte der Extrazellulärflüssigkeit, Kalium das wichtigste Kation intrazellulär. Die Verluste dieser Elektrolyte über Urin, Schweiss und Fäzes oder pathologische Mängel verschiedenster Ursachen müssen über die (parenterale) Ernährung wieder ausgeglichen werden. In den neusten *ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition* wird die Substitution von Natrium und Kalium bei Früh- und bei Neugeborenen bereits ab dem ersten Tag nach Geburt empfohlen. Zwar wird zu Beginn eine negative Natriumbilanz angestrebt, aber nur so weit, dass die kardiovaskuläre Funktion und das intravaskuläre Flüssigkeitsvolumen stabil bleiben sowie normale Serumelektrolytwerte beibehalten werden können.

Mit den höheren optimierten Energie- und Proteinvorgaben der neusten Guidelines wurden vermehrt Hypokaliämien, Hypophosphatämien und Hypercalcämien beobachtet, ähnlich wie bei einem Refeeding-Syndrom[b]. Bei Frühgeborenen, welche noch wenige Reserven besitzen, wird deshalb unter engmaschiger Kontrolle mit

[b]Ein Refeeding-Syndrom ist ein Symptomkomplex, der bei mangelernährten Patienten bei der Wiederaufnahme der Nahrungszufuhr auftritt. Die mit der Nahrung in höherem Masse zugeführte Glucose bewirkt eine Hyperinsulinämie, was zur Folge hat, dass die Elektrolyte Kalium, Phosphat und Magnesium nach intrazellulär verschoben werden und im Plasma eine Hypokaliämie, Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie zu beobachten sind. Die Behandlung eines Refeeding-Syndroms besteht neben der langsamen Koststeigerung auch in einer adäquaten Elektrolytsubstitution.[61]

den aktuellen Guidelines eine Kalium- und Phosphatsupplementation bereits ab dem ersten Lebenstag empfohlen, um dem Refeeding entgegen zu wirken.[8]
Chlorid ist in sehr vielen Trägerlösungen vorhanden, welche v.a. bei der parenteralen Arzneimittelverabreichung zusätzlich zur parenteralen Ernährung infundiert werden. Eine zu hohe Chloridgesamtzufuhr kann zu einer Stoffwechselentgleisung speziell zu einer hyperchlorämischen Azidose führen, was unbedingt verhindert werden muss. Ein möglichst tiefer Chloridgehalt in der PN ist deshalb von Vorteil. Angestrebt wird eine Chloridkonzentration, welche tiefer als die Summe der Natrium- und Kaliumkonzentration liegt. Bei Frühgeborenen könnte sogar auf eine Chloridgabe mit der PN verzichtet werden. Anstelle von NaCl werden deshalb optimalerweise Natriumlactat oder Natriumacetat als Ausgangssubstanzen in der PN verwendet, womit ein grosser Teil des Chlorids ersetzt werden kann.[8]
Einige gastrointestinale Pathologien erfordern zudem eine höhere Elektrolytsubstitution als in den Guidelines beschrieben wird (z.B. bei einem Kurzdarmsyndrom). In diesen Fällen müssen die Natrium, Kalium und Chlorid-Gaben aufgrund der individuellen Situation und nicht nach Guidelines erfolgen[8], was wiederum Probleme bei der Kompatibilität der PN-Mischung verursachen kann.

3.3.4 Magnesium, Calcium und Phosphat

Calcium, Magnesium und Phosphat müssen in einer PN enthalten sein, um das Wachstum und eine optimale Knochenmineralisierung sicherzustellen.[3] Sie spielen zudem eine wichtige Rolle in vielen physiologischen Prozessen. Calcium ist im Körper entweder in ionisierter Form (ca. 50%) in Citrat- oder Phosphatkomplexen oder gebunden an Proteine (ca. 40%) verfügbar. Magnesium ist nach Kalium das zweitwichtigste intrazelluläre Kation. Phosphat ist das wichtigste intrazelluläre Anion und Teil der Energiebereitstellung in Form von Adenosintriphosphat (ATP), wichtig für die Glykolyse, den Bau von Nukleinsäuren und von Zellmembranen.[15]
Calcium kann einerseits anorganisch als CaCl oder in organischer Form als Calciumgluconat oder Calciumglycerophosphat in eine PN gemischt werden. Dasselbe gilt auch für Phosphat, welches anorganisch als Natrium- oder Kaliumphosphat oder organisch z.B. als Natriumglycerophosphat eingesetzt werden kann.
Welche Salzform aus pharmazeutischer Sicht verwendet werden sollte und die damit verbundenen Gefahren von Präzipitationen werden in Kapitel 3.5 diskutiert.
Magnesium seinerseits wird häufig als Magnesiumsulfat verwendet, weil Magnesiumchlorid eine zusätzliche Chlorid-Zufuhr bedeuten würde und damit die Gefahr einer hyperchlorämischen Azidose mit sich bringt.[15]
Bei Frühgeborenen im Allgemeinen, besonders aber in very low birth weight (VLBW) soll der Calcium und Phosphat-Gehalt relativ hoch sein und ein optimales Calcium-Phosphat-Verhältnis (1.3:1 molares Verhältnis) besitzen, um die Knochenmineralisation und die Proteineinlagerung zu gewährleisten. Eine mögliche Hypophosphatämie muss unbedingt vermieden werden, weil nur so auch einem ATP-Mangel vorgebeugt werden kann und damit der Sauerstofftransport sichergestellt, eine Muskelschwäche verhindert und die Entwöhnung von einer möglichen Beatmung forciert werden kann.[3,16]
Bei Kindern mit einer Langzeit-PN kann, neben weiteren Faktoren, ein Calcium und/oder Phosphat-Mangel zu einer inkompletten Mineralisation der Knochen führen, so dass Frakturen auftreten können. Eine adäquate Calcium- und Phosphat-Gabe und ein korrektes Monitoring sind daher extrem wichtig.

3.4 Komplikationen bei parenteraler Ernährung

Unter einer parenteralen Ernährung können Komplikationen auftreten. Es werden vermehrt Infektionen, Thrombosen oder Lungenembolien beobachtet und es kann zu mechanischen Schwierigkeiten mit dem venösen Zugang kommen (Paravasate, vermehrte Blutungen). Des Weiteren können Störungen des Metabolismus und hepatobiliäre Komplikationen auftreten. Neben möglichen physiologischen Nebenwirkungen gibt es auch pharmazeutische Komplikationen wie die Instabilität resp. chemische Reaktivität von gewissen Nährstoffen,

wenn diese zusammen in Lösung und untereinander inkompatibel sind. Zudem kann eine in sich kompatible PN-Lösung auch mit anderen, gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln inkompatibel sein (vgl. Kapitel 3.5). Treten diese Inkompatibilitäten bereits im zuführenden Lumen auf, kann es zur Okklusion dieser Leitung kommen, so dass keine Arzneimittel oder Flüssigkeit mehr infundiert werden können.[17,18]

Infektionen, grundsätzlich oder im Zusammenhang mit dem zentralvenösen Zugang, welcher für eine parenterale Ernährung meistens zwingend notwendig ist, sind die am häufigsten beobachtete Komplikation. Insbesondere bei Frühgeborenen, Kindern mit onkologischen Erkrankungen, nach Operationen des Bauchraumes, Patienten mit Stomata oder bei ausbleibender enteraler Ernährung und mit zunehmender Dauer der parenteralen Ernährung erhöht sich das Infektionsrisiko.[17] Das bedeutet, alle Kinder mit einer eingeschränkten Funktion des GI-Traktes besitzen ein erhöhtes Risiko für Infektionen. Die Infektionsquelle muss dabei nicht die PN-Lösung selbst sein, obwohl es dokumentierte Fälle von kontaminierten PN-Beuteln gibt, sondern die Kombination der zugrundeliegenden Erkrankung mit einer parenteralen Ernährung erhöht das Risiko. Infektionen erhöhen die Morbidität und Mortalität und bedeuten wiederum eine verlängerte Hospitalisation mit zusätzlichen Gaben von Antibiotika. Deshalb ist es unerlässlich, dass das erhöhte Infektionsrisiko bei einer PN-Gabe über den ganzen zugrundeliegenden Prozess der parenteralen Ernährung betrachtet werden muss: Wahl der PN, Herstellungsart, Zuspritzen, Anzahl notwendiger Manipulationen an den Beuteln sowie Dauer der PN-Gabe.

Weitere Komplikationen wie Thrombosen oder Lungenembolien aufgrund von Langzeit-PN-Gaben bei Kindern treten in 1-75% auf (je nach Diagnosemethode). Thrombosen können dabei bereits im Katheter oder im katheterisierten Gefäss beobachtet werden und später zu einer Embolie führen. Meistens sind diese Thrombosen jedoch asymptomatisch oder es zeigen sich einzig Schwierigkeiten beim Spülen des Lumens oder bei Blutentnahmen.[17]

Weitere unerwünschte Nebenwirkungen unter Langzeit-PN-Gabe insbesondere bei Extremfrühgeborenen können sich als verminderte Knochendichte, Osteoporose, Knochenschmerzen und Frakturen zeigen. Auch hepatobiliäre Komplikationen wie eine Cholestase oder Gallensteine bis zu einer seltenen Leberzirrhose treten auf. Um dies zu verhindern, sollte immer die maximal tolerierbare Menge an Nahrung enteral gegeben oder die PN zyklisiert verabreicht werden. Zudem werden Hyperglykämien, Hyperammoniämien oder Hypertriglyceridämien, Elektrolytverschiebungen oder ein Refeeding-Syndrom unter PN häufiger beobachtet.[1,17,18]
Bei einer total parenteralen Ernährung ohne zusätzliche enterale Ernährung wird der GI-Trakt umgangen. Dies kann zu Veränderungen in der Mukosa und der Darmvili führen. Zusätzlich werden auch keine Hormone, Neurotransmitter und Enzyme ausgeschüttet, welche die Motilität des GI-Trakts koordinieren, wie dies bei enteraler Nahrungsaufnahme passiert, was wiederum veränderte Darmbewegungen zur Folge hat.[19]

3.5 Pharmazeutische Aspekte der PN-Herstellung

Neben den physiologischen Komplikationen, welche mit einer PN-Verabreichung auftreten können, gilt es auch mögliche pharmazeutische Schwierigkeiten zu beachten. Die aseptische Herstellung einer parenteralen Ernährung in der Spitalapotheke oder durch einen Lohnhersteller ist trotz Einhaltung von GMP-Bedingungen anspruchsvoll und risikoreich. So müssen die aseptischen Bedingungen, welche die Keimfreiheit des Endproduktes sicherstellen, validiert werden. Das automatisierte oder manuelle Compounding muss korrekt ablaufen, wobei keine Dosierungsfehler beim Zufügen der einzelnen Komponenten auftreten dürfen und die Kompatibilität der Komponenten untereinander muss sichergestellt werden.

3.5.1 Aseptische Herstellung

Die Zubereitung von parenteralen Nährlösungen, welche auf den Pflegestationen nicht unter GMP-Bedingungen und ohne Plausibilisierung der Stabilität der gemischten Lösung stattfindet, ist nicht mehr zeitgemäss und wird im Folgenden deshalb nicht diskutiert.

Die Herstellung von Arzneimitteln in der Spitalapotheke oder durch einen Lohnhersteller muss gemäss den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Arzneimittel der Schweizerischen Pharmakopöe (Ph. Helv.) durchgeführt werden. Darin werden die Voraussetzungen für eine aseptische Herstellung beschrieben.
Die aseptische Herstellung erfordert einen Reinraum, definierte Hygienebedingungen und ein Monitoring, validierte Prozesse sowie speziell geschultes und qualifiziertes Personal. Die Überprüfung der aseptischen Bedingungen und damit die Sicherstellung der Keimfreiheit während der Herstellung muss mit Komplexmedien, sogenannten Media Fills durchgeführt werden.[20]
Die aseptische Herstellung von PN für einen einzigen Patienten auf eine ärztliche Verschreibung – ein Formula magistralis Präparat - bedeutet die unmittelbare Anwendung des hergestellten Produktes am Patienten ohne umfassende Prüfung auf Sterilität oder Gehalt der Wirk- und Hilfsstoffe. Das Herstellungsverfahren muss deshalb validiert sein, so dass keine mikrobielle Kontamination stattfindet und das Produkt korrekt gemischt wird.
Wird eine Standard-PN im Defekturmassstab – ein Formula hospitalis Produkt – hergestellt, können z.B. die Prüfung auf Sterilität oder der Osmolalität einiger Beutel einer einzelnen Charge durchgeführt werden. Damit erhält man im Vergleich zur Zubereitung ohne GMP-Bedingungen auf den Pflegestationen oder zur Herstellung einer Magistralrezeptur in der Spitalapotheke eine höhere Patienten- und Arzneimittelsicherheit. Die Keimfreiheit und die Zusammensetzung werden auf diese Weise nochmals stichprobenweise überprüft. Eine Prüfung auf Endotoxine oder Partikel und die exakte Analyse der Zusammensetzung findet jedoch nicht statt. Damit erhält man folglich keine 100%-ige Sicherheit, ob die anderen Beutel der Charge nicht kontaminiert wurden oder vollständig korrekt zusammengesetzt sind.
Ohne die Durchführung einer Endsterilisation aller Beutel besteht immer die Gefahr einer mikrobiologischen Kontamination eines oder mehrerer PN-Beutel. Dies ist im Jahr 2010 am Universitätsklinikum Mainz aufgetreten. Gramnegative Stäbchen in einem industriell gefertigten Ausgangsprodukt kontaminierten die von der Spitalapotheke produzierten Mischinfusionslösungen. Innerhalb eines Tages und dank einem geeigneten Qualitätssicherungssystem wurde die Kontamination dennoch rasch aufgedeckt.[21] Indem ein geeignetes Qualitätssicherungssystem verwendet wird, kann das Risiko von mikrobiologischen Kontaminationen oder Fehler beim Compounding zwar minimiert werden, ohne die Durchführung einer Endsterilisation und geeigneten Endprüfungen ist dennoch ein Restrisiko vorhanden.
Die Endsterilisation bietet im Falle der zugelassenen PN zudem den Vorteil, dass das sterile Produkt eine längere mikrobiologische Haltbarkeit aufweist und deshalb die kühle Lagerung bei 2-8°C entfällt. Eine ad-hoc PN-Zubereitung, welche nicht unter GMP-Bedingungen durchgeführt wurde, muss dagegen sofort verwendet werden. Herstellungen unter aseptischen Bedingungen haben zwar eine etwas längere Haltbarkeit, können aber hinsichtlich Produktesicherheit trotzdem nicht mit einer erfolgten Endsterilisation mithalten. Zudem müssen sie, um ein mögliches mikrobiologisches Wachstum zu verhindern, gekühlt gelagert werden.
Im Gegensatz zu Herstellungen in der Spitalapotheke oder durch einen Lohnhersteller ist ein zugelassenes Produkt endsterilisiert, das Risiko einer mikrobiellen Kontamination maximal minimiert und das Produkt besitzt eine längere Haltbarkeit. Die Lagerung kann zudem bei Raumtemperatur (15-25°C) erfolgen.

3.5.2 Compounding und Analytik

Parenterale Nährlösungen können in der Spitalapotheke manuell oder mit Hilfe eines Compounders hergestellt werden, wobei die Herstellung mit Compoundern der manuellen Herstellung überlegen ist. Es können jedoch

mit beiden Varianten Fehler auftreten. Deshalb sind bei beiden Herstellungsarten Qualitäts-sicherungsmassnahmen zwingend notwendig. Die Vor- und Nachteile beider Methoden werden in Tabelle 1 beschrieben.[22,23]

Tabelle 1: Vergleich zwischen der manuellen Herstellung von PN-Lösungen und dem sogenannten Compounding mit Geräten zur Herstellung von Mischinfusionen.[23]

	manuelle Herstellung	**Compounding**
Herstellungsart	Manuelles Aufziehen der einzelnen Nährlösungen und Einspritzen in einen Infusionsbeutel (arbeitsintensiv)	Software-gesteuertes automatisiertes Verfahren zum Aufziehen und Einspritzen von Nährlösungen in einen Infusionsbeutel
Inprozesskontrolle	Visuelle Überprüfung der aufgezogenen Volumen mit dem 4-Augenprinzip	Herstellung eines „Dummy-Beutels“ und Überprüfung desselben
Personal	Einsatz von geschultem, qualifiziertem Personal	
Risiken	– Vielfache Manipulationen der Ausgangslösungen (Ausstanzungen, partikuläre und mikrobielle Kontaminationen) – Ungenauigkeit beim Aufziehen (über 10% Abweichung der verordneten Dosierung)	– Falsche Dosierungs- oder Konzentrationseingaben in die Software – Hinterlegen falscher Geräteeinstellungen – Verstopfen des Geräts und daraus resultierende Dosierungsungenauigkeit
	– Verwenden von verfallenen Produkten – Verwechslungen von Ausgangssubstanzen – Übersehen von Warnmeldungen	

Die Auftretenswahrscheinlichkeit der in Tabelle 1 dargestellten Risiken kann zwar mit geeigneten Massnahmen vermindert werden, sie stellen aber trotzdem mögliche Unsicherheiten bei der Herstellung von PN-Lösungen durch die Spitalpharmazie dar. Zusätzlichen Schutz bietet nur noch eine Endanalytik. Diese wird zwar in kleinem Rahmen bei Defekturen bei den Standard-PNs durchgeführt, ist aber in keiner Weise vergleichbar mit der Endkontrolle einer zugelassenen PN.
Bei zugelassenen PN-Lösungen wird jede Charge einer ausführlichen Endkontrolle unterzogen, Dabei werden die Identität und Konzentration aller enthaltener Substanzen (aller Aminosäuren, Elektrolyte, usw.), die Sterilität, das Fehlen von Endotoxinen und die Partikelfreiheit überprüft. Weitere Prüfungen sind pH-Wert, entnehmbares Volumen, Farbe und mit Hilfe der Granulometrie die Grösse der Lipidpartikel.[24] Das zugelassene Produkt bietet folglich eine viel grössere Sicherheit hinsichtlich der korrekten Zusammensetzung und Sterilität als Formula-Produkte, bei denen die Kapazität, eine umfassende Endanalytik durchführen zu können, nicht vorhanden ist.

3.5.3 Chemische Stabilität und Inkompatibilitäten

Eine parenterale Nährlösung enthält zahlreiche Komponenten. Es gibt Lösungen, die nur 2-Komponenten (2-in-1) enthalten, eine Glucose- und eine Aminosäuren-Kammer und 3-Komponentenlösungen (3-in-1 oder all-in-one), welche zusätzlich noch eine Lipid-Kammer enthalten (Abbildung 1). Die verschiedenen Elektrolyte, Spurenelemente und Vitamine werden den jeweiligen Kammern nach Bedarf zugespritzt (Zusammensetzung vgl. Kap.3.1), was zu einem hohen Inkompatibilitätspotential führt und voraussetzt, dass jede PN-Mischung vor der Herstellung durch den Hersteller oder die Spitalpharmazie auf ihre pharmazeutisch-chemische Kompatibilität und Stabilität geprüft werden muss.[17]

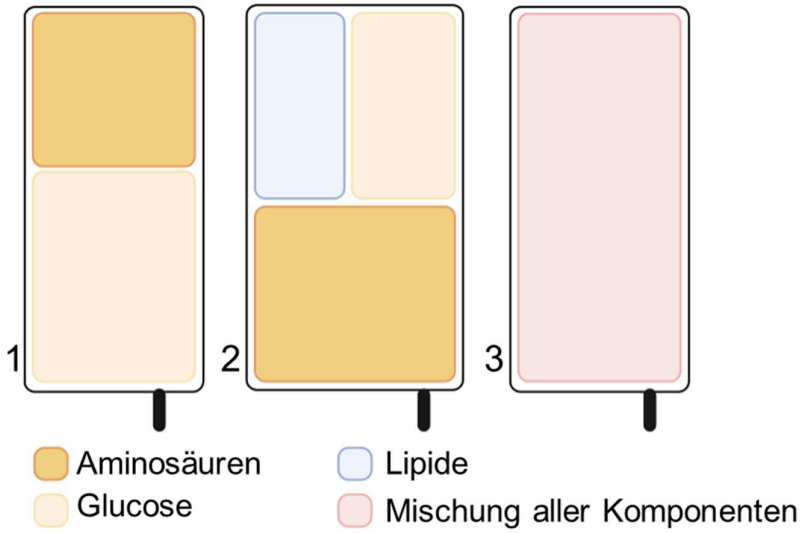


Abbildung 1: Möglichkeiten verschiedener PN-Beuteln mit der Aminosäure-. Glucose- und Lipidphase einzeln oder alle Phasen gemischt. (1) 2-in-1 Beutel mit zwei Kammern vor der Mischung (2) 3-in-1 Beutel mit drei Kammern vor der Mischung (3) all-in-one Beutel, welcher entweder durch die Spitalpharmazie bereits so hergestellt auf die Station geliefert wird oder ein Mehrkammerbeutel nach der Mischung aller Phasen.

Besonders heikle Inhaltsstoffe von parenteralen Nährlösungen sind Lipide, welche in Form einer Öl-in Wasser-Emulsion intravenös appliziert werden. Sie werden dabei mit Hilfe von Phospholipiden in der wässrigen Lösung dispergiert, wobei die einzelnen emulgierten Partikel der Grösse physiologischer Chylomikronen (0.1-1 µm) entsprechen und maximal einen Durchmesser von 1 µm aufweisen dürfen.[25,26] Solche Emul-sionen sind empfindliche Gebilde, weil es bei unsachgemässem Umgang z.B. bei Zufuhr von zu grossen Mengen an anderen Lösungen zur Koaleszenz der emulgierten Lipidtröpfchen kommen kann. Es bilden sich dabei grössere, von Auge nicht erkennbare, Lipidaggregate oder sogar eine sichtbare, klare Lipidphase. Die Infusion von vergrösserten Lipidaggregaten birgt die Gefahr von Lipidembolien. Besonders gefährdet sind Neugeborene, im Speziellen Frühgeborene, welche noch sehr feine Kapillargefässe aufweisen und bei denen konfluierte Lipidpartikel leichter Gefässe verstopfen können, als bei Kindern, bei denen die Gefässlumen bereits grösser sind.
Um eine Koaleszenz zu verhindern, dürfen nicht zu grosse Mengen wässriger Phase mit der Lipidphase gemischt werden. Daneben kann eine Koaleszenz auch durch zu hohe Kationen-Konzentrationen ausgelöst werden. Eine beliebige Zumischung von Natrium, Kalium, Calcium oder Magnesium-Salzen ist deshalb kritisch.

Eine weitere wichtige Inkompatibilität ist die Möglichkeit einer Calciumphosphat-Ausfällung. Calcium bildet mit bestimmten Anionen, darunter auch Phosphaten, unlösliche Salze. Diese Ausfällung von Calcium-Kristallen kann unter bestimmten Bedingungen (vgl. nachfolgende Aufstellung) auch in einer PN-Lösung vorkommen und nach ihrer Infusion zu Thromboembolien in Kapillargefässen und zum Tode führen.[27,28] Untersuchungen von Bouchoud et al. haben ergeben, dass bereits in PN-Lösungen mit Salzkonzentrationen von 2 mmol/L $CaCl_2$ und 2.5 mmol/L Na_2HPO_4 Partikel festgestellt werden können. Zur Herstellung einer PN wird daher möglichst organisch gebundenes Calcium und Phosphat verwendet. Die Verwendung organisch gebundener

Salze ist somit die wichtigste Massnahme, um die Ausfällungsreaktion von freivorliegenden Calcium und Phosphat-Ionen zu verhindern.[29]
Zur Herstellung einer PN oder zur zusätzlichen, parallelen Calcium-Gabe werden deshalb bevorzugt Calciumgluconat (chelatiertes Calcium) oder Calciumglycerophosphat verwendet. Da bei der Autoklavierung von Calciumgluconat eine unbekannte Menge freies Calcium entsteht, welches nicht mehr organisch gebunden ist, muss man für die Herstellung annehmen, dass auch hier ein grösserer Anteil freies Calcium vorliegt, welches eine Präzipitation ermöglichen kann.
Neben dem Einsatz organischer Calciumverbindungen, kann auch mit der Verwendung organischer Phosphatsalze eine Präzipitation verhindert werden, weil sie mit Calcium keine Reaktion eingehen und Phosphat erst bei der Metabolisierung freigesetzt wird. Hierzu werden Glycerol-1-phosphat (z.B. Glycophos® mit Dinatriumglycerophosphat in der Schweiz), Glucose-1-phosphat oder Fructose-1,6-phosphat anstelle von Salzen verarbeitet.[16]

Die Gefahr einer Calciumphosphat-Ausfällung kann durch folgende Faktoren verringert werden[16,30]:

- Verwenden einer organischen Calcium- und Phosphat-Verbindungen: Calciumgluconat anstelle von Calciumchlorid, Glucose-1-phosphat oder Glycerol-1-phosphat anstelle von mono- ($H_2PO_4^-$) oder dibasischen ($H_1PO_4^{2-}$) Kalium- oder Natriumphosphaten
- Tieferer pH-Wert
- Höhere Aminosäurenkonzentration
- Höhere Glucosekonzentration
- Nicht zu starkes Erwärmen der PN (cave: Temperatur in Brutkasten)
- Aufbrauchen der PN innerhalb 24 Stunden nach Zubereitung

Besonders bei Frühgeborenen ist eine relativ hohe Calcium- und Phosphatzufuhr wichtig, wobei diese durch eben diese mögliche Präzipitation von Calciumphosphat-Kristallen limitiert wird. Diese ist wahrscheinlicher, werden höhere Calcium- oder Phosphat-Konzentrationen eingesetzt. Die Voraussage, wann solche Präzipitate auftreten, ist dennoch schwierig, weshalb die Zubereitung durch nicht pharmazeutisches Personal oder das Zuspritzen von Calcium oder Phosphat kritisch ist. Frühgeborene sind zudem besonders gefährdet, weil sich kristalline Ausfällungen in den feinen Kapillargefässen viel eher ablagern und so zu Thromboembolien führen können.[16]
Geissbühler et al. haben für das Inselspital gezeigt, dass in der Neonatologie bei knapp 1/3 der PN-Verordnungen zu hohe Konzentrationen von Calcium oder Phosphat verordnet werden. In der Pädiatrie waren sogar 90 % aller Verordnungen über dem Grenzwert.[31] Diese Tatsache zeigt auf, dass Inkompatibilitäten beim Einsatz von individueller PN häufig sind und durch Massnahmen wie z.B. eine Standardisierung verringert werden könnten.

Aufgrund der verschiedensten Inkompatibilitäten, die bei einer PN bereits bei der Zubereitung resp. Herstellung eines Beutels oder beim Zuspritzen von zusätzlichen Nährstoffen in einen bereits produzierten Beutel auftreten können, ist es wichtig die chemischen Kompatibilitäten zu kennen. Die verordnete Mischung muss vor der Herstellung hinsichtlich Kompatibilität der verordneten Mengen überprüft werden. Nicht alle gewünschten Kombinationen können bedenkenlos produziert werden.
So sollen die maximalen Volumina der möglichen Elektrolytlösungen (vgl. Kapitel 3.8.1), was oft auf der Station ausgeführt wird, durch die Spitalpharmazie genau definiert werden, um inkompatible Kombinationen zu vermeiden. Nur so können die Stabilität der PN sichergestellt und Nebenwirkungen verhindert werden.

Für zugelassene PN-Lösungen gibt es hingegen Untersuchungen zu Zumischbarkeiten und Kompatibilitäten der Herstellerfirmen. So kann z.B. Numeta® G16E mit Wasser verdünnt werden. Es können alle Elektrolyte in vorgegebenen Maximalkonzentrationen in den Beutel gespritzt werden. Zudem gibt es Daten, welche Arzneimittel über ein Y-Stück gleichzeitig mit Numeta® G16%E appliziert werden dürfen.[32] Ähnliche Daten sind für SmofKabiven® von Fresenius erhältlich.

3.6 Parenterale Ernährung bei Frühgeborenen und Kindern

Eine parenterale Ernährung wird bei Kindern eingesetzt, wenn die enterale Ernährung den Nährstoffbedarf für Wachstum und Entwicklung nicht decken kann oder aufgrund von Umständen, die eine enterale Ernährung über eine gewisse Zeit verunmöglichen (z.B. Operationen). Indikationen für eine teilweise oder totale parenterale Ernährung bei Kindern sind in Tabelle 2 aufgeführt. Der Bedarf einer raschen parenteralen Ernährung ist altersabhängig und bei Kleinkindern bereits ab 1-3 Tagen, bei Kindern und Jugendlichen ab 4-5 Tagen indiziert. Verglichen mit Erwachsenen, bei welchen erst ab 7-10 Tagen eine parenterale Ernährung erforderlich ist, muss bei Kindern viel früher parenteral ernährt werden, um das Wachstum und die Entwicklung sicherstellen zu können. Waren sie aber vor der Erkrankung / Indikationsstellung gut ernährt und je nach klinischer Situation, kann gegebenenfalls auch bis zu sieben Tage abgewartet werden, bis mit einer PN gestartet wird. In dieser Zeit muss die Versorgung mit Glucose und Elektrolyten jedoch sichergestellt werden.[3,19]

Tabelle 2: Indikationen für eine parenterale Ernährung bei Kindern[19]

Teilweise funktionierender GI-Trakt	**Nicht-funktionierender GI-Trakt**
Nährstoffbedarf kann mit enteraler Ernährung nicht vollständig gedeckt werden	Paralytischer Ileus
Verbrennungen	Dünndarmischämie
Multi-Organ-Versagen	Nekrotisierende Enterocolitis
Malabsorption durch – Kurzdarmsyndrom – Chronic intractable diarrhea – Kongenitale Malabsorptionssyndrome des Dünndarms wie Chloriddiarrhöe, Tufting Enteropathie oder Microvillus Inclusion Disease – Pseudoobstruktion	Gastrointestinale Operationen – Gastroschisis – Omphalocele – Gastrointestinale Atresien (bis die enterale Route funktioniert)
Schwere Mangelernährung mit Hypoproteinämie und Bauchödem	

Parenterale Ernährung bei Kindern ist nur indiziert, wenn die intravenöse Ernährung voraussichtlich während sieben Tagen oder länger verabreicht wird. Für eine kürzere Zeitspanne überwiegen die Risiken, welche mit der parenteralen Ernährung zusammenhängen (vgl. Kap 3.4) den Benefit der Ernährung. Es gibt Untersuchungen bei Kindern, die Vorteile bei späterem Starten der parenteralen Ernährung gegenüber einem frühen Beginn aufzeigen, z.B. ein kürzerer IPS-Aufenthalt und weniger Infektionen.[19] Ist eine parenterale Ernährung nur für kurze Zeit trotzdem indiziert, kann eine periphere Gabe durchgeführt werden. Dabei müssen spezielle,

niedrig-osmolare Lösungen verwendet werden. Die Osmolarität darf 900 mOsm/L (800-1000 mOsm/L) nicht überschreiten, um Venenentzündungen, negative Folgen von Paravasaten oder Nekrosen zu verhindern.[18]

Bei Frühgeborenen dagegen wird mit einer parenteralen Ernährung weniger lange gewartet. Sie besitzen keine Reserven. Zudem muss eine katabole Stoffwechsellage sowie eine Hypokalzämie verhindert werden.[16] Die parenterale Ernährung wird sofort nach der Geburt gestartet. Parallel dazu wird versucht, die enterale Ernährung gleichzeitig aufzubauen (Early-PN).[16] So benötigen Frühgeborene mit einem Geburtsgewicht unter 1500 g auch bei optimaler enteraler Ernährung zwingend eine parenterale Ernährung, welche so lange fortgeführt wird, bis der Nährstoffbedarf über die enterale Zufuhr gedeckt werden kann. Zudem müssen bis zu einem Geburtsgewicht von 2000 g Calcium und Phosphat in höheren Mengen zugeführt werden, um ein adäquates Wachstum sicherzustellen.[33]
Bei einer Early-PN können auch nur Glucose, Aminosäuren und Calcium, aber keine weiteren Elektrolyte, verabreicht werden. Die Lipidgabe kann bereits zu Beginn, aber auch erst nach 1-2 Tagen starten. Sie ist nicht zwingend, zeigt aber gewisse Vorteile. Im Gegensatz zur Early-PN, bei der nur gewisse Nährstoffe verabreicht werden, wird innerhalb der nachfolgenden Tage mit einer vollen PN begonnen, um Wachstum und Entwicklung sicherzustellen.[16]

3.7 Individuelle PN vs. Standard-PN

PN kann einerseits nach den individuellen Bedürfnissen für einen Patienten hergestellt werden, wobei die Menge jedes Nährstoffs einzeln ermittelt und verordnet wird und die Lösung nach einer Prüfung auf Kompatibilität durch die Spitalpharmazie oder durch einen Lohnhersteller genau nach der verordneten Nährstoffmenge für den Patienten produziert wird. Andererseits gibt es Standardlösungen mit vorgegebenen Konzentrationen der einzelnen Nährstoffe, z.B. der Glucose oder Aminosäuren-Menge, zu denen weitere Nährstoffe, oft sind dies Elektrolyte, durch die Pflege hinzugefügt werden können und damit eine gewisse Individualisierung stattfindet. Neben Standardlösungen, die von den Spitalapotheken selbst hergestellt werden, gibt es auch zugelassene Standardprodukte, welche alle Nährstoffe in einer bestimmten Menge enthalten. Die Zusammensetzung dieser Produkte beruht auf Vorgaben internationaler Guidelines zur parenteralen Ernährung. Schon länger auf dem Schweizer Markt sind PN-Lösungen für Kinder und Jugendliche ab 2 Jahren. In der Erwachsenenmedizin ist die Anwendung solcher Lösungen weitverbreitet. Zugelassene PNs für Frühgeborene, Neugeborene und Kinder bis 2 Jahren sind hingegen erst seit wenigen Jahren erhältlich. Davor mussten alle PN-Lösungen zwingend durch die Spitalpharmazie produziert werden.

3.7.1 Vor- und Nachteile der individuellen PN und der Standard-PN

Individuelle PN und Standard-PN besitzen beide Vor- und Nachteile. Allerdings gibt es kaum randomisiert kontrollierte Studien, welche dies vergleichen.[34]
Die Idee der individuellen PN ist, dass eine für den Patienten spezifische Nährlösung, welche seine unmittelbaren Bedürfnisse deckt, der optimalen Ernährung entspricht. Die Verordnung kann täglich anhand seiner Laborwerte angepasst werden. Ganz im Gegensatz zu einer Standardlösung, welche eine vorgegebene Mischung für alle Patienten darstellt und wenig Anpassungen vorgenommen werden können. Anfangs zeigten Studien, dass Standard-PNs den individuellen PNs unterlegen waren. Die Deckung des Kalorienbedarfs und die damit verbundene grössere Gewichtszunahme bei Einsatz von individuellen PN-Lösungen war besser verglichen mit Standard-PNs. Dieses Resultat könnte jedoch durch das intensive Monitoring der beteiligten Pharmazeuten erklärbar sein. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung waren zudem auch noch keine adäquaten Standardlösungen verfügbar, um die Nährstoffbedürfnisse der untersuchten Gruppen angemessen zu decken. Neuere Studien zeigen, dass in den meisten Fällen auf pädiatrischen Intensivstationen eine Standard-

PN eingesetzt werden kann und nur in Ausnahmefällen eine individuelle PN-Herstellung benötigt wird. Es wurde dabei beobachtet, dass die Aminosäuren-Menge sowie Calcium und Phosphat Aufnahme mit einer Standard-PN sogar besser sind als bei der individualisierten PN und weniger Flüssigkeit zugeführt werden muss und auch weniger schwere Elektrolytverschiebungen auftreten. Womöglich ist dies auf einen Zusammenhang zwischen der optimalen Nährstoffzufuhr und einer besseren hydroelektrolytischen Balance zurückzuführen.[34]
Dieselben Beobachtungen machten auch Evering et al. bei sehr früh geborenen Kindern (<32 SSW), welche die Umstellung von individueller parenteraler Ernährung zu Numeta® G13%E (entspricht exakt Numeta® Neo) und darauffolgend zu einem noch mehr standardisierten Produkt NEOmix untersuchten. Sie zeigten, dass mit beiden standardisierten PNs die Gewichtszunahme in den ersten drei Lebenswochen höher war als mit der individuellen PN. Die Begründung dafür liegt wahrscheinlich in der höheren Aminosäuren- und Energiezufuhr, welche mit der Standard-PN resultiert. Auch wurde, wahrscheinlich ebenfalls aufgrund der höheren Aminosäurenkonzentration, beobachtet, dass die Gesamtdauer der PN-Gabe unter Standard-PN kürzer war und schneller auf eine enterale Ernährung umgestellt werden konnte. Zudem traten unter Standard-PN weniger Sepsen auf, vermutlich als Resultat der weniger aufwändigen Zubereitung und der Endsterilisation der verwendeten Beutel. Dafür zeigten sich vermehrt Hypernaträmien und Hyperchloridämien, welche durch den erhöhten Natrium- und Chloridgehalt erklärt werden können.[35]

Vergleichbare Daten fanden Bolisetty et al., welche zwei Kohorten vor und nach der Einführung einer Standard-PN verglichen. Mit der Einführung der Standard-PN beobachteten Sie weniger Sepsen (20.6% mit individueller PN, 11.7% mit der Standard-PN, p=0.315), weniger NEK (8.8% zu 3.5%, p=0.167), eine signifikant bessere Gewichtszunahme (p=0.003) und signifikant weniger Atemunterstützung (p=0.009). Zudem beobachteten Sie keine Elektrolytverschiebungen.[36,37] Eine weitere Untersuchung von Nagelkerke et al. zeigt auch bei Heim-parenteraler Ernährung die Nichtunterlegenheit von Standard-PN gegenüber individueller PN.[38]

Mit dem Einsatz einer zugelassenen Standard-PN verhindert man zudem Fehler bei der Verordnung der einzelnen Komponenten und, wie bereits in Kapitel 3.5 beschrieben, werden Compoundingfehler und Inkompatibilitätsprobleme verhindert. Die aseptische Herstellung mit anschliessender Endsterilisation der Beutel durch den Hersteller minimiert zudem das Infektionsrisiko. Von der ökonomischen Seite her bietet der Einsatz einer zugelassenen Standard-PN eine Zeitersparnis, da der Prozess der Verordnung mehrerer Komponenten durch den Arzt oder die Ärztin, die Stabilitätsüberprüfung durch die Spitalpharmazie und die darauffolgende Herstellung resp. teilweise die Individualisierung durch die Pflege auf der Station entfällt. Mit der langen Haltbarkeit der zugelassenen PN im Vergleich zu Herstellungen der Spitalpharmazie oder ad-hoc Zubereitungen wird eine Lagerhaltung des Produkts bei Raumtemperatur und eine sofortige Applikation in der Nacht und am Wochenende ermöglicht.

Die Empfehlung zum breiten Einsatz von individualisierbaren Standardlösungen und die Herstellung von individueller PN in Einzelfällen, wenn eine Standard-PN die Patientenbedürfnisse nicht decken kann, wird auch im Konsensuspapier der Ernährungskommission der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ), der Ernährungskommission der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) sowie der Ernährungskommission der Schweizerischen Gesellschaft für Pädiatrie (SGP) und der Deutschen Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) beschrieben.[3]

Tabelle 3: Vergleich zwischen individueller PN und zugelassener Standard-PN

Individuelle PN	Zugelassene Standard-PN
Individuell für den Patienten zusammengestellt	Fixe, vorgegebene Mischung
Individualisierung auf der Station durch die Pflege nicht notwendig	Zuspritzen von gewissen Nährstoffen zur Individualisierung nach Vorgaben des Herstellers möglich
Verordnungsfehler der einzelnen Komponenten möglich	Verordnung einer einzigen Lösung
Compoundingfehler möglich	Compounding nicht mehr notwendig, umfassende Endanalytik
Kompatibilitäten der verschiedenen Komponenten untereinander unsicher	Geprüfte Kompatibilität mit Stabilitätsuntersuchungen vorhanden
Mikrobielle Kontamination bei der Herstellung möglich	Unwahrscheinliche mikrobielle Kontamination aufgrund der Endsterilisation
Kurze Haltbarkeit	Lange Haltbarkeit
Lagerung im Kühlschrank	Lagerung bei Raumtemperatur
Zeitaufwändiger Prozess	Ressourcen schonend

3.7.2 Aktuelle Situation in Europa und der Schweiz

Die Situation des PN-Einsatzes bei Kindern in Europa wurde 2007 von Bouchoud et al. in einer europaweiten Befragung von Spitalapotheken erfasst. Sie befragte Spitalapotheken sechs verschiedener Europäischer Länder, ob sie in den jeweiligen Häusern individuelle PNs oder Standard-PNs einsetzen. 43% aller Spitäler verwenden Standard-PNs, davon setzen 24% ausschliesslich nur Standard-PNs ein und keine individuellen Lösungen. 19% verwenden beides. Gesamthaft waren in dieser Untersuchung 29% aller PN-Beutel standardisierte PNs. Alle befragten Spitäler, mit einer Ausnahme, setzen zwei-Kammerbeutel ein (Glucose- und Aminosäure-Lösungen) und infundieren die Fettphase separat via Y-Stück. Um die patientenindividuellen Bedürfnisse abzudecken, wurden in 80% aller Spitäler Elektrolyte, Vitamine und Spurenelemente den Beuteln kurz vor der Applikation noch zusätzlich zugespritzt. Die Neonatologie war über alle Spitäler hinweggesehen, der Hauptverbraucher an PNs.[39]

In dieser Untersuchung wurde zudem aufgezeigt, dass eine sehr grosse Variabilität zwischen den eingesetzten PN-Lösungen herrscht und jedes Spital seine eigenen Standard-PNs verwendet. Die verschiedenen Standard-PNs sind oft für bestimmte Zwecke konzipiert. So gibt es spezielle Lösungen, die nur am ersten Lebenstag bei Frühgeborenen eingesetzt werden. Zugleich zeigten sich grosse Unterschiede in der Zusammensetzung der Lösungen, obwohl sie grundsätzlich für dieselben Patientengruppen bestimmt waren.[39]

Geissbühler et al. hat im Rahmen ihrer Masterarbeit im Jahr 2013 den aktuellen Einsatz von individueller PN oder Standardlösungen in neun Schweizer pädiatrischen Zentren analysiert, wobei ausser am Inselspital Bern in allen angefragten Spitälern ausschliesslich Standard-PNs zum Einsatz kamen. Nur an zwei Spitälern wurden zugelassene, von der Industrie produzierte Produkte verwendet. Die beiden letzteren Spitäler kombinierten diese zugelassenen PNs entweder mit standardisierten oder mit individuell hergestellten Lösungen.[31]

Ein weiteres Beispiel für die Tendenz zur Standardisierung in der Schweiz ist die neu entwickelte PN Nutriflex® NeoPeri des *Service de pharmacie* des *Centre hospitalier universitaire vaudois* (CHUV) zusammen mit einem

industriellen Partner als Lohnhersteller. Nutriflex® NeoPeri besitzt eine Omsolarität unter 900 mOsm/L und kann deshalb speziell für die kurzzeitige periphere Gabe bei Früh- und Neugeborenen eingesetzt werden. Die Einführung dieser standardisierten PN hat zu einer Reduktion der PN-Zubereitungen durch die Pflege auf der Station von fast 80% geführt.[40]

Es ist anzunehmen, dass diese grosse Variabilität des PN-Einsatzes in der Schweizer Pädiatrie, aber auch europaweit nicht eine Vielzahl der individuellen Patientenbedürfnisse wiederspiegelt, denn das Patientengut ist in den europäischen Spitälern höchstwahrscheinlich ähnlich zusammengesetzt. Vielmehr ist sie ein Zeichen dafür, dass der Prozess des PN-Einsatzes nicht standardisiert wurde und jedes Spital seine internen Richtlinien wählt, obwohl internationale Guidelines zur parenteralen Ernährung vorhanden wären. Ein Faktor, der dazu beigetragen hat, war wahrscheinlich, dass lange kein zugelassenes Produkt für die Pädiatrie auf dem Markt vorhanden war und damit jedes Spital seine eigenen Lösungen herstellen musste. Dabei würde die Standardisierung die Fehlerwahrscheinlichkeit verringern und zu einer erhöhten Qualität und Patientensicherheit beitragen.[41]

3.8 Parenterale Ernährung am Universitäts-Kinderspital Zürich

3.8.1 Verwendete Nährlösungen

Am Universitäts-Kinderspital Zürich werden aktuell verschiedene PN-Lösungen für Kinder bis 18 Jahre eingesetzt (vgl. Tabelle 4, Zusammensetzung vgl. Kapitel 3.9). Für Frühgeborene bis 2.5 kg Körpergewicht (KG) stehen entweder eine PN1 mit 10%-igem Glucosegehalt oder PN1 mit 15%-igem Glucosegehalt zur Verfügung. Wenn möglich wird die 15%-ige Lösung eingesetzt. Die 10%-ige-Lösung kommt vor allem bei wiederholten Hyperglykämien und vereinzelt bei extrem Frühgeborenen zum Einsatz. Die PN2 wird bei Neugeborenen und Säuglingen von 2.5 bis 10 kg KG verwendet. Ab 10 kg bis zum Alter von 14-16 Jahren wird die PN3, danach SMOFKabiven® verwendet. Bei hohem Kalorien- sowie Energiebedarf kann SMOFKabiven® auch bereits ab 2 Jahren eingesetzt werden. Elektrolytfreie PNs (PN2 EF, PN3 EF und SMOFKabiven® EF) werden bei Kindern verwendet, bei denen gleichzeitig mit Elektrolyten-inkompatible Wirkstoffe infundiert werden oder Kinder, die wenig bis keine Elektrolyte erhalten dürfen.[42] Für Patienten, die zu Hause längerfristig parenteral ernährt werden (Heim-PN) organisiert die Spitalpharmazie mit einer Vorlaufzeit die individuelle Heim-PN bei einem Lohnhersteller.

PN1-3 sind in Lohnherstellung produzierte Zweikammerbeutel (2-in-1) mit einer Glucose- und einer Aminosäurelösung inklusive Elektrolyten und Spurenelementen (Peditrace®), welche kurz vor Verabreichung gemischt werden und zusammen die wässrige Phase bilden. Die benötigten Vitamine (Vitalipid® N Infant und Soluvit® N) werden in der Lipidphase (SMOFlipid®) gelöst und parallel zur PN appliziert. Die Mischung der beiden Phasen erfolgt folglich nicht im Beutel selbst, sondern bei Verabreichung über dasselbe Lumen im Y-Stück oder bei Verabreichung über separate Lumen erst im Körper des Patienten.
Zusätzlich zu den in der PN bereits enthaltenen Elektrolyte können dem Beutel NaCl (25%, c=4.28 mmol/mL), KCl (15%, c=2 mmol/mL) und NaAc (c=1 mmol/mL) nach Vorgaben der Spitalpharmazie zugegeben oder verdünnt als separate Infusion infundiert und damit die PN gewissermassen individualisiert werden. Damit werden die in den PN1-3 nicht oder in sehr tiefen Konzentrationen enthaltenen Elektrolyte beigemischt. Die Intensivstationen und die Neonatologie besitzen aufgrund des Einsatzes von Infusionsleitungen mit Filtern dabei einen grösseren Spielraum und dürfen bestimmte Volumina an NaCl (25%, c=4.28 mmol/mL), KCl (15%, c=2 mmol/mL) und NaAc (c=1 mmol/mL) mit der PN in einer Perfusorspritze verdünnt werden.[43] Auf allen Stationen darf Calcium in Form von Calciumgluconat einzig der PN3 in kleiner Menge und allen anderen PN-

Lösungen überhaupt nicht zugespritzt werden. Dasselbe gilt für Magnesium- und Phosphatsalze. Besteht ein höherer Elektrolytbedarf als die maximalen Zumischbarkeitsangaben der Spitalpharmazie erlauben, müssen separate Infusionen mit den entsprechenden Elektrolyten angehängt werden.[44] Alternativ besteht bei teilweise funktionierendem GI-Trakt die Möglichkeit, Elektrolytlösungen gemischt mit Sirup oder Milch oral zu verabreichen.

Tabelle 4: Aufstellung der verschiedenen PN-Lösungen, welche am Universitäts-Kinderspital Zürich eingesetzt werden[42]

Einsatz bei	Produkt	Art des Produkts
Frühgeborene bis 2.5 kg KG	PN1 Glucose 10% oder	Zweikammerbeutel
	PN1 Glucose 15%	Standardisierte Defektur, die auf der Station individualisiert wird
Neugeborene und Säuglinge 2.5-10 kg KG	PN2 oder	Zweikammerbeutel
	PN2 EF	Standardisierte Defektur, die auf der Station individualisiert wird
Kleinkinder ab 10 kg bis Jugendliche von 14-16 Jahren	PN3 oder	Zweikammerbeutel
	PN3 EF	Standardisierte Defektur, die auf der Station individualisiert wird
Jugendliche ab 14- 16 Jahren*	SMOFKabiven®	Dreikammerbeutel
	(b.B. SMOFKabiven® EF oder peripher)	Zugelassene Standard-PN, die ebenfalls auf der Station bei Bedarf noch individualisiert werden kann.

Alternativ gibt es die Möglichkeit in Ausnahmefällen bei Patienten mit länger andauernder parenteraler Ernährung individuelle PN durch einen Lohnhersteller produzieren zu lassen.

*SMOFKabiven® wird ausnahmsweise bei erhöhtem Kalorien- und Energiebedarf nach Zulassung auch ab 2 Jahren eingesetzt.

3.8.2 Dosierung

Die PN wird ein- und ausgeschlichen, indem am ersten Tag nur 1/3 der möglichen Tagesdosis, am zweiten Tag 2/3 und am dritten Tag die ganze PN gegeben wird. Bei Frühgeborenen unter 1500 g wird über total fünf Tage langsamer gesteigert mit 1/5 am ersten Tag, 2/5 am zweiten Tag bis zur Gabe der ganzen PN am fünften Tag.[42] Auf dieselbe Weise wird die PN wieder ausgeschlichen und gleichzeitig die enterale Ernährung gesteigert. Allerdings kann es vorkommen, dass noch langsamer und vorsichtiger ein- und ausgeschlichen wird oder dass über mehrere Tage nur ein Teil der möglichen PN substituiert wird und der Rest wenn möglich oral gegeben wird. Patienten, welche ausschliesslich mit einer totalen parenteralen Ernährung ernährt werden, sind nicht sehr häufig. Meistens erfolgt die parenterale Ernährung nur über kurze Zeit und oft wird zusätzlich enteral ernährt.

3.8.3 Periphere Gaben in der Neonatologie

Ist über kurze Zeit eine parenterale Ernährung des Frühgeborenen notwendig, aber kein zentraler Zugang vorhanden oder geplant, wird die parenterale Ernährung peripher verabreicht. Dabei wird maximal während 5 Tagen intravenös ernährt, indem die PN1 über dieselbe Leitung wie eine Mischinfusion (Glucose 10% mit NaCl 0.9%) verabreicht wird. Dabei vermischen sich die beiden Lösungen in der Infusionsleitung nach dem Y-Stück, so dass die Osmolarität der entstehenden Lösung in der Infusionsleitung bei Eintritt in den Patienten unter 900 mOsm/L zu liegen kommt. Dieses Vorgehen ist off-label und es steht zur Diskussion, ob Numeta® Neo nach entsprechender Verdünnung für die periphere Gabe eingesetzt werden soll.
Sind die Venenverhältnisse schwierig, wird oft nur eine Mischinfusion (Glucose 10% mit NaCl 0.9%) mit Lipiden appliziert, aber ohne Aminosäuren.

3.8.4 Klinische Problematik der PN1-3

Die zurzeit am Universitäts-Kinderspital Zürich eingesetzten PN1-3 sind zwar für die Normalstationen bezüglich der Zusammensetzung und des Energiegehalts ausreichend, für schwer kranke Kinder auf der Neonatologie und den Intensivstationen, insbesondere Kinder mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, hat sich jedoch im klinischen Alltag gezeigt, dass v.a. bei Flüssigkeitseinschränkungen die eingesetzten PN-Lösungen den Kalorienbedarf nicht decken können. Neben der PN werden noch zahlreiche weitere Arzneimittel und damit weitere Flüssigkeiten infundiert. Diese Patientengruppe kann aufgrund der eingeschränkten Totalflüssigkeit und der in der PN enthaltenen niedrig konzentrierten Nährstoffe oft nicht ausdosiert und damit nicht genügend ernährt werden. In diesen Situationen ist es eine Abwägung zwischen der Zufuhr von genügend Nährstoffen und einer Flüssigkeitsüberladung. Somit kann es vorkommen, dass gerade Patienten in kritischen Situationen nicht die notwendige Ernährung erhalten. Des Weiteren wurde im klinischen Alltag beobachtet, dass mit den enthaltenen 28 g/L Aminosäuren (berechnet auf einen 2-Kammerbeutel) der Proteinbedarf bei kritisch kranken Patienten nicht gedeckt werden kann. Aufgrund dieser beiden Tatsachen macht es Sinn den Einsatz einer höher konzentrierteren Lösung mit einem grösseren Proteingehalt zu evaluieren. Deshalb ist dieser Situation auch bei der Beurteilung der Ersetzbarkeit insbesondere bzgl. Makrokomponenten Rechnung zu tragen.

3.9 Die verschiedenen in der Schweiz verfügbaren PN-Lösungen

In der Pädiatrie wird eine grosse Bandbreite verschiedener Nährlösungen benötigt. Je nach Alter, Gewicht oder aufgrund der zugrundeliegenden Krankheit der Patienten variieren der Nährstoffbedarf oder die zuzuführenden Volumina. Die parenterale Ernährung eines Frühgeborenen mit einem Körpergewicht von unter einem Kilogramm erfordert eine völlig andere Zusammensetzung verglichen mit einem Jugendlichen von 70 Kilogramm. Deshalb wurden bisher und werden auch zukünftig mehrere PN-Lösungen benötigt. Es gibt keine *one-fits-it-all* Lösung.

Die einzige in der Schweiz zugelassene PN-Lösung für Kinder unter 2 Jahren ist Numeta® der Firma Baxter. Numeta® Neo für die Ernährung des Frühgeborenen und Numeta® Ped G16% E für Kinder von 0-2 Jahren. Ab 2 Jahren stehen Numeta® Ped G19% E, SMOFKabiven® und Nutriflex® zur Verfügung.
Numeta® ist ein 3-Kammerbeutelsystem mit jeweils einer Glucose-, Aminosäuren-Elektrolyt- und Lipidlösung, die kurz vor der Verabreichung durch seitliches Einrollen des Beutels gemischt werden, entweder mit Aktivierung der Lipidphase oder ohne, falls diese nicht benötigt wird.[45]
Neben den zugelassenen Lösungen stellen verschiedene Spitäler Standardlösungen unter aseptischen Bedingungen her. Dazu zählen auch die PN1-3 der Kantonsapotheke Zürich. Des Weiteren ist die periphere PN des Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) Nutriflex® NeoPeri hervorzuheben. Diese Lösung wird nicht vom Spital selbst, sondern von einem industriellen Partner (B. Braun) in Lohnherstellung als Formula

hospitalis Produkt und ohne Zulassung durch Swissmedic produziert.[40] Da Nutriflex® NeoPeri aufgrund der Endsterilisation[46] und der damit einhergehenden längeren Haltbarkeit auch eine erhöhte Arzneimittel- und Patientensicherheit bietet, wird sie im Folgenden ebenfalls besprochen.

Die Zusammensetzung der momentan am Kispi eingesetzten PN1-3 sowie der zugelassenen und als Defektur in Lohnherstellung produzierten Lösungen für die Neonatologie und für Kinder bis 2 Jahre wird untenstehend aufgezeigt (vgl.Tabelle 7 Tabelle 5 bis Tabelle 7).

3.9.1 Parenterale Lösungen zur zentralen Gabe in der Neonatologie

Für die zentrale Gabe von PN sind drei verschiedene Standard-Lösungen (PN1 10%, PN1 15% und Numeta® Neo) einsetzbar. Numeta® Neo enthält im Gegensatz zur PN1 10% und 15% Natrium und Kalium. Eine entsprechende Substitution wird nach Guidelines bereits bei Frühgeborenen empfohlen.[8] Zudem besitzt sie einen höheren Chlorid-Gehalt. Der Calcium- sowie Magnesium-Gehalt aller Zweikammerbeutel sind identisch. Der Phosphat-Anteil bei Numeta® Neo ist hingegen etwas tiefer. Dafür besitzt Numeta® Neo einen höheren Aminosäuren-Anteil und eine höhere Gesamtenergie (vgl.Tabelle 5Tabelle 5: Vergleich der Nährstoffe in den verschiedenen PN-Lösungen zur zentralen Gabe bei Frühgeborenen).

3.9.2 Parenterale Lösungen zur zentralen Gabe für Kinder bis 2 Jahre

Numeta® Ped G16%E enthält im Vergleich zur PN2 einen höheren Aminosäurengehalt und eine höhere Gesamtenergie. Auch der Natrium-, Kalium-, Magnesium- und Chloridgehalt ist höher, der Calcium- und Phosphatgehalt ist hingegen tiefer (vgl. Tabelle 6).

3.9.3 Parenterale PN-Lösungen zur peripheren Gabe in der Neonatologie

Zur peripheren Applikation von PN in der Neonatologie gibt es einerseits Nutriflex® NeoPeri als Zweikammerbeutel, welcher speziell für die periphere Gabe entwickelt wurde und andererseits Numeta® Neo als Zwei- oder Dreikammerbeutel. Numeta® Neo kann für die periphere Gabe mit Wasser für Injektionszwecke max. in einem Verhältnis von 1:1 verdünnt werden. Die Zugabe von weniger Wasser ist möglich.[47] Die Osmolarität sollte für eine periphere Gabe aber unter 900 mOsm/L liegen. Spurenelemente und Vitamine müssen bei allen Varianten noch hinzugefügt werden.
Im Vergleich zu PN-Lösungen für die zentrale Gabe liegt die Gesamtenergie bei Lösungen für die periphere Gabe tiefer. Bei Numeta® Neo ist auch der Aminosäurengehalt tiefer. Nutriflex® NeoPeri hat dagegen einen relativ hohen Aminosäuren- und Glucosegehalt, was vorteilhaft bezüglich Wachstum und Entwicklung sein kann. Um die Omsolarität unterhalb von 900 mOsm/L zu halten, enthält Nutriflex® NeoPeri nur Natrium, kein Kalium und wenig Chlorid. Numeta® Neo enthält zwar beide Kationen in höherer Dosierung, durch die Verdünnung mit Wasser erreicht man aber tiefere Konzentrationen. Dafür ist der Chlorid-Gehalt vergleichsweise höher (vgl. Tabelle 7).

Tabelle 5: Vergleich der Nährstoffe in den verschiedenen PN-Lösungen zur zentralen Gabe bei Frühgeborenen[42,45]

Zusammensetzung pro 100 mL		**Numeta® Neo**		**PN1 15% Glucose**	**PN1 10% Glucose**
Hersteller		Baxter		Kantonsapotheke Zürich	Kantonsapotheke Zürich
		Zweikammerbeutel	Dreikammerbeutel	Zweikammerbeutel	Zweikammerbeutel
Gesamtenergie	kcal	82	91	71	51
Aminosäuren	g	3.9[++]	3.1[++]	2.8[+++]	2.8[+++]
Glucose	g	16.7	13.3	15	10
Lipide	g	0**	2.5[‡]	0**	0**
Natrium	mmol	2.7	2.2	0[+]	0[+]
Kalium	mmol	2.6	2.1	0[+]	0[+]
Chlorid	mmol	3.9	3.1	1.8	1.8
Calcium	mmol	1.6	1.3	1.6	1.6
Magnesium	mmol	0.2	0.16	0.2	0.2
Phosphat	mmol	1.3	1.3	1.6	1.6
Spurenelemente	mL	0*	0*	0.8 (Peditrace®)	0.8 (Peditrace®)
Osmolarität	mosm/L	1400	1150	k.A.	k.A.
Osmolalität	mosm/kg	k.A.	k.A.	1026-1254[48]	785-960[49]
Zulassung		FG ab 28. SSW, Säuglinge		Keine: Formula hospitalis Verwendung für FG bis 2.5 kg KG	

*Spurenelemente können nach Bedarf zugemischt werden

**nach Bedarf parallele Gabe von SMOFlipid®

[+]Nach Bedarf Zuspritzen von KCl (2 mmol/mL), NaAc (1 mmol/mL) und NaCl (4.28 mmol/mL) in den Beutel

[++]enthält die Aminosäuren Arginin und Glutamin

[+++]enthält die Aminosäure Arginin, aber kein Glutamin

[‡]enthält nur Oliven- und Sojabohnenöl, kein Fischöl[50]

UNIVERSITÄTS-
KINDERSPITAL
ZÜRICH

Tabelle 6: Vergleich der verschiedenen PN-Lösungen zur zentralen Gabe für Kinder ab Geburt bis 2 Jahre[42,50]

Zusammensetzung pro 100 mL		**Numeta® Ped G16%E**		**PN2**	**PN2 EF**
Hersteller		Baxter		Kantonsapotheke Zürich	Kantonsapotheke Zürich
		Zweikammerbeutel	Dreikammerbeutel	Zweikammerbeutel	Zweikammerbeutel
Gesamtenergie	kcal	96	103	79	79
Aminosäuren	g	3.5++	2.6++	2.8+++	2.8+++
Glucose	g	20.6	15.5	17	17
Lipide	g	0	3.1	0**	0**
Natrium	mmol	3.1	2.4	0+	0+
Kalium	mmol	3.0	2.3	0.7+	0+
Chlorid	mmol	3.7	2.8	2.64	0+
Calcium	mmol	0.82	0.62	1.61	0
Magnesium	mmol	0.41	0.31	0.23	0
Phosphat	mmol	0.85	0.87	1.61	0
Spurenelemente	mL	0*	0*	1.14 (Peditrace®)	1.14 (Peditrace®)
Osmolarität	mosm/L	1585	1230	k.A.	k.A.
Osmolalität	mosm/kg	k.A.	k.A.	1179-1441[51]	1130-1390[52]
Zulassung		Neugeborene und Kinder bis 2 Jahre		Keine: Formula hospitalis Verwendung bei Säuglingen und Kindern von 2.5-10 kg KG	Keine: Formula hospitalis Verwendung bei Säuglingen und Kindern von 2.5-10 kg KG

*Spurenelemente können nach Bedarf zugemischt werden

**nach Bedarf parallele Gabe von SMOFlipid®

+Nach Bedarf Zuspritzen von KCl (2 mmol/mL), NaAc (1 mmol/mL) und NaCl (4.28 mmol/mL) in den Beutel

++enthält die Aminosäuren Arginin und Glutamin

+++enthält die Aminosäure Arginin, aber kein Glutamin

‡enthält nur Oliven- und Sojabohnenöl, kein Fischöl[50]

Tabelle 7: Vergleich der Nährstoffe in den verschiedenen PN-Lösungen zur peripheren Gabe bei Frühgeborenen[40,45]

Zusammensetzung pro 100 mL		**Nutriflex® NeoPeri**	**Numeta® Neo** (240 mL Glucose/Aminosäuren verdünnt mit 240 mL Aqua ad inj.)	**Numeta® Neo** (300 mL Glucose/Aminosäuren/Lipide verdünnt mit 110 mL Aqua ad inj.)
Hersteller		B. Braun	Baxter	
		Zweikammerbeutel	Zweikammerbeutel	Dreikammerbeutel
Gesamtenergie	kcal	52.5	41	67
Aminosäuren	g	3.14+	1.95+	2.3+
Glucose	g	10	8.35	9.8
Lipide	g	0	0	1.8++
Natrium	mmol	2	1.35	1.6
Kalium	mmol	0	1.3	1.5
Chlorid	mmol	1	1.95	2.3
Calcium	mmol	1.1	0.8	0.9
Magnesium	mmol	0	0.1	0.11
Phosphat	mmol	0.86	0.67	0.9
Spurenelemente	mL	0*	0**	0**
Osmolarität	mosm/L	883	700	841
Zulassung		Keine: Formula hospitalis	Frühgeborene, Säuglinge	

*Spurenelemente werden separat verabreicht[46]

**Spurenelemente können nach Bedarf zugemischt werden

+enthält die Aminosäuren Arginin und Glutamin

++enthält nur Oliven- und Sojabohnenöl, kein Fischöl[50]

3.10 Ziel der Untersuchung

Die Herstellung einer PN durch die Spitalapotheke bringt die in den vorangehenden Kapiteln dargelegten Risiken mit sich. Die aseptische Herstellung ohne erweiterte Analytik, der Prozess des Compoundings sowie das anschliessende Zuspritzen von weiteren Nährstoffen durch die Pflege auf den Stationen können zu Fehlern bezüglich der korrekten Zusammensetzung und zu Instabilitäten, Inkompatibilitäten oder zu einer Infektion führen. Diese Risiken können mit dem Einsatz einer zugelassenen PN vermindert werden (vgl. Kapitel 3.7.13.5).

Mittels einer retrospektiven Beobachtungsstudie soll am Universitäts-Kinderspital Zürich untersucht werden, ob die bisher individuell getätigten PN-Verordnungen bei Kindern bis 2 Jahren auch mit einem in der Schweiz zugelassenen Standardprodukt namentlich Numeta® Neo oder Numeta® Ped G16%E hätten durchgeführt werden können.

Die klinische Erfahrung am Universitäts-Kinderspital Zürich zeigte, dass die maximal mögliche Flüssigkeitszufuhr der limitierende Faktor darstellt, um eine optimale parenterale Ernährung gewährleisten zu können. Wird die maximal mögliche Flüssigkeitszufuhr erreicht, sind damit aufgrund der Zusammensetzung der eingesetzten PN auch die Zufuhr der Gesamtenergie und die Zufuhr der restlichen Nährstoffe limitiert. In diesen Fällen war die Makronähstoffversorgung oft zu tief, um eine optimale Ernährung sicherstellen zu können. Deshalb ist das Ziel der vorliegenden Studie festzustellen, ob mit dem zugelassenen Produkt bei gleichbleibendem PN-Gesamtvolumen (in mL/kg/d) eine bessere oder vergleichbare Zufuhr der einzelnen Makronährstoffe sowie ähnliche Elektrolytmengen resultieren würden.

Ebenfalls soll der Frage nachgegangen werden, ob die bisherigen individuellen Nährstoffverordnungen bei bestimmten Patientensubgruppen, insbesondere bei schwerkranken Patienten oder bei Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen zukünftig auch mit dem zugelassenen Produkt durchgeführt werden könnten und ob die Makronährstoffzufuhr bei gleichbleibender Elektrolytversorgung verbessert werden könnte.

Ein weiteres Ziel ist es, eine mögliche Korrelation zwischen der Ersetzbarkeit der Nährstoffverordnungen und der Schwere der Erkrankung, welche anhand des PIM 2-Codes[c] beurteilt wird, der Frühgeburtlichkeit oder dem chronologischen Alter festzustellen. Am Ende sollten jene Patientengruppen identifiziert werden, welche keine zugelassene PN erhalten können und weiterhin auf die bisher eingesetzten PN-Lösungen angewiesen sind.

Aufgrund dieser Untersuchungen soll am Ende für den klinischen Alltag eine Entscheidungshilfe erstellt werden, mit welcher ermittelt werden kann, wann welches Produkt zum Einsatz kommen soll.

[c]Paediatric Index of Mortality ist ein Model, welches das Mortalitätsrisiko von Kindern anhand der Schwere der Krankheit bei Eintritt auf eine pädiatrische Intensivstation aufzeigt. Am Universitäts-Kinderspital Zürich wird die 2. Version verwendet.[60]

4. Methoden

Die vorliegende Studie entspricht den Schweizerischen Gesetzen und Richtlinien. Sie wurde von der Kantonalen Ethikkommission (KEK) Zürich (BASEC-Nr. 2021-00294) und vom Forschungszentrum für das Kind (FZK) des Universitäts-Kinderspitals Zürich (FZK-Nummer 2021-INV-011) genehmigt.

4.1 Kohorte

Für die retrospektive Beurteilung verschiedener PN-Verordnungen wurden alle Kinder ab Geburt (inkl. Frühgeborene und Neugeborene) bis zum zweiten Lebensjahr, welche in den Jahren 2018 oder 2019 am Universitäts-Kinderspital Zürich hospitalisiert waren, eine PN erhielten und deren Eltern einen General Consent (GC) unterschrieben hatten, eingeschlossen. Die Kinder waren entweder auf einer chirurgischen oder medizinischen Normalstation, der Neonatologie oder auf einer der beiden Intensivstationen des Universitäts-Kinderspitals Zürich hospitalisiert (vgl. Tabelle 8). Patienten ohne GC, Kinder, die älter als zwei Jahre alt waren oder Kinder, die keine PN erhielten, waren nicht Teil der Untersuchung. Ebenso wurden Kinder mit Heim-parenteraler, individueller PN-Ernährung, die für eine gewisse Zeit hospitalisiert waren, nicht in die Analyse eingeschlossen.

Nachträglich ausgeschlossen wurden zwei Patienten – einmal aufgrund des Einsatzes einer Mischung von PN1 5% mit PN1 10% bei Hyperglykämie und einmal aufgrund einer PN3 bei einem Körpergewicht über 10 kg.

Tabelle 8: Art und Fachrichtung der Stationen, auf welchen die in die Studie eingeschlossenen Kinder hospitalisiert waren.

Normalstationen	
Chir D	Chirurgische Station (insb. Nephrologie)
Chir E	Chirurgische Station (insb. Plastische Chirurgie)
Chir F	Chirurgische Allgemeinstation
CMS	medizinisch-chirurgische Säuglingsstation
PSA	Station für Herz-Kreislauferkrankungen
PSB	Onkologie
PSU	Allgemeine Medizin
SZT	Stammzelltransplantation
Neonatologie	
Neo	Neonatologie
Intensivstationen	
IPS A1 und IPS A2	Allgemeine medizinisch-chirurgische Intensivstation
IPS B	Intensivstation für Herz-Kreislauferkrankungen

4.2 Ermitteln der Verordnungsdaten

Alle Patientenfälle mit GC, bei welchen in den Jahren 2018 und 2019 eine PN verordnet war, wurden aus dem jeweiligen Klinikinformationssystem (KIS) entnommen. Für die Normalstationen und die Neonatologie wurden die notwendigen Daten aus CGM Clinical (CompuGroup Medical Schweiz AG, Schweiz), für die Intensivstationen aus Metavision PDMS (iMDsoft®, Deutschland) gezogen.

Die Patientencharakteristika (vgl. Tabelle 9) und die detaillierten Daten zur parenteralen und enteralen Ernährung (vgl. Tabelle 10) wurden ebenfalls für alle Patienten aus dem entsprechenden KIS erhoben.
Die PN-Verordnungen der Normalstationen und der Neonatologie waren entweder auf eingescannten, handschriftlichen Verordnungsblättern oder auf zwei Normalstationen (CMS und Chir F) mit Hilfe eines elektronischen Verordnungstools (PN-Tool[d]) abrufbar.
Die Verordnungen der Intensivstationen waren in Form von mehreren Teilverordnungen über 24 h im KIS (PDMS) einsehbar und wurden tageweise summiert, um die täglich verordnete PN-Menge zu erhalten.

Die täglichen PN-Verordnungen (in Millilitern verordnete Nährlösungen, inkl. aller zugespritzten bzw. parallel verabreichten Ernährungskomponenten) wurden anschliessend für alle Stationen (inkl. Neo und Intensivstationen) mit Hilfe des PN-Tools pro Tag und pro Patient analysiert und die Nährstoffgaben gewichtsadaptiert ermittelt.

Wurde von einer PN-Lösung auf eine andere gewechselt, fand ein Stationswechsel statt oder handelte es sich um wiederkehrende Patienten, wurde jeweils eine neue Verordnung aufgenommen und analysiert.

Die Qualität der PN-Verordnung per se wurde in der Annahme, dass die vorliegende klinische Situation durch den behandelnden Arzt korrekt beurteilt wurde und die Verordnung entweder nach Guidelines, klinikinternen Richtlinien oder nach den Bedürfnissen des Patienten erstellt wurde, nicht analysiert und beurteilt.

Tabelle 9: Daten zu den Patientencharakteristika, welche aus dem KIS erhobenen wurden

Patientencharakteristika	Wert	Definition
Station		IPS: Intensivstationen; Neo: Neonatologie; Normalstationen
Geburtsdatum	Datum	
Alter bei Start-PN	chron. Alter	Chronologisches Alter am ersten Tag der PN-Verordnung
Gestationsalter bei Geburt	SSW	Schwangerschaftswoche
PIM 2-Code	Zahl	Paediatric Index of Mortality 2 (wurde nur auf der Neonatologie und den Intensivstationen berechnet. Es gibt keine entsprechenden Werte für Aufenthalte auf Normalstationen.)
Geschlecht	w/m	w: 1, m: 0
Frühgeburt	ja/nein	ja: SSW < 37 0/0, nein: SSW ≥ 37 0/0
Diagnosen	Freitext	

[d]Elektronische Verordnungsplattform des Universitäts-Kinderspitals Zürich im KIS für PN-Lösungen, welche die Verordnung der Nährlösungen in Millilitern direkt in die gewichtsadaptierte Nährstoffmenge (g/kg/d oder mmol/kg/d) umrechnet.

Tabelle 10: Daten zur parenteralen und enteralen Ernährung, welche aus dem KIS erhoben wurden

Nährstoffzufuhr	Wert	Definition
Start- und Enddatum stabile PN-Gabe	Datum	Stabile Phase nach Beurteilung durch die Prüfperson
Anzahl Tage der PN-Gabe	Zahl	Nur ausdosierte Tage ohne Ein- und Ausschleichphase
PN-Gesamtvolumen	mL/kg/d	Entspricht dem Volumen der verabreichten PN-Lösung inkl. der zugespritzten oder parallel verabreichten Ernährungskomponenten. Gewichtsadaptierte Berechnung mit PN-Tool
Glucose	g/kg/d	Gewichtsadaptierte Berechnung mit PN-Tool
Aminosäuren	g/kg/d	Gewichtsadaptierte Berechnung mit PN-Tool
Fett	g/kg/d	Gewichtsadaptierte Berechnung mit PN-Tool
Energiezufuhr	kcal/kg/d	Gewichtsadaptierte Berechnung mit PN-Tool
Elektrolyte: Natrium, Kalium, Chlorid, Calcium, Phosphat, Magnesium	mmol/kg/d	Gewichtsadaptierte Berechnung mit PN-Tool
Vitamine, Spurenelemente nach spitalinternen Richtlinien erhalten	ja/nein	ja: 1, nein:0
Gabe von Glucose als Trägerlösung in weiteren Infusionen	ja/nein	ja: 1, nein:0
Gabe von zusätzlichen Elektrolyten intravenös (MgSulfat, KCl, KPh, CaGluconat und verschiedener Ringer-Lösungen)	ja/nein	ja: 1, nein:0
Zusätzliche enterale Ernährung	ja/nein	ja: 1, nein:0

4.3 Datenauswertung

Alle PN-Verordnungen wurden anschliessend plausibilisiert. Es wurden nur Verordnungen eingeschlossen, die entweder alle drei Makronährstoffe (Glucose, Aminosäuren und Fette) oder nur Glucose und Aminosäuren enthielten. Verordnungen, bei denen einzig eine Fettphase (SMOFlipid®) und keine Glucose-Aminosäure-Lösung appliziert wurde, wurden nicht ausgewertet.

Die täglichen Verordnungen während der ausgebauten, stabilen Phase – ohne Ein- und Ausschleichen der PN – wurden auf allen Stationen erhoben. Um die Komplexität der täglich individuell verordneten PN-Lösung zu reduzieren, wurde über alle Tage der stabilen Phase der Mittelwert über die täglichen Verordnungen berechnet. Wurde während einer gewissen Zeit eine PN stabil verordnet, aber nicht mit der maximal möglichen Menge, weil zusätzlich grosszügig enteral ernährt oder die täglich maximal mögliche Flüssigkeitszufuhr erreicht wurde, wurde die Verordnung trotzdem eingeschlossen.

Damit die Ersetzbarkeit bei schwerkranken Patienten über die ganze Zeit der PN-Verabreichung beurteilt werden konnte, wurde diese risikobasiert aufgrund der Schwere der Erkrankungen einzig auf den Intensivstationen auch in der Aufbauphase zusätzlich einzeln und für jeden Tag der Aufbauphase analysiert.

Anhand des täglich verordneten PN-Gesamtvolumens (in mL/kg/d) wurde beurteilt, ob die einzelnen Nährstoffe mit Numeta® in vergleichbarer Menge hätten verabreicht werden können. Die gemäss Fachinformation max. zulässige Menge Numeta® durfte dabei nicht überschritten werden.

Die Ersetzbarkeit der PN1 10% resp. 15% wurde mit Numeta® Neo, diejenige von PN2 sowie PN2 EF mit Numeta® Ped G16%E geprüft. Die Akzeptanzkriterien innerhalb welchen Bereichs die täglichen Nährstoffgaben mit demselben PN-Gesamtvolumen [mL/kg/d] als klinisch ersetzbar beurteilt wurden, sind in Tabelle 11 aufgeführt. Sie wurden interdisziplinär in Zusammenarbeit mit einer Intensivmedizinerin, einer Ernährungsberaterin und zwei Pharmazeutinnen festgelegt.

Tabelle 11: Mit Numeta® als ersetzbar beurteilte Substitutionsbereiche der Makronährstoffe und Elektrolyte

Nährstoff	Wert	Akzeptanzbereich
Makronährstoffe		
Glucose	g/kg/d	Menge mit Numeta® ≙ ± 10% der ursprünglichen Verordnung oder eine zusätzliche Gabe des Nährstoffs ist möglich, um dieselbe Menge zu erreichen wie sie ursprünglich verordnet wurde.
Aminosäuren	g/kg/d	
Lipide	g/kg/d	
Energiezufuhr	kcal/kg/d	
Elektrolyte		
Natrium	mmol/kg/d	Menge liegt im Bereich zwischen -0.5 mmol/kg und +0.5 mmol/kg der ursprünglichen Verordnung oder Zuspritzen des Elektrolyts resp. parallele Gabe ist möglich.
Kalium	mmol/kg/d	
Chlorid	mmol/kg/d	
Calcium	mmol/kg/d	Menge liegt im Bereich zwischen -0.25 mmol/kg und +0.25 mmol/kg der ursprünglichen Verordnung oder Zuspritzen des Elektrolyts resp. parallele Gabe ist möglich.
Phosphat	mmol/kg/d	
Magnesium	mmol/kg/d	Menge liegt im Bereich zwischen -0.1 mmol/kg und +0.1 mmol/kg der ursprünglichen Verordnung oder Zuspritzen des Elektrolyts resp. parallele Gabe ist möglich.

→ Falls keine Lipidverordnung vorhanden war, wurden die Verordnungen der anderen Nährstoffe mit dem Inhalt eines Zweikammerbeutels von Numeta® verglichen.

4.4 Analyse und Statistik

Die Analyse der demographischen Daten der Verordnungen wurden mit Excel Microsoft Office 2013 (Microsoft, Redmond, USA) durchgeführt. Stetige Grössen wurden als Median summiert, kategoriale Daten wurden in Anzahl und Proportionen (%) ausgedrückt.

Die statistischen Auswertungen wurden mit GraphPad Prism Version 8.0.0 durchgeführt.
Für die binäre logistische Regression wurde die Version 9.3.0 verwendet (GraphPad Software Inc., San Diego, USA). Da keine Normalverteilung erwartet werden konnte, wurde die statistische Analyse der stetigen Daten

entweder mit einem Mann-Whitney *U* Test (bei zwei Gruppen) oder mit einem Kruskal-Wallis Test (bei mehr als zwei Gruppen) berechnet.

Wurden kategorisierbare Grössen analysiert, wurde ein zweiseitiger exakter Test nach Fischer bei zwei Gruppen und ein zweiseitiger Chi-Quadrat Test bei mehr als zwei verschiedenen Gruppen durchgeführt. Das Signifikanzniveau lag bei $p \leq 0.05$ und die Odds Ratio der logistischen Regression wurde mit einem 95% Konfidenzintervall berechnet. Zur Überprüfung wie gut das berechnete Modell mit dem Standardmodell übereinstimmt, wurde die Devianz berechnet.

4.5 Flussdiagramm für die klinische Entscheidungsfindung

Das Flussdiagramm, welches als klinische Entscheidungshilfe bei der Wahl der verschiedenen PN-Lösungen verwendet werden soll, wurde basierend auf den vorliegenden Studienresultaten interdisziplinär diskutiert und erstellt.

5. Resultate

5.1 Population und Studiendesign

In den Jahren 2018 und 2019 erhielten am Universitäts-Kinderspital Zürich 159 Patienten mit GC, die jünger als zwei Jahre waren, eine parenterale Ernährung. Die entsprechenden individuellen Nährstoffverordnungen wurden retrospektiv untersucht. (vgl. Studienablauf in Abbildung 2)

25 Patienten wurden aus der Analyse ausgeschlossen, weil sie entweder nur SMOFlipid® erhielten (n=24) oder keine klinischen Verordnungsdaten auffindbar waren (n=1).
134 Patienten erhielten eine parenterale Ernährung in Form eines Zweikammerbeutels. Diese Verordnungen wurden weiter analysiert. Nachträglich ausgeschlossen wurde eine Mischverordnung von PN1 5% mit PN1 10% und ein Patient mit PN3, weil mit diesen beiden PN-Verordnungen keine statistische Auswertung durchgeführt werden konnte (zu geringe Anzahl) (vgl. Abbildung 2).

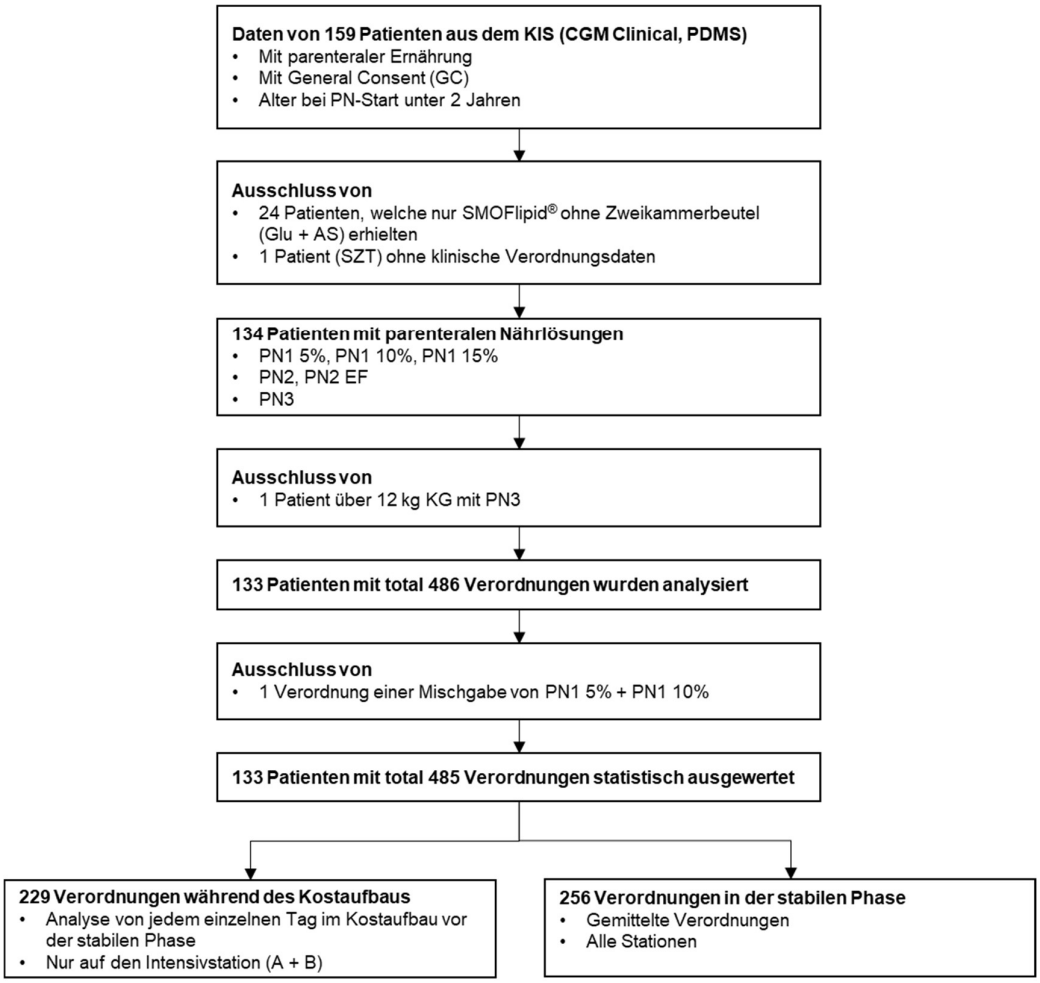


Abbildung 2: Studienablauf mit den aus den beiden Klinikinformationssystemen (KIS) CGM Clinical und PDMS gezogenen Patientendaten.

Im untersuchten Zeitraum wurden total 485 verschiedene Verordnungen erfasst. 256 gemittelte Verordnungen aller Stationen fielen in die ausgebaute, stabile Phase und 229 Tagesverordnungen der Intensivstationen betrafen den Kostaufbau. Tabelle 12 zeigt die demographischen Charakteristika der 134 eingeschlossenen Patienten, welche bei der ersten PN-Verordnung erfasst wurden.

Hauptindikation für eine PN-Gabe waren Atresien des Gastrointestinaltraktes. 22% aller PN-Verordnungen der Intensivstationen und 32% der Neonatologie wurden aufgrund einer Atresie erlassen. Die Indikation *Atresie* umfasste dabei Analatresien (3%), Duodenalatresien (2%), Ileumatresie (1%), Jejunalatresie (1%), Kolonatresie (1%) und Ösophagusatresien (10%).
Zweithäufigste Indikation für eine PN-Verordnung war eine nekrotisierende Enterokolitis (NEK). 19% aller PN-Verordnungen auf den Intensivstationen, 16% auf der Neonatologie sowie 8% auf den Normalstationen wurden aufgrund einer NEK erlassen.
Ein Kurzdarmsyndrom war die häufigste Indikation (19%) einer PN-Gabe auf den Normalstationen (vgl. Anhang 10.2.1, Supplementtabelle S1).

Bei 63 Patienten (47%) bestand eine kardiale Nebendiagnose. Kardiale Nebendiagnosen waren unter anderem Aortenisthmusstenose, ASD, AV-Block, Double Outlet Right Ventricle, Fallotsche Tetralogie, Herztransplantation, hypoplastischer Aortenbogen, PDA, Persistierendes Foramen ovale, Trikuspidalatresie, Truncus arteriosus communis, VSD.
46 Patienten (34%) besassen weitere Diagnosen, welche nicht den GI-Trakt betrafen oder kardialer Natur waren.
Sonstige Diagnosen umfassten Infekte, immunologische Erkrankungen, Niereninsuffizienz, Asphyxie und hypoxische Enzephalopathien.

Tabelle 12: demographische Patientencharakteristika aller analysierten Patienten (n=134) und ihre zugrunde liegenden Diagnosen bei der ersten, erfassten PN-Gabe

Anzahl Patienten	n=134
GA bei Geburt [SSW]	23 6/7 – 41 5/7
Median [SSW]	37 5/7
Keine Angaben [n]	4 (3%)
Frühgeburt [n]	46 (34%)
Geschlecht [n]	
männlich	84 (63%)
weiblich	50 (37%)
Chronologisches Alter bei 1. PN-Verordnung [d]	0-658
Median [d]	8
Indikation für 1. PN-Verordnung [n]	
GI-Atresien*	24 (18%)
nekrotisierende Enterokolitis (NEK)	23 (17%)
GI-Stenosen oder Passagestörungen	14 (10%)
ungenüg. enterale Ernährung, Malabsorption, Gedeihstörung	14 (10%)
ischämische Colitis	12 (9%)
intestinale Perforation	8 (6%)
Hiatushernie	7 (5%)
Gastroschisis / Omphalozele	5 (4%)
Chylothorax	4 (3%)
Volvolus	4 (3%)
Ileus	3 (2%)
langsamer Kostaufbau	3 (2%)
Asphyxie	2 (1%)
Diarrhoe	2 (1%)
ECMO-Anlage	2 (1%)
Nahrungsunverträglichkeit	2 (1%)
gastrale Blutung	1 (1%)
Gastroenteritis	1 (1%)
Kurzdarmsyndrom	1 (1%)
Mukositis	1 (1%)
St. N. Reanimation	1 (1%)
Nebendiagnosen [n]	
Kardiale Nebendiagnosen	63 (47%)
Sonstige	46 (34%)

Die demographischen Daten der 256 Verordnungen entsprechend der stationären Zuteilung *Intensivstationen*, *Neonatologie* oder *Normalstationen* während der stabilen Phase sind in Tabelle 13 dargestellt.
Die drei Gruppen zeigen keine signifikanten Unterschiede bzgl. Gestationsalter bei Geburt oder der Verteilung an Frühgeburten. Signifikant unterschiedlich ist hingegeben das Alter, in dem die PN gestartet wird. Auf der

Intensivstation waren die Patienten mit einem Medianalter von 18 Tagen (1-659 Tage) und auf der Neonatologie von 10 Tagen (2-116 Tage) deutlich jünger als auf den Normalstationen, wo sie median 125 Tage (22-601 Tage) alt waren.
Dasselbe Bild zeigt sich beim PN-Start bzgl. Gewicht, welches auf den Normalstationen mit 5.48 kg signifikant höher liegt als auf den Intensivstationen (3.00 kg) und der Neonatologie (2.78 kg). Die Bandbreite des Körpergewichts ist auf den Intensivstationen grösser - von sehr leichten Frühgeburten mit min. 0.66 kg bis zu grösseren Kindern mit einem Körpergewicht von max. 12 kg.
Auf allen Stationen waren vergleichsweise mehr männliche als weibliche Kinder hospitalisiert.

Signifikant unterschiedlich zeigt sich der PIM 2-Code auf den drei Stationen, auf welchen dieser erhoben wird. Auf den Intensivstationen, wo deutlich kränkere Kinder hospitalisiert waren, beträgt der Median des PIM 2-Codes 6.04 und ist damit deutlich höher als auf der Neonatologie mit 1.46.
Die Verteilung des PIM 2-Codes auf den Intensivstationen und der Neonatologie ist dem Anhang 10.2.2 zu entnehmen. (vgl. Supplementabbildung S1).

Die Häufigkeit einer kardialen Nebendiagnose ist auf den Intensivstationen zudem mit 59% signifikant höher verglichen mit 34% auf der Neonatologie und 35% auf den Normalstationen.

Tabelle 13: demographische Daten der analysierten PN-Verordnungen (n=256) in der stabilen Phase von zwei Intensivstationen, der Neonatologie und verschiedenen Normalstationen.

	Intensivstationen	**Neonatologie**	**Normalstationen**	***p*-Wert**
Anzahl PN-Verordnungen	n=125	n=94	n=37	
GA bei Geburt [SSW]	23 6/7 – 41 5/7	24 5/7 – 41 5/7	23 6/7 – 41 0/7	0.1665*
Median [SSW]	37 3/7	37 1/7	36 3/7	
Keine Angaben [n]	0 (0%)	0 (0%)	4 (11%)	
Frühgeburt [n]	41 (33%)	42 (45%)	17 (46%)	0.1325‡
Alter bei Start-PN-Gabe [d]	1 – 659	2 – 116	22 - 601	**<0.0001***
Median [d]	18	10	125	
Gewicht bei Start-PN [kg]	0.66 – 12.00	1.50 – 4.60	2.71 – 9.8	**<0.0001***
Median [kg]	3.00	2.78	5.48	
Geschlecht [n]				0.5036‡
männlich	86 (69%)	58 (62%)	23 (62%)	
weiblich	39 (31%)	36 (38%)	14 (38%)	
PIM 2-Code	0.13 – 97.71	0.11 – 13.39		**<0.0001‡‡**
Median	6.04	1.46		
k.A.	1	1	37	
Nebendiagnosen [n]				
Kardiale Nebendiagnosen	74 (59%)	32 (34%)	13 (35%)	**0.0004‡**
Sonstige	52 (42%)	23 (24%)	11 (30%)	**0.0254‡**

*Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Kruskal-Wallis Test durchgeführt.
‡Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.
‡‡Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Mann-Whitney U Test durchgeführt.

5.2 Verordnungen

Wie in den Jahren 2018 und 2019 bei Kindern bis zwei Jahren PN während der stabilen Phase der parenteralen Ernährung am Universitäts-Kinderspital Zürich verordnet wurde, wird in Tabelle 14 aufgezeigt.
Die am häufigsten verordnete PN-Lösung über alle Stationen betrachtet war PN2 mit total 196 Verordnungen. Auf den Intensivstationen wurde in 72% aller PN-Verordnungen PN2 verschrieben, in 76% auf der Neonatologie und in 95% auf den Normalstationen.

Die am zweithäufigsten eingesetzte PN-Lösung war PN1 15%. Sie wurde nur auf den Intensivstationen (15%) und der Neonatologie (20%) verwendet, nicht aber auf den Normalstationen.

PN1 10% wurde nur zu 7% auf den Intensivstationen und zu 2% auf der Neonatologie und nicht auf den Normalstationen gebraucht. Die elektrolytfreie PN2 EF wurde nur in 4% der Verordnungen auf den Intensivstationen und zu 2% auf der Neonatologie, dafür zu 5% auf den Normalstationen eingesetzt.

Mischgaben von PN1 5% und PN1 10% sowie der Einsatz einer PN3 bei Kindern unter zwei Jahren waren Einzelfälle (vgl. Abbildung 3) und wurden aus den Auswertungen bzgl. Ersetzbarkeit ausgeschlossen.

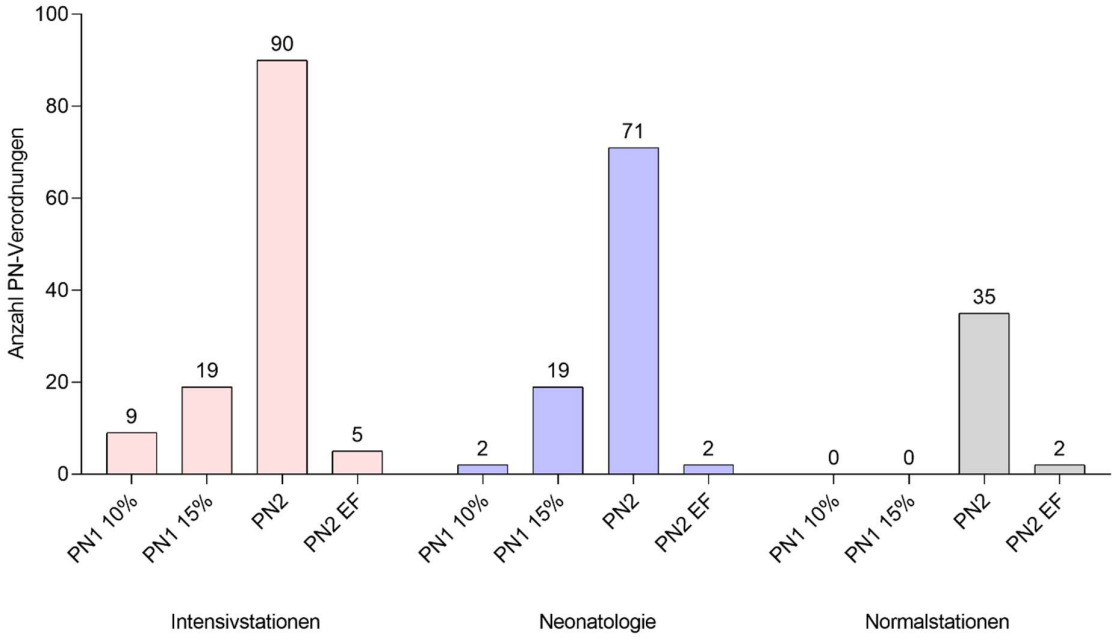


Abbildung 3: Art und Anzahl der verschiedenen PN-Verordnungen in der stabilen Phase der parenteralen Ernährung der Jahre 2018 und 2019 auf den Intensivstationen, der Neonatologie und den Normalstationen (n=256, PN1 10% (n=11); PN1 15% (n=38); PN2 (n=196) und PN2 EF (n=9); Mischgaben von PN1 5% mit PN1 10% sowie PN3 Gaben sind nicht aufgeführt).

Die stabile Phase der parenteralen Ernährung ohne Ein- und Ausschleichzeit beträgt über alle Station betrachtet 1 bis 82 Tage.

Auf den Intensivstationen wurde signifikant häufiger eine zusätzliche Glucose-Infusion als Trägerlösung für parallel applizierte Arzneimittel eingesetzt. Dort enthielten 92% aller Verordnungen neben einer PN-Lösung auch eine Glucose-Applikation. Auf der Neonatologie waren dies nur 78% und auf den Normalstationen 68%. Zudem wurden auf den Intensivstationen vermehrt zusätzliche Elektrolyte substituiert. 30% aller Verordnungen enthielten mindestens eine zusätzliche Magnesium-Infusion. Bei 6% wurden zusätzlich Kaliumphosphat oder Calciumgluconat parallel verabreicht. Auch wurden bei 49% aller untersuchten Verordnungen verschiedene Ringer-Lösungen eingesetzt. Auf der Neonatologie erhielten dagegen nur 5% und auf den Normalstationen nur 14% eine Ringer-Lösung.

Um die enterale Ernährung langsam aufzubauen oder wieder einzuführen, erhalten die Patienten während längerer Zeit oder gegen Ende der parenteralen Ernährung parallel (wieder) eine enterale Ernährung. Auf den Intensivstationen war dies bei 60% der Fall, auf der Neonatologie in 68% und auf den Normalstationen in 89%. (vgl. Tabelle 14)

Tabelle 14: Analyse der PN-Verordnungen (n=256) auf den Intensivstationen, der Neonatologie und den Normalstationen während der stabilen Phase der parenteralen Ernährung

	Intensivstationen	**Neonatologie**	**Normalstationen**	***p*-Wert**
Anzahl verschiedener Verordnungen	n=125	n=94	n=37	
Parenterale Ernährung [n]				**0.0187‡**
PN1 5% + PN1 10%**	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	
PN1 10%	9 (7%)	2 (2%)	0 (0%)	
PN1 15%	19 (15%)	19 (20%)	0 (0%)	
PN2	90 (72%)	71 (76%)	35 (95 %)	
PN2 EF	5 (4%)	2 (2%)	2 (5%)	
PN3**	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Anzahl PN-Tage [d]	1 – 51	1 - 74	1 - 82	**0.0042***
Median [d]	3	5	7	
Zusätzliche Glucose-Infusion [n]	115 (92%)	73 (78%)	25 (68%)	**0.0004‡**
Gabe versch. Ringerlösungen [n]	61 (49%)	5 (5%)	5 (14%)	**<0.0001‡**
Zusätzl. enterale Ernährung [n]	75 (60%)	64 (68%)	33 (89%)	**0.0039‡**

*Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Kruskal-Wallis Test durchgeführt.

**PN1 5% + PN1 10% und PN3 wurden für die statistische Auswertung nicht verwendet, weil aufgrund der geringen Anzahl keine statistische Auswertung möglich war.

‡Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

5.3 Bisherige Praxis der Individualisierung der PN mit Lipiden und Elektrolyten

Alle eingesetzten PN-Beutel sind Zweikammersysteme ohne Lipidphase, ohne Natrium und Kalium (Kalium ist nur in der PN2 in kleiner Menge enthalten; vgl. Einleitung Kapitel 3.9). Bei einer vollständig parenteralen Ernährung müssen die fehlenden Nährstoffe deshalb entweder über eine parallele Infusion oder durch Zuspritzen in den PN-Beutel zugeführt werden. Die Lipide werden in Form einer SMOFlipid®-Infusion appliziert.
In der stabilen Phase wird die Lipidzufuhr bei 100% aller PN1 10%, 97% aller PN1 15% und 95% aller PN2-Verordnungen durchgeführt. Wird eine PN2 EF eingesetzt, werden bei 89% der Verordnungen Lipide gegeben. Es gibt jedoch keine signifikanten Unterschiede bei den Lipidgaben zwischen den verschiedenen PN-Gruppen (vgl. Tabelle 15, Abbildung 4).

PN1 und PN2-Beutel enthalten kein Natrium und kein oder sehr wenig Kalium (einzig PN2 enthält Kalium). Natrium wurde deshalb dem Beutel in über 80%, Kalium in über 70% der Verordnungen in Form von NaCl (4.28 mmol/mL) oder NaAc (1 mmol/mL) resp. KCl (2 mmol/mL) zugespritzt oder mittels einer Perfusorspritze parallel mit der PN verdünnt verabreicht. Wurde eine elektrolytfreie PN2 eingesetzt, wurden bei 67% aller Verordnungen Natrium und bei 89% Kalium trotzdem zugeführt. Die Natrium- und Kalium-Zuspritzungen waren bei Verordnungen der PN1 10% mit 82% resp. 73% vergleichsweise geringer als die Natrium- und Kaliumzuspritzungen zur PN1 15% (92% resp. 95%). Diese Beobachtung ist statistisch jedoch nicht signifikant.

Es zeigt sich auch kein signifikanter Unterschied der Elektrolytzuspritzungen zwischen den untersuchten PN-Lösungen. Auch das Zuspritzen der verschiedenen Elektrolyte zur elektrolytfreien PN2 EF ist nicht signifikant unterschiedlich zu den Zuspritzungen der PN1 10%, PN1 15% und PN2, welche bereits Elektrolyte enthalten (vgl. Tabelle 15, Abbildung 4).
Obwohl alle PN-Beutel mit Ausnahme der PN2 EF Magnesium und Calcium enthalten, wurden sie in gewissen Fällen zusätzlich als separate Infusionen in Form von Magnesiumsulfat (0.406 mmol/mL) oder als Calciumgluconat (0.156 mmol/mL) appliziert. Magnesium wurde bei 18% der PN1 15%- und bei 16% der PN2-Verordnungen gegeben, Calcium in 5% resp. 3%. Dabei waren die Calcium-Gaben jedoch ausschliesslich auf den Intensivstationen zu beobachten und waren nicht Teil der Ernährungstherapie. Wurde auf den Intensivstationen oder der Neonatologie PN1 10% eingesetzt, wurden Magnesium und Calcium nie zusätzlich verabreicht (vgl. Tabelle 15, Abbildung 4).

Tabelle 15: Zusätzliche Gaben von Lipiden (SMOFlipid®) und Elektrolyten in der stabilen Phase auf allen Stationen

	PN1 10%	**PN1 15%**	**PN2**	**PN2 EF**	***p*-Wert**[‡]
Anzahl verschiedener Verordnungen	**n=11**	**n=38**	**n=196**	**n=9**	
Lipide (Smoflipid®) [n]	11 (100%)	37 (97%)	187 (95%)	8 (89%)	0.6163
Elektrolyte [n]					
Natrium	9 (82%)	35 (92%)	168 (86%)	6 (67%)	0.2514
Kalium	8 (73%)	36 (95%)	170 (87%)	8 (89%)	0.4784
Magnesium	0 (0%)	7 (18%)	32 (16%)	2 (22%)	0.4728
Calcium	0 (0%)	2 (5%)	5 (3%)	0 (0%)	0.6848

[‡]Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

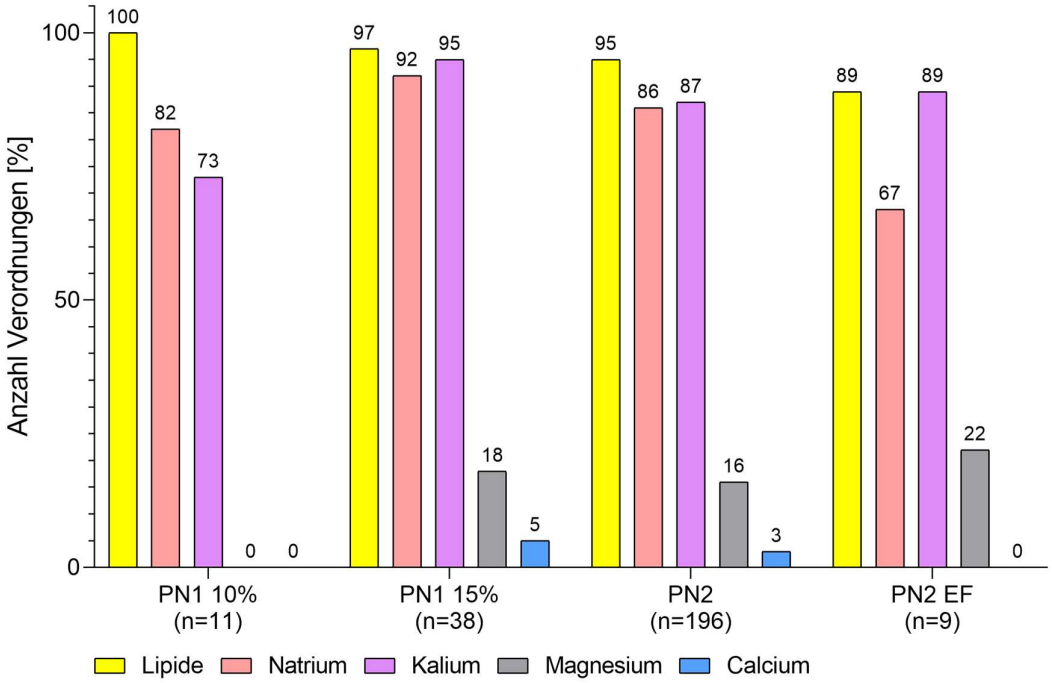


Abbildung 4: Prozentualer Anteil an PN-Verordnungen, bei welchen zusätzlich Lipide und Elektrolyte substituiert wurden (durch Zuspritzen und/oder parallele Gaben).

5.4 Vergleich der Nährstoffzufuhr in der stabilen Phase

Um die Nährstoffzufuhr der PN-Lösungen mit derjenigen von Numeta® Neo und Numeta® Ped G16%E zu vergleichen, wurden die mit dem PN-Gesamtvolumen [mL/kg/d] verabreichten Nährstoffe pro kg KG mit der theoretischen Zufuhr beim Einsatz von Numeta® in Relation gesetzt.

Würde mit Numeta® Neo dasselbe PN-Gesamtvolumen gegeben, wie mit der tatsächlich verabreichten PN1 10%-Lösung zugeführt wurde, dann wären die Glucose- sowie die Aminosäuren-Mengen in Numeta® Neo in allen Fällen gleich oder höher wie mit den bisherigen PN1 10%-Gaben. Auch die Energiezufuhr wäre in 91% aller Gaben mit Numeta® Neo höher.
Dieselbe oder eine höhere Elektrolytzufuhr mit Numeta® Neo wäre insbesondere bzgl. der Kaliumgaben zu beobachten (82%). In 45% der PN1 10%-Verordnungen liegen die Natrium-, Calcium- und Phosphat-Mengen gleich oder höher, wenn dieselbe Menge Numeta® Neo verabreicht würde. Bei Chlorid ist die Zufuhr in 55%, bei Magnesium in 36% gleich oder höher.

Dasselbe Bild zeigt sich bei den PN1 15%- und den PN2-Verordnungen. Mit Numeta® Neo resp. Numeta® Ped G16%E würden dieselben Mengen oder mehr Makronährstoffe zugeführt. Auch Natrium und Kalium würden in mehr als der Hälfte der Fälle in gleicher oder grösserer Menge appliziert. Im Gegensatz zu Chlorid, wo mit

Numeta® bei 63% resp. 86% der Verordnungen weniger verabreicht würde. Auch Calcium und Phosphat würden mit Numeta® Neo in tieferen Mengen zugeführt, Magnesium insbesondere bei PN1 15%-Gaben. Bei PN2-Gaben wäre die Magnesiummenge, welche mit Numeta® Ped G16%E zugeführt würde, hingegen höher (Tabelle 16).

Tabelle 16: Anzahl Verordnungen PN1 (10% und 15%), PN2 und PN2 EF während der stabilen Phase, bei welchen mit Numeta® dieselbe oder eine höhere Nährstoffzufuhr (Makronährstoffe und Elektrolyte) resultieren würde

	PN1 10%	**PN1 15%**	**PN2**	**PN2 EF**
Anzahl verschiedener Verordnungen	n=11	n=38	n=196	n=9
Makronährstoffe [n]				
Glucose	11 (100%)	24 (63%)	148 (76%)	6 (67%)
Aminosäuren	11 (100%)	38 (100%)	165 (84%)	8 (89%)
Lipide	8 (73%)	33 (87%)	136 (69%)	6 (67%)
Energie	10 (91%)	29 (76%)	148 (76%)	7 (78%)
Elektrolyte [n]				
Natrium	5 (45%)	21 (55%)	126 (64%)	8 (89%)
Kalium	9 (82%)	25 (66%)	103 (53 %)	6 (67%)
Chlorid	6 (55%)	14 (37%)	27 (14%)	6 (67%)
Calcium	5 (45%)	11 (29%)	3 (2%)	9 (100%)
Phosphat	5 (45%)	11 (29%)	5 (3%)	9 (100%)
Magnesium	4 (36%)	5 (13%)	175 (89%)	9 (100%)

5.5 Ersetzbarkeit der PN-Lösungen während der stabilen Phase

Um die Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der bisher verwendeten PN-Lösungen festzulegen, wurde pro Nährstoff ein Substitutionsbereich definiert, innerhalb dessen die mit Numeta® theoretisch applizierte Nährstoffmengen im Vergleich zu den tatsächlichen PN-Verordnungen liegen müssen (vgl. Methoden Kapitel 4.3, Tabelle 11).
War die mit der herkömmlichen PN verschriebene Nährstoffmenge grösser als die Menge, welche mit demselben Numeta®-Volumen verabreicht wird, kann diese Differenz neben Numeta® mit der zusätzlichen Gabe des Nährstoffs entweder durch Zuspritzen oder mit einer parallelen Infusion zugeführt werden, wurde dies als substituierbar beurteilt. Lagen die verabreichten Nährstoffmengen der ursprünglichen PN-Verordnungen unterhalb den mit demselben Numeta®-Volumen verabreichten Mengen, wurde die Verordnung als nicht ersetzbar beurteilt.

Die Differenzen je Nährstoff zwischen den PN-Verordnungen und den theoretischen Numeta®-Gaben sind in den Wasserfalldiagrammen (vgl. Abbildung 5 bis Abbildung 7) graphisch dargestellt: für die PN1 10% (n=11) in Abbildung 5, für die PN1 15% (n=38) in Abbildung 6 und für die PN2-Lösung (n=196) in Abbildung 7.
In den Diagrammen entspricht jeweils ein Balken einer Verordnung, sortiert nach Grösse der Differenzen.

Wird die gleichzeitige Ersetzbarkeit aller individuell verordneten Makronährstoffe und Elektrolyte betrachtet, können nur 14 Verordnungen der PN2 (7%, n=196) mit Numeta® Ped G16%E 1:1 ersetzt werden. Davon sind 3 Verordnungen auf den Intensivstationen (3%, n=90), 9 auf der Neonatologie (13%, n=71) und 2 (6%, n=35)

auf den Normalstationen zu finden. Bei keiner der PN1 10% und der PN1 15% Verordnungen sind alle Mikro- und Makronährstoffe gleichzeitig ersetzbar.

Wird die gleichzeitige Ersetzbarkeit der Makronährstoffe (Glu, AS, Lipide) betrachtet, sind bei 36% der PN2-Verordnungen alle drei Makronährstoffe gleichzeitig ersetzbar. Bei den PN1 10%- und den PN1 15%-Verordnungen dagegen sind nie alle drei Makronährstoffe gleichzeitig ersetzbar.

Betrachtet man nur die Ersetzbarkeit aller Elektrolyte (Na, K, Cl, Ca, P, Mg) gleichzeitig, sind 1 (9%) der Verordnungen der PN1 10%, 14 (37%) der PN1 15% sowie 56 (29%) der Verordnungen der PN2 direkt ersetzbar (vgl. Tabelle 17).

Tabelle 17: Ersetzbarkeit aller Nährstoffe gleichzeitig.

	PN1 10%	**PN1 15%**	**PN2**
Anzahl verschiedener Verordnungen	n=11	n=38	n=196
Alle Nährstoffe	0 (0%)	0 (0%)	14 (7%)
Glu, AS, Lipide	0 (0%)	0 (0%)	71 (36%)
Na, K, Cl, Ca, P, Mg	1 (9%)	14 (37%)	56 (29%)

5.5.1 Ersetzbarkeit der PN1 10%

Es wurden 11 PN1 10%-Verordnungen in der stabilen Phase analysiert. (vgl. Abbildung 5).

Bei allen 11 PN1 10%-Verordnungen ist Glucose nie (0%), die Aminosäuren nur einmal (9%) und die Lipide zu 36% (n=4) ersetzbar. Mit Numeta® Neo würde in 100% (n=11) resp. 91% (n=10) die Glucose- resp. Aminosäuren-Menge höher liegen als bei den bisherigen Verordnungen. Dabei liegt die Glucose-Menge, welche mit Numeta® Neo mit demselben PN-Gesamtvolumen verabreicht würde bis zu 6 g/kg KG/d höher als die mit PN1 10% verabreichte Glucose-Menge.

Im Gegensatz dazu sind die Verordnungen der Elektrolyte teilweise mit Numeta® Neo ersetzbar (Natrium (64%, n=7) und Chlorid (91%, n=10)) bzw. vollumgänglich ersetzbar (Calcium, Phosphat und Magnesium: alle 100%; in Abbildung 5 nicht dargestellt). Um dieselbe Menge, wie sie mit den PN-Lösungen verordnet wurden, zu erhalten, kann dieselbe Menge Numeta® Neo gegeben oder die einzelnen Elektrolyte könnten zusätzlich zugespritzt oder über eine separate Leitung verabreicht werden.

Einzig Kalium zeigt eine prozentual tiefere Ersetzbarkeit von 27% (n=3). In 73% (n=8) würde mit Numeta® Neo Kalium in grösserer Menge infundiert, als dies mit den bisherigen PN1 10%-Verordnungen verabreicht wurde (vgl. Supplementtabelle S2, Anhang 10.2.3). Die mit Numeta® Neo applizierbare Kaliummenge liegt in diesen Fällen zwischen 0.6-1.82 mmoL/kg/d höher (vgl. Guidelines Anhang I, Kapitel 10.1) als die Menge Kaliummenge der bisherigen Verordnungen.

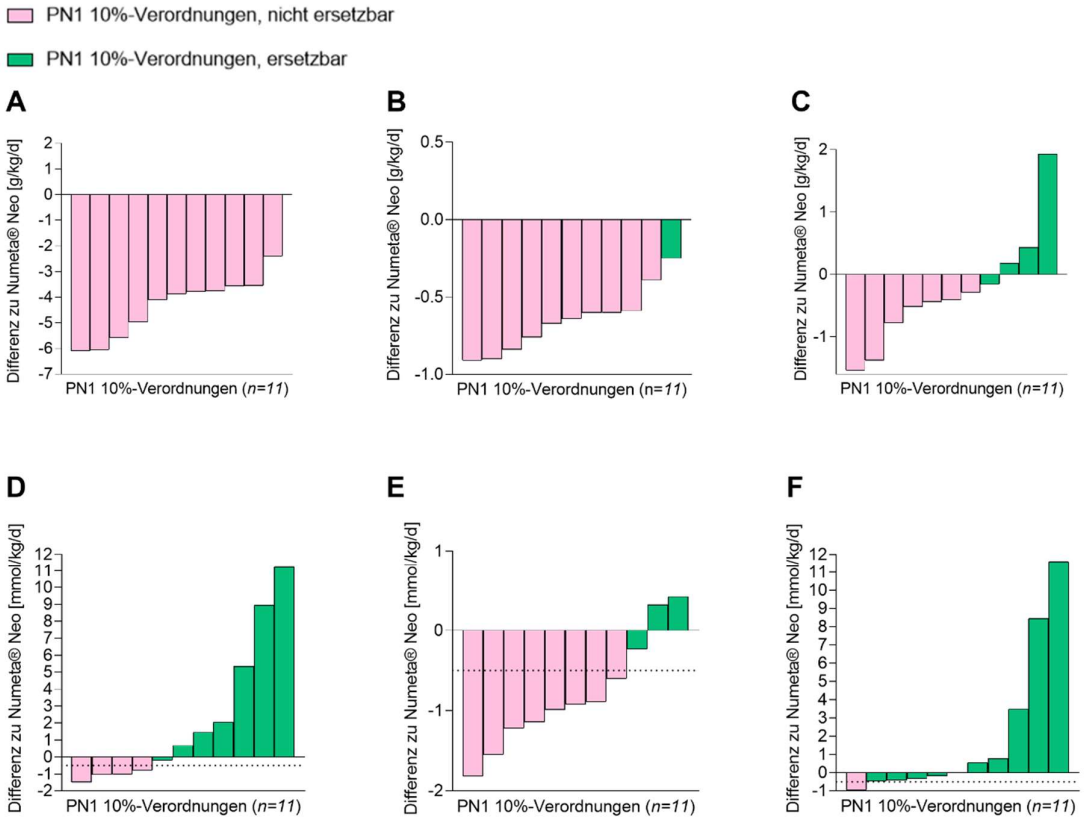


Abbildung 5: Differenz der gemittelten täglichen Nährstoffgaben pro kg KG aller PN1 10%-Verordnungen in der stabilen Phase (n=11) in den Jahren 2018 und 2019 verglichen mit den theoretischen Nährstoffgaben von Numeta® Neo (Baseline) (A) Glucose, (B) Aminosäuren, (C) Lipide, (D) Natrium, (E) Kalium und (F) Chlorid

5.5.2 Ersetzbarkeit der PN1 15%

Es wurden 38 PN1 15%-Verordnungen in der stabilen Phase analysiert (vgl. Abbildung 6).

Es sind 76% (n=29) aller Glucose-Gaben mit Numeta® Neo ersetzbar. Die Aminosäuren-Gaben sind hingegen nie ersetzbar. Mit Numeta® Neo würden die Aminosäuren-Mengen bis zu 1.16 g/kg/d höher liegen (vgl. Guidelines Anhang I, Kapitel 10.1) als die bisherigen Verordnungen. Die Lipid-Gaben sind zu 47% (n=18) ersetzbar.

63% der Natrium-, 53% der Kalium-, 82% der Chlorid- und 100% der Calcium-, Phosphat- und Magnesium-Gaben sind auch mit Numeta® Neo durchführbar (vgl. Supplementtabelle S2, Anhang 10.2.3).
Bei 18 Kalium-Gaben (47%) würde mit Numeta® Neo mehr appliziert als mit den bisherigen PN-Verordnungen. Die Kaliummengen, welche in diesen Fällen mit Numeta® Neo verabreicht würden, liegen 0.69-2.38 mmol/kg/d höher (vgl. Guidelines Anhang I, Kapitel 10.1) als die bisherigen Verordnungen.

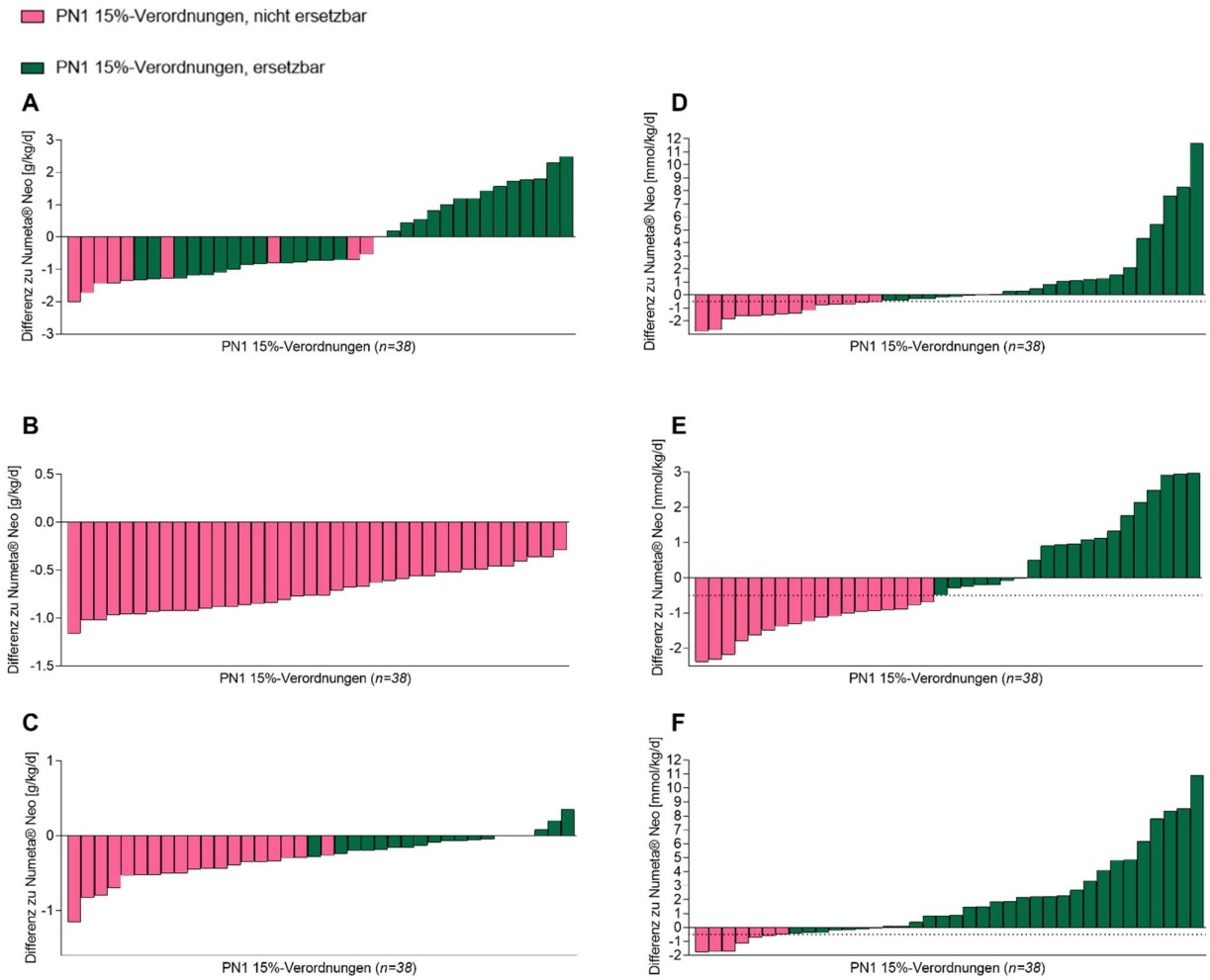


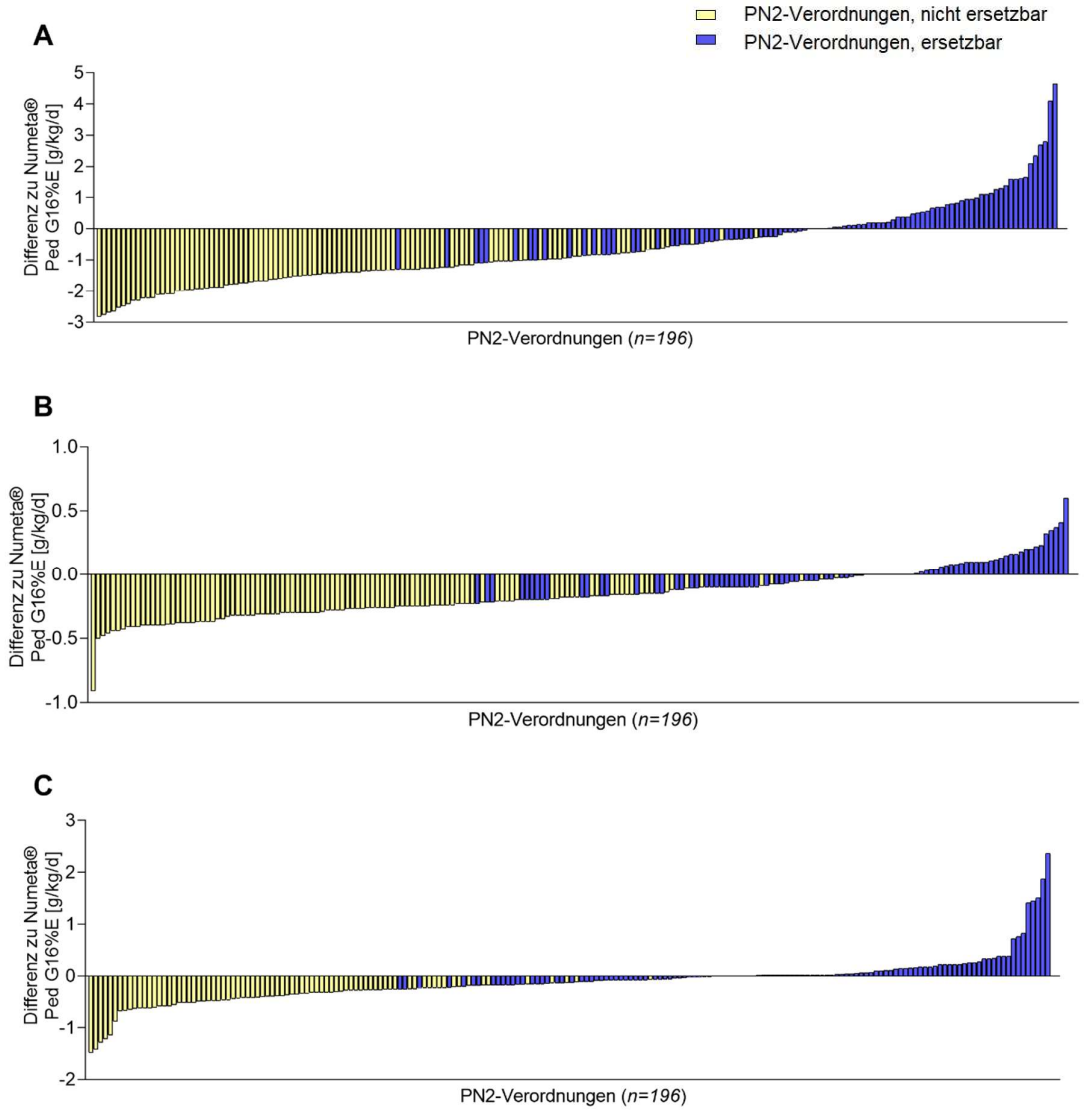
Abbildung 6: Differenz der gemittelten täglichen Nährstoffgaben pro kg KG aller PN1 15%-Verordnungen in der stabilen Phase (n=38) in den Jahren 2018 und 2019 verglichen mit den theoretischen Nährstoffgaben von Numeta® Neo (Baseline) (A) Glucose, (B) Aminosäuren, (C) Lipide, (D) Natrium, (E) Kalium und (F) Chlorid

5.5.3 Ersetzbarkeit der PN2

Von total 196 analysierten PN2-Verordnungen können bei 94 Verordnungen die Glucose (48%), bei 88 die Aminosäuren (45%) und bei 116 die Lipide (59%) ersetzt werden. Diese Verordnungen liegen innerhalb des definierten Substitutionsbereichs von ±10% der ursprünglichen Verordnung (vgl. Methoden, Kapitel 4.3, Tabelle 11) oder der in grösseren Mengen benötigte Makronährstoff könnte bei der Numeta®-Verabreichung über eine andere Infusion zusätzlich gegeben werden.

In mehr als der Hälfte aller Glucose- und Aminosäure-Verordnungen würde mit Numeta® Ped G16%E jedoch eine höhere Zufuhr resultieren, so dass diese Verordnungen als nicht ersetzbar beurteilt wurden (vgl. Abbildung 7). Der Begriff der Ersetzbarkeit bei den Makronährstoffen wird in der Diskussion im Kapitel 6.2.2 diskutiert und relativiert.

Die Elektrolyte Natrium sind zu 50%, Kalium zu 68%, Chlorid zu 97% und Calcium, Phosphat sowie Magnesium zu je 100% ersetzbar (vgl. Supplementtabelle S2, Anhang 10.2.3). Die Natrium-Mengen, welche bei den nicht-ersetzbaren Verordnungen mit Numeta® Ped G16%E verabreicht würden, liegen zwischen 0.51-2.31mmoL/kg/d höher als die bisherigen Gaben, bei Kalium entsprechend zwischen 0.51-1.71 mmoL/kg/d (vgl. Guidelines Anhang I, Kapitel 10.1).



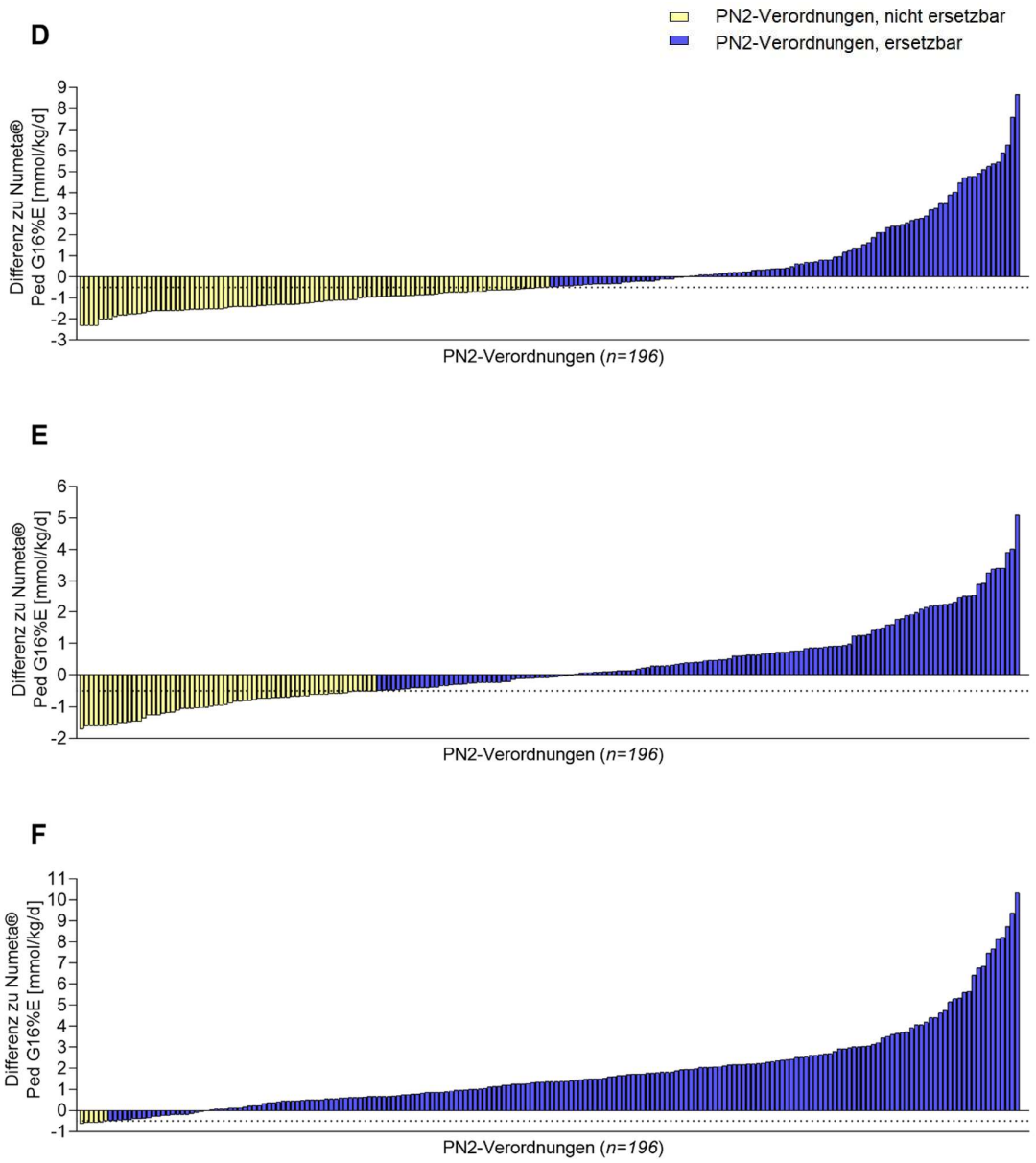


Abbildung 7: Differenz der gemittelten täglichen Nährstoffgaben pro kg KG aller PN2-Verordnungen in der stabilen Phase (n=196) in den Jahren 2018 und 2019 verglichen mit den theoretischen Nährstoffgaben von Numeta® Ped G16%E (Baseline) (A) Glucose, (B) Aminosäuren, (C) Lipide, (D) Natrium, (E) Kalium und (F) Chlorid

5.5.4 Ersetzbarkeit der PN EF

Grundsätzlich ist der Vergleich einer PN-Lösung wie Numeta®, welche Elektrolyte enthält, mit einer elektrolytfreien PN nicht sinnvoll. Die Ersetzbarkeit wurde dennoch untersucht, da am Universitäts-Kinderspital Zürich oft Elektrolytzuspritzungen zur PN EF erfolgen (vgl. Resultate Kapitel 5.3.).

Die Ersetzbarkeit der Makronährstoffe der PN EF liegt im selben Bereich wie bei der PN2. Die der PN2 EF zugespritzten Elektrolyte sind mit Numeta® Ped G16%E nur teilweise ersetzbar. Besonders bzgl. Calcium, Phosphat und Magnesium ist PN EF tendenziell nicht ersetzbar, weil diese Elektrolyte selten bis nie zugespritzt wurden. Die Elektrolyte Natrium, Kalium und Chlorid dagegen wurden jeweils zugespritzt und zeigen eine gewisse Ersetzbarkeit: Natrium zu 44%, Kalium zu 78% und Chlorid zu 56% (vgl. Supplementtabelle S2, Anhang 10.2.3).

5.6 Vergleich der Ersetzbarkeit zwischen dem Kostaufbau und der stabilen Phase

Um Unterschiede zwischen dem Kostaufbau und der ausgebauten, stabilen Phase der parenteralen Ernährung und so allfällige Unterschiede in der Ersatzbarkeit zwischen diesen beiden Phasen aufzuzeigen, wurde risikobasiert aufgrund der Schwere der Erkrankung jeder einzelne Tag der Einschleichphase aller PN-Lösungen auf den Intensivstationen analysiert und mit den Verordnungen der stabilen Phase auf den Intensivstationen, der Neonatologie und den Normalstationen verglichen.

5.6.1 PN1 10%

Total 20 Verordnungen einer PN1 10% wurden analysiert, davon 11 während der stabilen Phase (PN1 10%$_{stab}$) und 9 während des Kostaufbaus (PN1 10%$_{aufb}$).
Es wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der Ersetzbarkeit der Nährstoffe der PN1 10% während der Zeit des Kostaufbaus verglichen mit der stabilen, ausdosierten Phase gefunden (vgl. Supplementtabelle S3, Anhang 10.2.4).

5.6.2 PN1 15%

Es wurden 74 Verordnungen von PN1 15%, davon 38 Verordnungen in der stabilen Phase (PN1 15%$_{stab}$) und 36 während des Kostaufbaus (PN1 15%$_{aufb}$), verglichen.
Die Ersetzbarkeit von Glucose und die resultierende Energiezufuhr zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Während des Kostaufbaus sind aufgrund einer höheren Zufuhr mit Numeta® Neo nur 33% aller Glucose-Verordnungen ersetzbar, verglichen mit 76% während der stabilen Phase.
Mit Numeta® Neo würde bei 94% der PN1 15%-Verordnungen während des Kostaufbaus eine höhere Energiezufuhr resultieren. Nur 6% der Verordnungen waren bzgl. Glucosezufuhr so hoch, dass sie einer Numeta® Neo-Gabe entsprechen würde.
In der stabilen Phase wären dies hingegen 50% der Verordnungen, die dieselbe oder eine höhere Energiezufuhr zeigten wie mit Numeta® Neo möglich wäre.
Bei den Elektrolyt-Gaben zeigen sich keine signifikanten Unterschiede (vgl. Supplementtabelle S4, Anhang 10.2.5).

5.6.3 PN2

377 Verordnungen einer PN2 wurden untersucht, 181 während des Kostaufbaus (PN2$_{aufb}$) und 196 in der stabilen Phase (PN2$_{stab}$). Die Verordnungen unterscheiden sich signifikant in der Ersetzbarkeit aller Makronährstoffe. Während des Kostaufbaus auf der Intensivstation sind aufgrund einer höheren Zufuhr mit Numeta® Ped G16%E nur 4% aller PN-Verordnungen bzgl. der Glucose- und 5% aller Aminosäuren-Zufuhr ersetzbar. Dagegen sind 48% und 45% der Glucose- resp. Aminosäuren-Verordnungen in der ausgebauten Phase ersetzbar. (vgl. Supplementtabelle S5, Anhang 10.2.6).

5.6.4 PN EF

Es wurden 11 PN-Verordnungen der elektrolytfreien PN2 EF analysiert, 2 Verordnungen während des Kostaufbaus (PN2 EF_{aufb}) und 9 während der stabilen Phase (PN2 EF_{stab}). Aufgrund der geringen Anzahl Verordnungen konnte keine statistische Auswertung zwischen den beiden Gruppen durchgeführt werden. (vgl. Supplementtabelle S6, Anhang 10.2.7).

5.7 Ersetzbarkeit während der stabilen Phase auf den verschiedenen Stationen

254 Verordnungen der PN1 10% (n=11), PN1 15% (n=38) und PN2 (n=196) während der stabilen Phase wurden analysiert. PN1 10% und PN1 15% wurden nur auf den zwei Intensivstationen und der Neonatologie eingesetzt, weshalb nur ein Vergleich zwischen diesen drei Stationen durchgeführt wurde. PN2 wurde auf allen Stationen verordnet, so dass die Ersetzbarkeit zwischen mehreren Stationen verglichen werden konnte (vgl. Tabelle 18).

5.7.1 PN 1 10% und PN1 15%

Die untersuchten Makronährstoff-Verordnungen der PN1 10% und der PN1 15% zeigen tendenziell eine höhere Ersetzbarkeit auf der Neonatologie als auf den Intensivstationen. Eine genaue statistische Analyse ist für PN1 10% aufgrund der kleinen Anzahl analysierter Verordnungen jedoch nicht durchführbar.

Bei PN1 15%-Gaben zeigt sich die höhere Ersetzbarkeit insbesondere bei den Makronährstoff-Gaben. Die Glucose- und die Lipid-Verordnungen auf der Neonatologie sind deutlich häufiger ersetzbar als auf den Intensivstationen. Die resultierende Energie auf der Neonatologie ist zudem signifikant häufiger ersetzbar als auf den Intensivstationen. Die Aminosäuren-Gaben unterscheiden sich hingegen nicht und sind auf beiden Stationen nie ersetzbar.

Bei den Elektrolyten zeigt sich bei PN1 15% die Tendenz, dass die Elektrolyte auf der IPS weniger ersetzbar sind. Mit Ausnahme der Kalium-Gaben. Sie sind auf den Intensivstationen häufiger ersetzbar als auf der Neonatologie.

5.7.2 PN2

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Ersetzbarkeit der Makronährstoffe bzgl. PN2 (vgl. Tabelle 18). Auf der Neonatologie und den Normalstationen sind Glucose, Aminosäuren und die resultierende Energie, welche mit einer PN2 verabreicht wurden, mit Numeta® Ped G16%E tendenziell eher ersetzbar als auf den Intensivstationen.
Einzig die Lipidgabe auf den Normalstationen zeigt mit nur 37% eine tiefere Ersetzbarkeit als auf den Intensivstationen und der Neonatologie.

Klar unterscheidet sich die Ersetzbarkeit zwischen der Intensivstation und der Neonatologie. Alle Makronährstoffe sind signifikant häufiger ersetzbar auf der Neonatologie als auf der Intensivstation.

Die Elektrolyte verhalten sich hingegen entgegengesetzt und zeigen tendenziell eine höhere Ersetzbarkeit auf den Intensivstationen als auf der Neonatologie und den Normalstationen, wobei dies einzig bei Kalium und Chlorid statistisch signifikant ist. Die Elektrolytzufuhr auf den Intensivstationen liegt demnach im selben Bereich wie mit Numeta® oder sogar noch höher.

Tabelle 18: Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe von PN1 10%, PN1 15% und PN2 auf den Intensivstationen (IPS), der Neonatologie (Neo) und den Normalstationen (NS) während der stabilen Phase.

	PN1 10%*			**PN1 15%***			**PN2**			
	IPS	**Neo**	***p*-Wert**[‡]	**IPS**	**Neo**	***p*-Wert**[‡]	**IPS**	**Neo**	**NS**	***p*-Wert**[‡‡]
Anzahl verschiedener Verordnungen	n=9	n=2		n=19	n=19		n=90	n=71	n=35	
Makronährstoffe [n]										
Glucose	0 (0%)	0 (0%)	>0.9999	12 (63%)	17 (89%)	0.1245	27 (30%)	52 (73%)	15 (43%)	**<0.0001**
Aminosäuren	1 (11%)	0 (0%)	>0.9999	0 (0%)	0 (0%)	>0.9999	23 (26%)	51 (72%)	14 (40%)	**<0.0001**
Lipide	2 (22%)	2 (100%)	0.1091	7 (37%)	12 (63%)	0.1939	42 (47%)	61 (86%)	13 (37%)	**<0.0001**
Energie	0 (0%)	1 (50%)	0.1818	4 (21%)	14 (74%)	**0.0029**	20 (22%)	54 (76%)	16 (46%)	**<0.0001**
Elektrolyte [n]										
Natrium	7 (78%)	0 (0%)	0.1091	10 (53%)	14 (74%)	0.3133	49 (54%)	32 (45%)	17 (49%)	0.4892
Kalium	2 (22%)	1 (50%)	0.4909	11 (58%)	9 (47%)	0.7459	73 (81%)	38 (54%)	23 (66%)	**0.0009**
Chlorid	9 (100%)	1 (50%)	0.1818	15 (79%)	16 (84%)	>0.9999	89 (99%)	70 (99%)	31 (89%)	**0.0065**
Calcium	9 (100%)	2 (100%)	>0.9999	19 (100%)	19 (100%)	>0.9999	90 (100%)	71 (100%)	35 (100%)	-
Phosphat	9 (100%)	2 (100%)	>0.9999	19 (100%)	19 (100%)	>0.9999	90 (100%)	71 (100%)	35 (100%)	-
Magnesium	9 (100%)	2 (100%)	>0.9999	19 (100%)	19 (100%)	>0.9999	70 (78%)	48 (68%)	26 (74%)	0.3462

*PN1 10% und PN1 15% wurden nur auf den Intensivstationen und der Neonatologie eingesetzt, nicht aber auf den Normalstationen.

[‡]Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein exakter Test nach Fischer durchgeführt

[‡‡]Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

5.8 Ersetzbarkeit während der stabilen Phase mit o. ohne kardialer Nebendiagnose

254 Verordnungen der PN1 10%, PN1 15% und PN2 während der stabilen Phase wurden in die Subgruppen „Patienten mit kardialer Nebendiagnose“ (kND) oder ohne (ohne kND) aufgeteilt und die Ersetzbarkeit mit Numeta® untersucht (vgl. Tabelle 19).

Bei PN1 15%-Verordnungen gibt es keine signifikanten Unterschiede. Tendenziell ist die Ersetzbarkeit von Natrium und Kalium bei Patienten mit kND höher als bei Patienten ohne kND, bei Chlorid ist es umgekehrt.

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich einzig bei Patienten, welche eine PN2 erhielten.
Die Ersetzbarkeit aller Makronährstoffe und die daraus resultierende Energiezufuhr sind ohne kND signifikant höher als wenn eine kardiale Nebendiagnose vorliegt. Bei einer kardialen Nebendiagnose würde mit Numeta® Ped G16%E Glucose in 72% und Aminosäuren in 74% der Fälle höher verordnet als dies bisher mit der Gabe einer PN2-Lösung der Fall war.
Bei PN1 15% zeigt sich eine ähnliche Tendenz, aber ohne statistische Signifikanz.

Die Ersetzbarkeit von Natrium und Chlorid bei PN2-Verordnungen ist in beiden Gruppen vergleichbar (Na: kND 55%, ohne kND 47%, Cl: kND 99%, ohne kND 96%) und unterscheidet sich nicht signifikant.
Kalium zeigt hingegen eine signifikant höhere Ersetzbarkeit bei Patienten mit kND (83%) verglichen mit Patienten ohne kND (58%).

Tabelle 19: Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe von PN1 10%, PN1 15% und PN2 mit (kND) und ohne kardiale Nebendiagnose (ohne kND) während der stabilen Phase

	PN1 10%			**PN1 15%**			**PN2**		
	kND	**ohne kND**	***p*-Wert**[‡]	**kND**	**ohne kND**	***p*-Wert**[‡]	**kND**	**ohne kND**	***p*-Wert**[‡]
Anzahl verschiedener Verordnungen	n= 5	n=6		n=12	n=26		n=78	n=118	
Makronährstoffe [n]									
Glucose	0 (0%)	0 (0%)	>0.9999	8 (67%)	21 (81%)	0.4230	22 (28%)	72 (61%)	**<0.0001**
Aminosäuren	0 (0%)	1 (17%)	>0.9999	0 (0%)	0 (0%)	>0.9999	20 (26%)	68 (58%)	**<0.0001**
Lipide	3 (60%)	1 (17%)	0.2424	5 (42%)	14 (54%)	0.7281	39 (50%)	77 (65%)	**0.0383**
Energie	1 (20%)	0 (0%)	0.4545	4 (33%)	14 (54%)	0.3067	21 (27%)	69 (58%)	**<0.0001**
Elektrolyte [n]									
Natrium	2 (40%)	5 (83%)	0.2424	8 (67%)	16 (62%)	>0.9999	43 (55%)	55 (47%)	0.3070
Kalium	2 (40%)	1 (17%)	0.5455	8 (67%)	12 (46%)	0.3067	65 (83%)	69 (58%)	**0.0003**
Chlorid	4 (80%)	6 (100%)	0.4545	9 (75%)	22 (85%)	0.6560	77 (99%)	113 (96%)	0.4052
Calcium	5 (100%)	6 (100%)	>0.9999	12 (100%)	26 (100%)	>0.9999	78 (100%)	118 (100%)	>0.9999
Phosphat	5 (100%)	6 (100%)	>0.9999	12 (100%)	26 (100%)	>0.9999	78 (100%)	118 (100%)	>0.9999
Magnesium	5 (100%)	6 (100%)	>0.9999	12 (100%)	26 (100%)	>0.9999	53 (68%)	91 (77%)	**0.0044**

[‡]Zur Berechnung des p-Wertes wurde ein exakter Test nach Fischer durchgeführt.

5.9 Ersetzbarkeit bezogen auf den PIM 2-Code

Bei 117 resp. 91 Verordnungen (PN1 10%, PN1 15% und PN2, stabile Phase) der Intensivstationen resp. der Neonatologie wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt und die Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe in Korrelation zum PIM 2-Code gesetzt (vgl. Tabelle 20). Aufgrund der unterschiedlichen PIM 2-Code Verteilung auf den verschiedenen Stationen, wurden die Intensivstationen und die Neonatologie einzeln untersucht (vgl. Verteilung des PIM 2-Codes auf den Intensivstationen und der Neonatologie 10.2.2).

Wird die Intensivstation (IPS) betrachtet, zeigen alle Makronährstoffe mit zunehmendem PIM 2-Code eine signifikante Abnahme der Substitutionswahrscheinlichkeit resp. der Ersetzbarkeit. Das bedeutet, je höher die Mortalitätswahrscheinlichkeit ist, desto weniger wahrscheinlich ist die Ersetzbarkeit der Makronährstoffe, weil mit derselben Menge Numeta® mehr Makronährstoffe verabreicht würden als dies mit den bisherigen Verordnungen durchgeführt wurde (vgl. Abbildung 8).

Im Gegensatz dazu zeigen die Elektrolyte Natrium, Kalium, Chlorid und Magnesium mit zunehmendem PIM 2-Code eine steigende Wahrscheinlichkeit, dass sie mit Numeta® ersetzt werden können (vgl. Tabelle 20, Abbildung 8).

Auf der Neonatologie verhalten sich Glucose und Aminosäuren entgegengesetzt und sind mit zunehmendem PIM 2-Code besser ersetzbar. Bei den Elektrolyten Kalium und Chlorid nimmt die Ersetzbarkeit ab. Auch dies entgegengesetzt zu den Resultaten auf der Intensivstation.

Die Devianzen der berechneten Modelle liegen zwischen 37.32 (Chlorid) und 160.3 (Lipide). (vgl. Tabelle 20)

Tabelle 20: Wahrscheinlichkeit der Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der PN1 10%, PN1 15% und PN2 in Assoziation mit dem PIM 2-Code in der stabilen, ausdosierten Phase auf den Intensivstationen (IPS) und der Neonatologie (Neo).

	IPS n=117				**Neo** n=91			
	OR	**95% KI**	***p*-Wert***	***D***	**OR**	**95% KI**	***p*-Wert***	***D***
Glucose	0.9096	0.8356-0.9667	**0.0001**	134.5	1.083	0.8423-1.514	0.5653	102.6
Aminosäuren	0.9144	0.8214-0.9806	**0.0036**	110.3	1.039	0.8324-1.326	0.7359	125.1
Lipide	1.001	0.9806-1.0220	0.8950	160.3	0.8860	0.6874-1.155	0.3400	86.74
Energie	0.9981	0.9690-1.0210	0.8809	121.4	0.9336	0.7359-1.206	0.5691	102.6
Natrium	1.037	1.0080-1.0790	**0.0072**	153.5	1.515	1.124-2.175	**0.0041**	117.9
Kalium	1.011	0.9875-1.043	0.3953	136.6	0.9640	0.7630-1.206	0.7409	125.8
Chlorid	1.114	0.9841-1.502	0.1478	39.22	0.8147	0.5935-1.186	0.2350	37.32
Calcium	-	-	-	-	-	-	-	-
Phosphat	-	-	-	-	-	-	-	-
Magnesium	1.004	0.9792-1.039	0.7937	107	1.237	0.9188-1.859	0.1836	101.1

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, *D*: Devianz

*Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Likelihood Ratio Test durchgeführt.

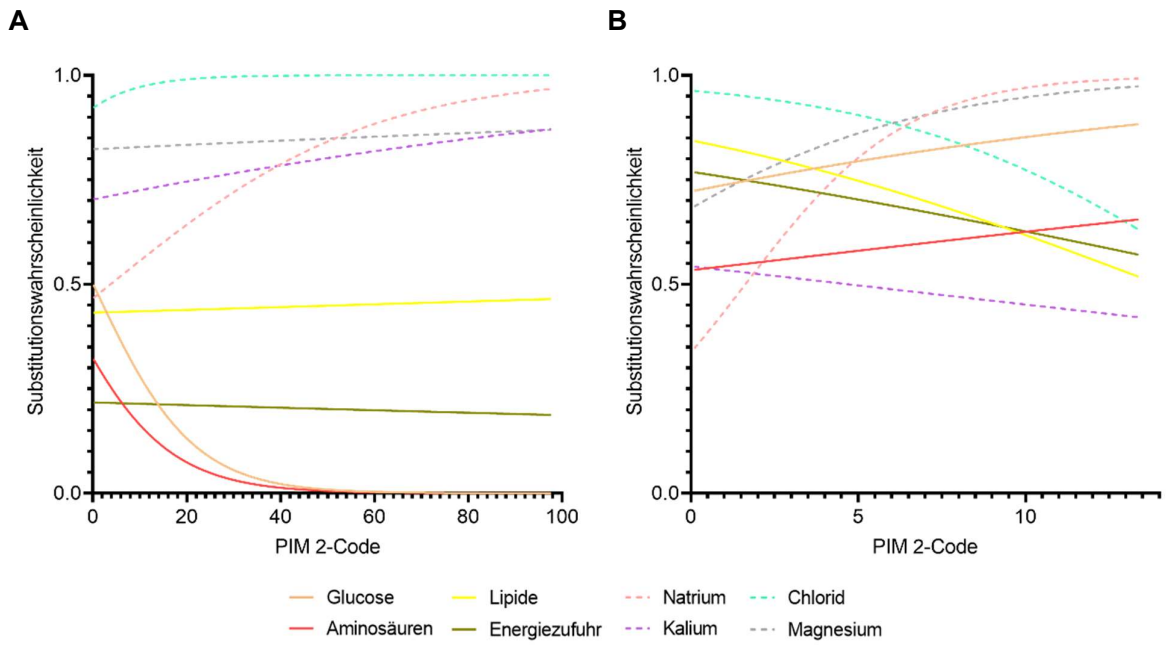


Abbildung 8: Korrelation zwischen der Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der PN1 10%, PN1 15% und PN2 und dem PIM 2-Code in der stabilen Phase (A) auf den Intensivstationen (IPS, n=117) und (B) der Neonatologie (Neo, n=91)

5.10 Ersetzbarkeit bezogen auf Gestationsalter bei Geburt bzw. chronologisches Alter

Mit 210 Verordnungen (PN1 10%, PN1 15% und PN2, stabile Phase) der Intensivstationen und der Neonatologie wurden weitere binäre logistische Regressionen durchgeführt, um die Korrelation zwischen der Ersetzbarkeit und dem Gestationsalter bei Geburt resp. dem chronologischen Alter zu untersuchen (Gestationsalter bei Geburt: vgl. Anhang 10.2.8, Supplementtabelle S7, chronologisches Alter: vgl. Anhang 10.2.9, Supplementtabelle S8). Beide untersuchten Faktoren zeigen eine gleichbleibende Substitutionswahrscheinlichkeit der einzelnen Nährstoffe.

5.11 Möglicher zukünftiger, klinischer Einsatz der verschiedenen PN-Lösungen

Obwohl die vorangehenden Resultate in vielen Fällen keine 1:1 Ersetzbarkeit der bisherigen PN-Verordnungen mit den zugelassenen Produkten aufzeigen konnten, würde mit Numeta® eine bessere Makronährstoffzufuhr resultieren und zugleich könnten die bisherigen Elektrolytgaben in vergleichbarer Menge appliziert werden. In Anbetracht der in der Einleitung beschriebenen Vorteile des zugelassenen Produktes wurde interdisziplinär das in Abbildung 9 beschriebene Vorgehen zum Einsatz der verschiedenen PN-Lösungen definiert.

Erste Wahl zu Beginn einer parenteralen Ernährung ist jeweils das zugelassene Produkt, welches je nach Alter und Körpergewicht des Patienten eingesetzt wird:

- Numeta® Neo bei Frühgeborenen, deren aktuelles Alter unter der 37 0/7 SSW liegt und Numeta® Ped G16%E bei Termingeborenen ab der 37 0/7 SSW bis zum Alter von 2 Jahren. Zu beachten ist, dass bei Frühgeborenen (GG < 1500 g) tiefer dosiert wird, weil in dieser Kohorte oft Dyselektrolytämien und Hyperglykämien auftreten können und in diesen Fällen bisher die beiden Na/K-freien PN1-Lösungen verwendet

wurden. Speziell bei Hyperglykämien wurde PN1 10% mit einem tieferen Glucose-Gehalt eingesetzt. Die Analyse der PN-Verordnungen zeigte zudem, dass möglicherweise der Kalium-Gehalt in Numeta® Neo für die Subgruppe der Frühgeborenen zu hoch sein könnte. Besteht eine Dyselektrolytämie irgendeiner Art und kann diese nicht mit dem Einsatz einer tieferen Numeta®-Dosierung umgangen werden, soll auf PN1 10% gewechselt und durch Zuspritzen der benötigten Elektrolyte eine Individualisierung nach Bedarf erfolgen.

– Gleichermassen können Termingeburten und Kinder bis 2 Jahre zu Beginn mit Numeta® Ped G16%E ernährt werden. Tritt im Verlauf der Therapie eine Anurie resp. ein Nierenversagen (ohne Dialyse) auf, besteht eine Hypercalcämie oder ist die Indikation für Ceftriaxon[e] gegeben, kann auf eine elektrolytfreie PN2 umgestellt werden und mit Zuspritzen der benötigten Elektrolyte eine Individualisierung durchgeführt werden. Bei PN2-Verordnungen zeigte sich die Natrium-Menge in Numeta® Ped G16%E in vielen Fällen zu hoch. Treten in der Klinik gehäuft Hypernaträmien auf, besteht jeweils die Möglichkeit auf eine elektrolytfreie PN2 zu wechseln.

Damit die Möglichkeit für den Einsatz von standardisierten elektrolytfreien PN-Lösungen, welche bei Bedarf individualisiert werden können, weiterhin besteht, sollen PN1 10% und PN2 EF am Universitäts-Kinderspital Zürich weiterhin zur Verfügung stehen.

[e]Ceftriaxon kann mit zweiwertigen Calcium-Ionen unlösliche Komplexe bilden. Calcium-haltige Infusionen dürfen deshalb nicht gleichzeitig mit Ceftriaxon appliziert werden.

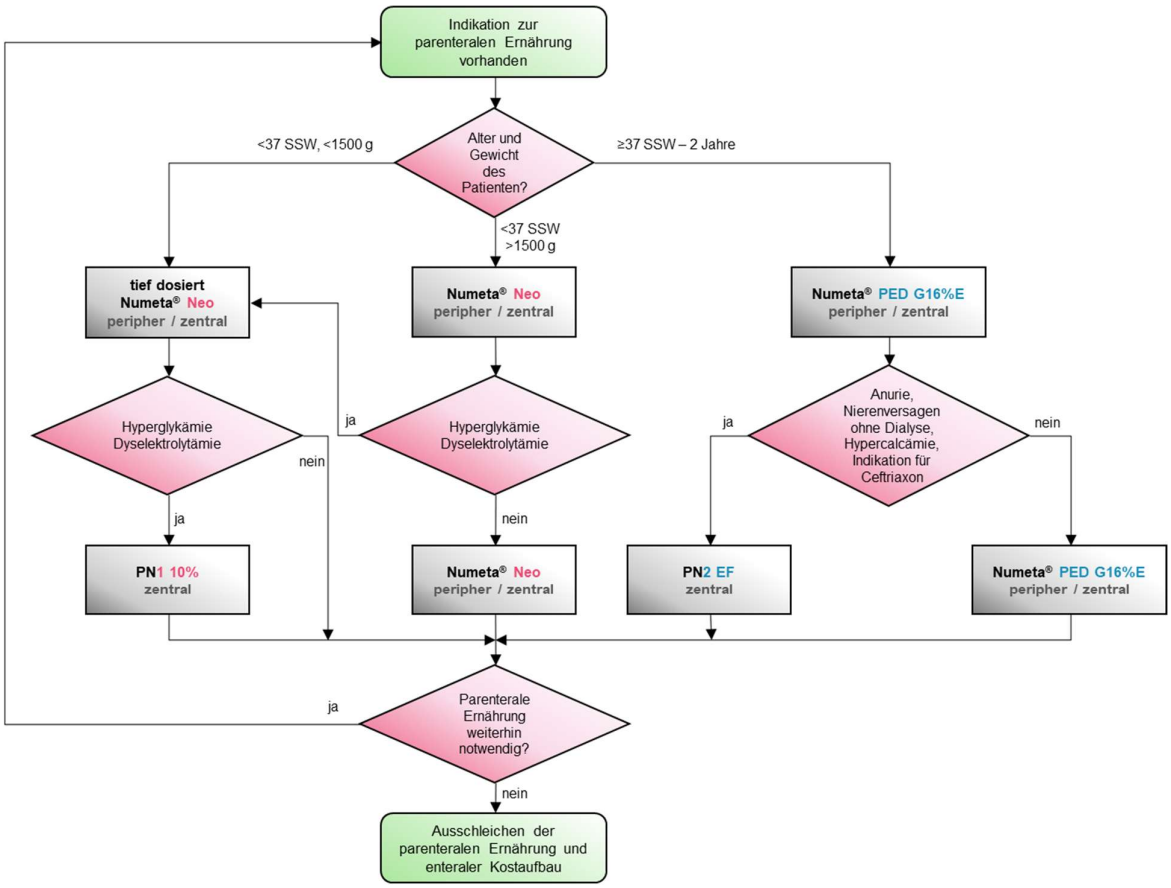


Abbildung 9: Vorschlag zum künftigen Vorgehen und der Wahl der verschiedenen parenteralen Nährlösungen je nach klinischer Situation des Patienten am Universitäts-Kinderspital Zürich

6. Diskussion

Die parenterale Ernährung bei Früh- und Neugeborenen sowie Kleinkindern ist in den meisten Schweizer Spitälern noch immer hoch individualisiert. Entweder werden vollständig individuelle Lösungen durch die Spitalpharmazie oder die Pflege hergestellt resp. zubereitet, oder es werden in der Spitalapotheke produzierte Standardlösungen auf der Station individualisiert. Zugelassene Produkte werden bisher noch wenig eingesetzt.[31]

Die vorliegende retrospektive Beobachtungsstudie wurde am Universitäts-Kinderspital Zürich, einem universitären pädiatrischen Zentrum der Tertiärstufe, durchgeführt. Die Studie zeigt auf, wie die totale parenterale Ernährung in diesem hochspezialisierten Umfeld verordnet wird, welche PN-Lösungen dazu verwendet werden, welche Menge Lipide verabreicht und welche Mengen Elektrolyte den PN-Beuteln zugespritzt werden und inwieweit die Verordnung der parenteralen Ernährung auch mit einem zugelassenen Produkt namentlich Numeta® Neo und Numeta® Ped G16%E durchgeführt werden könnte.

Indem der klinische Einsatz der PN-Lösungen ebenfalls erfasst wurde, konnten zudem jene Patienten identifiziert werden, für welche der Einsatz einer zugelassenen Lösung nicht geeignet ist und damit weiterhin eine individualisierbare PN-Lösung von der Spitalapotheke zur Verfügung gestellt werden sollte.

Am Universitäts-Kinderspital Zürich waren Atresien des GI-Traktes gefolgt von NEKs und dem daraus resultierenden Kurzdarmsyndrom die häufigsten Indikationen für eine PN-Gabe. Eine reine Frühgeburtlichkeit und die damit verbundene Gefahr einer Mangelernährung, welche eine PN-Gabe erfordert, waren vergleichsweise eher selten. Zudem besassen 47% der Patienten, welche im untersuchten Studienzeitraum erfasst wurden, kardiale Komorbiditäten.
Kardiale Komorbiditäten bringen oft eine limitierte tägliche Totalflüssigkeit und damit auch eine Einschränkung an PN-Volumen, welches verabreicht werden kann, mit sich. Diese Tatsache erschwert eine PN-Gabe mit den am Universitäts-Kinderspital Zürich aktuell verwendeten PN-Lösungen.

Aktuell wird bei Kindern bis 2 Jahren am häufigsten PN2 eingesetzt, gefolgt von PN1 15% und PN1 10%. Selten besteht ein Bedarf einer elektrolytfreien PN. Auf dem Europäischen Markt ist kein Produkt ohne Elektrolyte zugelassen. Ist die Indikation für eine elektrolytfreie PN gegeben, muss die parenterale Ernährung deshalb gezwungenermassen weiterhin mit einem durch eine Spitalapotheke produzierten Formula-Produkt sichergestellt werden. Auch Einzelfälle, wie beispielsweise die nicht in die Untersuchung eingeschlossene Mischgabe von PN1 5% mit PN1 10%, welche zur Minimierung des Glucose-Gehalts verwendet wird, müssen weiterhin mit den zur Verfügung stehenden Standardlösungen und der Individualisierung auf der Pflegestation behandelt werden.

Ebenfalls sollte weiterhin SMOFlipid® zur Verfügung stehen. Patienten, welche einzig SMOFlipid® erhielten, wurden aus der vorliegenden Untersuchung ausgeschlossen, sofern kein paralleler Einsatz eines Zwei-Kammerbeutels mit Glucose und Aminosäuren verabreicht wurde. Auch mit einem allfälligen Wechsel auf Numeta®, einen Dreikammerbeutel, muss die alleinige Gabe von Lipiden weiterhin möglich sein. Dies ist mit Numeta® nicht gewährleistet. Deshalb ist die Lagerhaltung von SMOFlipid® oder einer anderen Lipidphase weiterhin unabdingbar.

6.1 Individualisierung

Da die bisher eingesetzten Standardlösungen nur aus einer Glucose- und einer Aminosäuren-Phase bestehen und kein Natrium oder Kalium (resp. im Falle der PN2 kaum Kalium) enthalten, erfolgt am Universitäts-Kinderspital Zürich in den meisten Fällen eine Individualisierung der jeweiligen Lösung durch die Pflegenden auf den Stationen. So müssen bei 95% (Daten ohne PN2 EF) aller PN-Gaben die Lipide separat dazu gegeben werden, was aufgrund von fehlenden Kompatibilitätsdaten oft eine weitere Infusionsleitung zur Folge hat. Diese separate Lipidgabe würde mit dem Einsatz eines Dreikammerbeutels, wie er mit Numeta® zur Verfügung steht, entfallen, was den Umgang mit parenteralen Nährlösungen wesentlich erleichtern würde.
Ein klarer Vorteil der aktuell eingesetzten Lipid-Phase (i.e.S. SMOFlipid®) ist deren Zusammensetzung. Sie enthält neben Oliven- und Sojaöl auch Fischöl und damit die mehrfachungesättigten Fettsäuren ARA, EPA und DHA, welche für die neurokognitive Entwicklung von Frühgeborenen wichtig sind.[6] Die Lipidphase von Numeta® besteht dagegen nur aus Oliven- und Sojaöl. In verschiedenen Beobachtungsstudien wurde gezeigt, dass Fischöl die unter parenteraler Ernährung häufig beobachtete Cholestase verhindert. Inwieweit Fischöl selbst, das darin enthaltene α-Tocopherol oder eine kleinere Menge verabreichter Lipide für diese Beobachtung verantwortlich war, muss in weiteren Untersuchungen gezeigt werden.[53] Die Firma Baxter (Hersteller von Numeta®) begründet das Fehlen von Fischöl damit, dass die ideale Fettsäurenzusammensetzung der Lipid-Phase noch nicht abschliessend evaluiert wurde und dass es Vor- und Nachteile von hohen Konzentrationen ungesättigter Fettsäuren gibt. Nichtsdestotrotz enthält die Lipid-Phase von Numeta® kleine Anteile von ARA (0.16%), EPA (≤0.02%) und DHA (0.12%), die vermutlich durch die Phospholipide aus Eiern, welche als Tenside eingesetzt werden, in der Lipidphase zu finden sind.[54]

Die durchgeführte Studie zeigt zudem, dass den PNs aktuell jeweils in hohem Masse Elektrolyte zugespritzt oder im Falle der Intensivstationen in einer Perfusorspritze mit der Lösung gemischt werden. Dies führt zu potentiellen Inkompatibilitäten, weiteren Manipulationen am Beutel (cave: Infektionsgefahr), möglichen Fehlern (z.B. falsche Dosierung) und hat eine weitere Volumenerhöhung infolge des Zuspritzens von Flüssigkeit zur Folge.[34] Diese Individualisierungen würden beim Einsatz von Numeta® gänzlich oder zumindest teilweise entfallen. Damit könnten die eben aufgeführten Probleme grösstenteils umgangen werden. Zudem stellt der Hersteller für Numeta® diverse Kompatibilitätsdaten zur Verfügung.

Wird die Anzahl zusätzlicher Elektrolytgaben betrachtet, war die Individualisierung der PN-Lösungen zwischen den verschiedenen Lösungen nicht signifikant unterschiedlich. Dennoch liegt der prozentuale Anteil an Natrium- und Kalium-Zuspritzungen zur PN1 10% (82% resp. 73%) tiefer verglichen mit denjenigen zur PN1 15% (92% resp. 95%) und zur PN2 (86% resp. 87%). Dies kann auf die Tatsache zurückzuführen sein, dass Frühgeborene unter 1500 kg KG unter gewissen Umständen keine zusätzlichen Natrium- und Kalium-Gaben benötigen. Dies wird auch in den *ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition* beschrieben. Natrium und Kalium sollen zwar bei dieser Patientengruppe appliziert werden, insbesondere in Kombination mit einer ebenfalls empfohlenen, hohen Aminosäuren-Zufuhr, aber das Risiko einer Hyperkaliämie und Hypernatriämie soll dabei stets mitberücksichtigt werden.[8] Wird bei Frühgeborenen unter 1500 kg KG eine Dyselektrolytämie beobachtet, muss deshalb eine PN-Lösung mit tieferem Elektrolytgehalt, z.B. PN1 10% auch weiterhin zur Verfügung stehen (vgl. auch Kapitel 6.2.1).

6.2 Ersetzbarkeit der PN-Lösungen während der stabilen Phase

Der limitierende Faktor bezüglich einer optimalen parenteralen Ernährung am Universitäts-Kinderspital Zürich ist oft die eingeschränkte Flüssigkeitsmenge. Die Ersetzbarkeit der PN-Verordnungen durch Numeta® wurde deshalb anhand des PN-Gesamtvolumens beurteilt. Dieses begrenzte die Gesamtenergiezufuhr sowie die

resultierenden Nährstoffverordnungen. Das Festlegen einer Leitsubstanz (wie z.B. Glucose) um die PN-Verordnungen mit entsprechenden Numeta®-Verordnungen zu vergleichen wurde als nicht sinnvoll erachtet. Retrospektiv war zudem nicht mehr feststellbar, ob die jeweiligen Nährstoffverordnungen adäquat waren oder ob sie aufgrund der eingeschränkten Flüssigkeitszufuhr nicht ausdosiert werden konnten.

Wäre die Ersetzbarkeit durch Numeta® nur gegeben, wenn alle Nährstoffe gleichzeitig ersetzbar sind, zeigt sich wie erwartet eine geringe Ersetzbarkeit (vgl. Resultate 2.3). Wenn nämlich nur die gleichzeitige Ersetzbarkeit aller Elektrolyte betrachtet wird, liegt diese mit 9% bei PN1 10%, 37% bei PN1 15% und 29% bei PN2 relativ tief. Die eingesetzten PN-Lösungen wurden mit einer grossen Bandbreite von Elektrolytzuspritzungen sowie mit der parallelen Lipidgabe massgeblich individualisiert. Mit Numeta® würden die Makronährstoffgaben oft höher als mit den bisherigen Verordnungen liegen. Das spricht jedoch nicht gegen einen Einsatz von Numeta®, sondern würde, wie angestrebt, eine bessere Makronährstoffabdeckung ermöglichen.

Bezüglich der meistens durchgeführten Individualisierungen stellt sich immer wieder die Frage, ob diese im klinischen Alltag überhaupt sinnvoll sind.

6.2.1 Ersetzbarkeit der PN1

Werden die einzelnen Nährstoffverordnungen bei gleichbleibendem PN-Gesamtvolumen mit der theoretisch möglichen Verordnung von Numeta® verglichen, würden beim Ersatz durch Numeta® tendenziell mehr Makronährstoffe (Glucose, Aminosäuren und Lipide) zugeführt. Dies wäre besonders bei eingeschränkter täglicher Totalflüssigkeit vorteilhaft, weil mit einem kleineren Volumen die resultierende Energiezufuhr höher wäre und damit die gesamte Ernährungssituation verbessert würde. Am Universitäts-Kinderspital Zürich ist die Verabreichung der Makronährstoffe resp. einer grösseren Menge an Makronährstoffen in einem geringeren Volumina sogar erwünscht, weil die parenteral ernährten Kinder mit den verabreichten Volumina bzgl. der Makronährstoffe bisher tendenziell eher unterernährt wurden. Diese Tatsache zeigt sich insbesondere auch in den nachfolgend diskutierten Ersetzbarkeiten auf den Intensivstationen, bei Patienten mit kardiologischen Nebendiagnosen und zunehmendem PIM 2-Code, also bei Patienten mit einer höheren Krankheitslast.

Zugleich muss aber ein Glucose-Overfeeding und damit einhergehende Hyperglykämien verhindert werden.[2] Wird die Ersetzbarkeit der Glucose-Gaben beider PN1-Lösungen betrachtet, zeigt sich erwartungsgemäss, dass die Gaben mit der PN1 10% nie ersetzt werden können. Mit Numeta® Neo würde auf jeden Fall mehr Glucose zugeführt. Die PN1 10% ist absichtlich so formuliert, dass sie einen tieferen Glucose-Gehalt aufweist, damit sie in Fällen von Hyperglykämien zum Einsatz kommen kann.

Die Analyse der Verordnungsdaten der PN1 10%, welche bei Frühgeborenen und Neugeborenen mit einem Körpergewicht unter 2.5 kg eingesetzt wird, zeigt zwei Faktoren auf, die ihre Ersetzbarkeit mit Numeta® Neo einschränken. Einerseits werden der PN1 10% weniger häufig Natrium und Kalium zugespritzt (vgl. Resultate Kapitel 5.3), als dies bei den anderen PN-Lösungen der Fall ist. Andererseits liegen sämtliche Glucose-Verordnungen tiefer, als wenn man das verordnete Volumen mit Numeta® Neo verabreichen würde. Beides sind Hinweise, dass in der Neonatologie bei Dyselektrolytämien und Hyperglykämien die bisherige individualisierbare Standardlösung mit einem tieferen Glucose-Gehalt und der Möglichkeit, weniger Elektrolyte zu verabreichen als mit Numeta®, unverzichtbar sind. Deshalb muss auch in Zukunft auf PN1 10% zurückgegriffen werden können (vgl. Resultate Kapitel 5.5.1).

PN1 15% enthält mehr Glucose und besitzt damit eine höhere Glucose-Ersetzbarkeit von 76% als PN1 10%. Dies kommt wahrscheinlich dadurch zustande, weil die PN1 15% bei Patienten eingesetzt wird, die keine Hyperglykämien zeigen. Werden nur die Glucose-Gaben betrachtet, kann die PN1 15% künftig mit Numeta® Neo ersetzt werden und muss nicht mehr an Lager gehalten werden. Treten unter Numeta® Neo Hyperglykämien auf, müsste auf eine PN1 10% umgestellt werden.

Die *ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition* empfehlen die Aminosäuren-Gabe bei Frühgeborenen mit der Zieldosierung von 2.5-3.5 g/kg KG/d. Bei stabilen termingeborenen Kindern liegt die Empfehlung zwischen 1.5-3.5 g/kg KG/d.[4]
Die Lipid-Gaben werden für Frühgeborene mit maximal 4 g/kg/d und bei Termingeborenen mit maximal 3 g/kg/d angegeben.[6]
Die Dosierungsempfehlung für die Aminosäuren umfasst damit einen relativ grossen Dosierungsbereich. Bei den Lipiden dagegen wird nur eine Maximaldosierung angegeben, die nicht überschritten werden sollte. Allerdings gibt es bei beiden Makronährstoffen keine Möglichkeit, die individuell adäquate Dosierung zu monitorisieren, wie dies bei Glucose mit der Bestimmung des Glucosegehalts im Blut resp. mit dem Auftreten einer Hyperglykämie möglich ist.[2]
Mit Ausnahme einer einzigen PN1 10%-Verordnung sind alle anderen Verordnungen in der durchgeführten Studie bzgl. der Aminosäuren nicht ersetzbar. Die mit Numeta® theoretisch verabreichbare Aminosäuren-Menge würde in diesen Fällen mehr als 10% oberhalb der bisherigen Aminosäuren-Verordnungen liegen. Dasselbe gilt für die Lipid-Gaben. Hier liegen 47% der mit Numeta® theoretisch verabreichbaren Lipid-Mengen um mehr als 10% oberhalb der bisherigen Verordnungen. Dies entspricht aber für beide Makronährstoffe nicht einer absoluten Nicht-Ersetzbarkeit, weil wie oben beschrieben eine Verabreichung einer höheren Menge an Makronährstoffen in vielen Fällen für eine bessere Ernährung sogar erwünscht wäre und diese bisher aufgrund limitierter Totalflüssigkeitszufuhr nicht erreicht wurde. Die bisher verminderte Aminosäuren- und Lipidzufuhr kann aber auch aufgrund von tieferen internen Richtlinien eingetreten sein. Am Universitäts-Kinderspital Zürich werden aktuell nämlich 1-2 g/kg KG/d Aminosäuren und 1-3 g/kg KG/d Lipide empfohlen. Diese Zielwerte liegen tiefer als diejenigen, welche in den Guidelines empfohlen werden. Lapillonne et al. haben im Jahr 2013 bereits gezeigt, dass internationale Guidelines zur parenteralen Ernährung bei Frühgeborenen je nach Spital verschieden ausgelegt und befolgt werden.[55] Es ist deshalb wichtig, dass die Guidelines für die klinische Praxis am Universitäts-Kinderspital Zürich in geeigneter Weise adaptiert und implementiert werden.

Erfreulicherweise hätte ein grosser Teil der Elektrolytgaben, die mit PN1 10% resp. 15% verabreicht wurden, auch mit Numeta® Neo durchgeführt werden können. Einzig bei Kalium und einigen Natrium-Verordnungen traf dies nicht zu. Beim Ersatz durch Numeta® Neo hätte man mehr Natrium und Kalium verabreicht, was möglicherweise zu einer Hyperkaliämie und/oder zu einer Hypernaträmie geführt hätte. Dass der Natrium- und Kalium-Gehalt von Numeta® Neo bei Frühgeborenen unter der 32. SSW in den ersten Tagen nach Geburt problematisch sein kann, wurde bereits von Evering et al. beschrieben.[35] Somit müsste bei diesen Kindern bei Einführung von Numeta® auf PN1 10% umgestellt und Elektrolyte nach individuellem Bedarf zugefügt werden.

Diese Erkenntnisse bestätigen auch die Erfahrungen des Astrid Lindgrens children's hospital, Karolinska University Hospital (Stockholm, Schweden). Dort wird Numeta® Neo standardmässig ab der 25. SSW eingesetzt. Bei Frühgeborenen vor der 25. SSW bestimmt der behandelnde Arzt aufgrund der individuellen klinischen Situation, ob mit Numeta® Neo oder mit einer individuellen PN behandelt wird. Treten Hyperglykämien und Dyselektrolytämien auf, wird bei allen Frühgeborenen auf eine individuelle PN-Herstellung durch die Spitalapotheke zurückgegriffen.[56]

6.2.2 Ersetzbarkeit der PN2 und PN2 EF

Wird die Ersetzbarkeit der PN2 betrachtet, zeigt sich erneut, dass die Makronährstoff-Verordnungen nur zur Hälfte ersetzbar sind. Wie bereits bei der Ersetzbarkeit der PN1 beschrieben, wurden entweder aufgrund einer limitierten täglichen Totalflüssigkeitszufuhr oder weil eher tief verordnet wurde. Mit Numeta® Ped G16%E würden mehr Makronährstoffe appliziert, als dies bisher mit PN2 der Fall war. Dies bedeutet jedoch auch in diesen Fällen nicht, dass Numeta® nicht trotzdem verwendet werden könnte. Entweder würde man, wie bereits zuvor beschrieben, mit identischem Volumen und gleichzeitig höherer Makronährstoffkonzentration eine bessere Ernährungssituation herbeiführen oder man appliziert ein kleineres Volumen, weil aufgrund der klinischen Situation nicht die maximal mögliche Menge gegeben werden muss.

Die Natrium- und Kalium-Verordnungen der PN2 zeigen eine 50%-ige resp. 68%-ige Ersetzbarkeit, so dass Numeta® trotzdem hätte eingesetzt werden können oder die zusätzlich notwendigen Elektrolytmengen durch Zuspritzungen resp. durch parallele Gaben hätten verabreicht werden können.

In einigen Fällen wurden mit PN2 sehr tiefe Kationen-Mengen verabreicht, so dass mit der theoretisch verabreichbaren Numeta®-Menge bis zu 2 mmol/kg/d mehr Kalium appliziert würde. Mit Numeta® Ped G16%E hätte man bei Verabreichung desselben Volumens somit eine zu hohe Elektrolytzufuhr erreicht, so dass in diesen Fällen eine Ersetzbarkeit tatsächlich nicht gegeben war. Für diese Fälle muss weiterhin die PN2 EF als Reservelösung vorrätig gehalten werden, welche durch Zuspritzen von tieferen Natrium- und Kalium-Mengen nach Bedarf individualisiert werden kann.

Im Vergleich zu den Kationen-Gaben zeigt Chlorid eine sehr hohe Ersetzbarkeit. Es wird der aktuell eingesetzten PN2-Lösung in Form von NaCl und KCl in grosser Menge bereits zugeführt. Man kann davon ausgehen, dass mit dem Einsatz von Numeta® Ped G16%E keine neuen Probleme, insbesondere hyperchlorämische Azidosen, zu erwarten sind. Zudem werden Hypernatriämien und Hyperchloridämien am Universitäts-Kinderspital Zürich hauptsächlich von den zahlreichen NaCl-Trägerlösungsinfusionen verursacht, in denen Arzneimittel gelöst werden müssen und nicht hauptsächlich durch die in einer PN enthaltenen Elektrolyte.

6.2.3 Ersetzbarkeit während des Kostaufbaus und der stabilen Phase

Die Ernährung mit PN-Lösungen wird langsam aufgebaut. Die verordnete Menge PN unterscheidet sich dabei täglich. Besonders auf den Intensivstationen und in schwierigen klinischen Situationen kann die Menge an verordneten Nährstoffen zu Beginn erheblich variieren. Aus diesem Grund wurde auf den Intensivstationen die Ersetzbarkeit der verordneten PN während den wenigen Tagen des Kostaufbaus einzeln untersucht.

Die grundsätzliche Ersetzbarkeit wurde dagegen primär in der stabilen ausgebauten Phase untersucht, weil die Daten während des Kostaufbaus einen grossen Einfluss auf den Mittelwert gehabt und damit das Resultat verfälscht hätten. Indem die täglichen Verordnungen in der stabilen Phase gemittelt wurden, könnten aber nicht ersetzbare Verordnungen einzelner Tage allenfalls verloren gehen. Es ist daher möglich, dass ein Anteil an PN-Gaben nicht korrekt beurteilt wurde.

Um dennoch zu prüfen, ob die aktuell eingesetzten PN-Lösungen durch Numeta® auch während des Kostaufbaus ersetzt werden könnten, wurden risikobasiert Verordnungen der Intensivstationen (höherer PIM 2-Code → höhere Krankheitslast) während der Einschleichphase analysiert. In dieser Phase befinden sich schwerkranke Patienten in instabilen klinischen Situationen, so dass sich die Ernährung von Tag zu Tag stark unterscheiden kann, weshalb jeder Tag einzeln analysiert wurde.

Bei PN1 10% zeigte sich kein Unterschied zwischen dem Kostaufbau und der stabilen Phase.
Bei PN1 15% und PN2 werden in der Einschleichphase hingegen weniger Makronährstoffe und damit auch weniger Gesamtenergie zugeführt. Dies könnte darin begründet sein, dass bei schwerer Krankheitslast oder metabolisch instabilen Kindern, die physiologische Stoffwechselsituation mit einem tieferen Bedarf berücksichtigt wurde oder wegen der zahlreichen benötigten Arzneimittel aufgrund einer Volumenüberlastung keine höhere PN-Gabe möglich war.

Der Vergleich der täglichen Verordnungen während des Kostaufbaus auf den Intensivstationen mit den stabilen Verordnungen der Neonatologie und der Normalstationen, wo deutlich weniger kranke Patienten hospitalisiert sind (vgl. Verteilung des PIM 2-Codes, Anhang 10.2.2 Supplementabbildung S1) wurde risikobasiert durchgeführt. Riskin et al. haben bereits gezeigt, dass in metabolisch instabilen Situationen, wie sie häufig zu Beginn einer Hospitalisation auf der Intensivstation vorzufinden sind, der Bedarf für eine individuelle PN gegeben sein kann.[57] Dieser Tatsache wurde im erstellten Flussdiagramm Rechnung getragen, indem bei Dyselektrolytämien, bei Niereninsuffizienz oder Hyperglykämien auf eine bisherige PN-Lösung (PN1 10% resp. PN2 EF) umgestellt werden kann. In der Annahme, dass der Kostaufbau bei weniger kranken Patienten mit weniger Flüssigkeitseinschränkungen und parallel-applizierten Arzneimitteln tendenziell einfacher durchgeführt werden kann, wurden die Daten des Kostaufbaus der Neonatologie und der Normalstationen nicht untersucht, sondern nur die Tage der stabilen Ernährungsphase in die Auswertungen eingeschlossen.

Die vergleichbar höhere Makronährstoffzufuhr mit Numeta® ist in Situationen, in denen bisher aufgrund einer eingeschränkten Totalflüssigkeit eine ungenügende Ernährungssituation vorherrschte, klar von Vorteil. Parallel dazu, und dies wird auf den Intensivstationen stets durchgeführt, muss eine enge Elektrolytüberwachung stattfinden, damit eine zu tiefe oder zu hohe Zufuhr frühzeitig erkannt wird und gegebenenfalls auf eine elektrolytfreie PN gewechselt werden kann oder Elektrolyte zusätzlich gegeben werden können.

6.2.4 Ersetzbarkeit auf den verschiedenen Stationen und mit oder o. kardialer Nebendiagnose

Die vorliegende Studie zeigt, dass insbesondere auf den Intensivstationen, bei Patienten mit kardiologischen Nebendiagnosen oder hoher Krankheitslast (hoher PIM 2-Code) weniger Makronährstoffe gegeben wurden, als dies mit demselben Volumen an Numeta® möglich wäre. Die Ersetzbarkeit gemäss Definition (vgl. Methoden Kapitel 4.3, Tabelle 11) ist aus diesem Grunde in vielen Fällen nicht gegeben. Wie bereits beschrieben, ist aber gerade die Verabreichung von mehr Makronährstoffen in gewissen klinischen Situationen sogar erwünscht. Dass der Einsatz einer zugelassenen PN auf Intensivstationen grundsätzlich möglich ist, zeigten Krohn et al. bereits.[58]

Werden die Gaben auf der Neonatologie mit denjenigen der Intensivstationen verglichen, sind die Makronährstoffe auf der Neonatologie tendenziell häufiger ersetzbar. Das heisst, auf der Neonatologie wurden bereits jetzt mit den PN2-Lösungen Mengen verabreicht, wie wenn die verabreichten Volumina durch Numeta® ersetzt würden. Auf der Neonatologie liegen die Verordnungen somit mehrheitlich innerhalb des definierten Substitutionsbereichs. Auf den Intensivstationen ist dies dagegen weniger häufig der Fall. Hier werden weniger Makronährstoffe verordnet, als mit Numeta® theoretisch gegeben werden könnten. Auf der Intensivstation sind schwerkranke und instabile Kinder vorzufinden. Es laufen zahlreiche zusätzliche Arzneimittelinfusionen, die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) oder Dialysen kommen zum Einsatz. Damit ist die Durchführung einer parenteralen Ernährung hinsichtlich nicht Überschreiten der Totalflüssigkeit und möglichen Elektrolytverschiebungen viel komplexer verglichen mit stabileren Kindern auf der Neonatologie.

Dasselbe Bild zeigt sich bei Kindern mit kardialen Nebendiagnosen, bei denen die Makronährstoffe weniger häufig ersetzt werden können, also tiefer liegen, als mit Numeta® gegeben würde.
Dennoch, würde mit Numeta® in beiden Fällen - auf den Intensivstationen oder bei Patienten mit kardialer Nebendiagnose - mit der Gabe desselben Volumens eine höhere Menge Makronährstoffe zugeführt. Dies wäre insbesondere in Situationen, in denen die Ernährung schwierig ist und bei eingeschränkter Totalflüssigkeit, von erheblichem Vorteil.

Auch wenn die Ersetzbarkeit der Makronährstoffe zwischen den Subgruppen „mit oder ohne kardiale Nebendiagnose“ nur bei Verordnungen der PN2 statistisch signifikant ist, zeigt sich bei der PN1 15% dieselbe Tendenz. Dass bei der PN1 15% keine statistische Signifikanz festgestellt werden konnte, ist wahrscheinlich auf die geringe Menge an PN1 15%-Verordnungen zurückzuführen. Auch bei den PN1 10% Verordnungen ist ein möglicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht erkennbar, weil mit total 11 Verordnungen ebenfalls keine korrekte statistische Aussage gemacht werden kann.

Bisher wurden die Elektrolyte aufgrund der aktuellen klinischen Situation und gemäss der täglich überprüften Laborwerte individuell verordnet und der PN zugefügt.
Auf den Intensivstationen werden mehrmals täglich, auf der Neonatologie meist einmal täglich, Blutgasanalysen durchgeführt. Die Verordnungen der Elektrolyte zeigen auf den Intensivstationen bei PN2-Verordnungen eine höhere Ersetzbarkeit als auf der Neonatologie. Die Elektrolyte liegen folglich entweder im Substitutionsbereich oder werden der PN in höheren Mengen zugefügt, als sie in demselben Volumen Numeta® enthalten sind. Da die Elektrolytverordnungen auf den Intensivstationen aufgrund von mehrmals täglichen Blutgasanalysen erfolgen, kann man davon ausgehen, dass sie adäquat waren. Mit Numeta® würde folglich oft eine adäquate Elektrolytzufuhr mit weniger Zuspritzungen resp. weniger Manipulationen durchgeführt.

Die höhere Elektrolytersetzbarkeit bei PN2-Gaben auf den Intensivstationen könnte auch auf die häufige Furosemid-Gabe zurückgeführt werden. Furosemid wird in der Intensivmedizin oft verwendet und fördert neben der Flüssigkeits- auch die Elektrolytausscheidung. Wird Furosemid eingesetzt, müssen die Natrium- und Kaliumverluste mit einer erneuten Zufuhr wieder ausgeglichen werden. Mit dem Einsatz von Numeta® Ped G16%E würde dieser Bedarf durch den höheren Natrium- und Kaliumgehalt der Lösung bereits berücksichtigt. Dieser Furosemid-Effekt ist bei beiden PN1-Lösungen nicht ersichtlich. Einerseits kann mit der tiefen Anzahl untersuchten Verordnungen keine statistisch signifikante Aussage gemacht werden, andererseits wird in der Neonatologie, wenn immer möglich, auf Furosemid verzichtet, so dass keine forcierte Elektrolytausscheidung auftritt und deshalb auch keine grösseren Elektrolytmengen zugeführt werden müssen.[59]

Wird die Ersetzbarkeit der Elektrolyte zwischen Patienten mit und ohne kardiale Nebendiagnose verglichen, konnte ebenfalls kein Unterschied beobachtet werden. Beide Subgruppen zeigen jedoch eine gewisse Tendenz zur Ersetzbarkeit von Natrium, Kalium und Chlorid.

6.3 Korrelation der Ersetzbarkeit mit der Krankheitslast

Die Ersetzbarkeit der Makronährstoffe der bisher eingesetzten PN-Lösungen mit Numeta® nimmt mit zunehmendem PIM 2-Code ab. Die Ersetzbarkeit der Elektrolyte ist bereits bei tiefem PIM 2-Code relativ hoch und nimmt mit zunehmendem Wert des PIM 2-Codes noch zu.
Der PIM 2-Code ist grundsätzlich ein Wert für die Mortalität eines Kindes auf pädiatrischen Intensivstationen[60], wird aber im vorliegenden Zusammenhang mit der Morbiditätslast gleichgesetzt. Je höher der PIM 2-Code, je höher das Mortalitätsrisiko, desto kränker ist der Patient. Die gefundene Korrelation zwischen zunehmendem

PIM 2-Code und der abnehmenden Wahrscheinlichkeit, dass bisher verordnete Makronährstoffe mit Numeta® auf die gleiche Weise substituiert werden können, widerspiegelt die in den vorangegangenen Kapiteln dargelegten Erkenntnisse, dass auf den Intensivstationen und bei Patienten mit kardiologischen Nebendiagnosen mit demselben Numeta®-Volumen die Makronährstoffe in höheren Mengen gegeben würden. Dies kann einerseits auf eine eingeschränkte Totalflüssigkeit zurückzuführen sein, so dass nicht mehr Volumen verabreicht werden durfte und damit bisher zu wenig Makronährstoffe appliziert wurden, oder dass absichtlich aufgrund eines katabolen Metabolismus nicht mehr gegeben werden konnte. In ersterem Fall zeigt sich mit Numeta® ein klarer Vorteil, weil die tatsächlich benötigte Nährstoffmenge in kleinerem Volumen verabreicht werden könnte. In letzterem Fall müsste auch mit Numeta® vorsichtig dosiert werden. Man müsste weniger als die maximal zugelassene Menge verabreichen.

Die relativ hohe und gleichzeitig zunehmende Ersetzbarkeit der Elektrolyte bei ansteigendem PIM 2-Code zeigt, dass die bisherige Praxis des Zuspritzens mit einem Wechsel auf Numeta® nicht mehr erforderlich ist. Mit der zugelassenen Lösung, welche standardisierte Elektrolytmengen in höherer Konzentration als die PN-Lösungen enthält, könnte bereits ein grosser Teil der Elektrolytgaben abgedeckt werden. Es gibt auch bei hoher Krankheitslast kaum Fälle, bei denen eine Ersetzbarkeit nicht möglich ist. Die Ersetzbarkeit nimmt mit zunehmendem PIM 2-Code sogar zu.
Dennoch muss die Tatsache, dass die beiden Elektrolyte Natrium und Kalium bei Patienten mit einem PIM 2-Code unterhalb von 10 weniger oft ersetzbar sind als bei höherem PIM 2-Code, für die zukünftige Handhabung der Elektrolyte auf den Intensivstationen mitberücksichtigt werden. Da die meisten Patienten auf den Intensivstationen einen PIM 2-Code unter 10 besitzen - der Median liegt in der vorliegenden Studie bei 6.04 (vgl. Resultate Kapitel 5.1, Tabelle 13 und Verteilung des PIM 2-Codes Supplementabbildung S1) – kann die Nicht-Ersetzbarkeit auf eine nicht adäquate Elektrolytzufuhr auf den Intensivstationen hinweisen. Dies müsste jedoch in einer weiteren Untersuchung genauer betrachtet werden.

Des Weiteren sollte nicht ausser Acht gelassen werden, dass der Einsatz der elektrolytfreien PN2 aufgrund der geringen Anzahl in die statistische Analyse nicht eingeflossen ist. In Fällen, in denen eine PN2 EF eingesetzt werden muss, braucht es weiterhin ein Formula Produkt. Damit würde man weiterhin die Möglichkeit besitzen, in Ausnahmefällen individuelle, insbesondere tiefere Elektrolytmengen zu infundieren.

Die Devianz ist ein Mass für die Qualität der berechneten Korrelation zum vorhandenen Datensatz. Sie kann Werte von 0 bis unendlich annehmen. Die in der Auswertung vorgefundenen Werte zwischen 37.32 und 160.3 sind als tief und damit die Qualität des Modells als gut einzustufen.

6.4 Korrelation der Ersetzbarkeit bezüglich Alter der Patienten

Wird die Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe mit dem Gestationsalter bei Geburt oder dem chronologischen Alter verglichen, zeigt sich keine zu- oder abnehmende Korrelation. Das bedeutet, das Alter oder die Frühgeburtlichkeit allein sind keine Einflussfaktoren, die für oder gegen eine Substitution sprechen.

7. Stärken und Limitationen

Die vorliegende Arbeit zeigt das Ausmass der Ersetzbarkeit der bisher am Universitäts-Kinderspital verwendeten PN-Lösungen mit einem zugelassenen Produkt bei Früh- und Neugeborenen sowie bei Kindern bis 2 Jahren, inwieweit ein hochstandardisiertes, zugelassenes Produkt verwendet werden kann und in welchen Fällen weiterhin auf ein Formula-Produkt zurückgegriffen werden muss.
Zum ersten Mal wird wissenschaftlich aufgezeigt, in welchen Subgruppen eine Ersetzbarkeit möglich ist und in welchen Fällen individualisierbare, teilstandardisierte Lösungen verwendet werden müssen.
Des Weiteren widerspiegelt die Untersuchung, was bisher am Universitäts-Kinderspital Zürich durch die Ärzteschaft sowie die Ernährungsberatung klinisch beobachtet werden konnte: auf den Intensivstationen, bei Kindern mit kardiologischen Nebendiagnosen oder mit zunehmender Krankheitslast war die Makronährstoffzufuhr oft zu tief, um eine adäquate Ernährung sicherzustellen. Dies kann mit dem Einsatz von Numeta® verbessert werden. Ausserdem wird aufgezeigt, dass die Elektrolytverordnungen vielfach so hoch waren, dass sie mit Numeta® ersetzt oder mit Zuspritzungen resp. mit paralleler Gabe analog dosiert werden können.

Da bisher mit den PN-Lösungen zu den vorgegebenen Glucose- und Aminosäuren-Phasen und den wenigen enthaltenen Elektrolyten fast beliebige Mengen an Lipiden und Elektrolyten zusätzlich verordnet werden konnten, kann die gleichzeitige Ersetzbarkeit nicht pro Patient über alle Nährstoffe und Elektrolyte klar aufgezeigt werden. Es stellt sich aber die Frage, ob diese hochgradige Individualisierung tatsächlich notwendig und anzustreben ist. Die Ersetzbarkeit der individuell verordneten PN-Komponenten wurde deshalb pro Nährstoff einzeln betrachtet, obwohl damit keine Aussage über die Ersetzbarkeit der Gesamtverordnungen gemacht werden kann. Dennoch gibt es Hinweise, dass mit den zugelassenen Produkten eine höhere und damit bessere Makronährstoffzufuhr durchgeführt werden kann und die Elektrolyte auch mit Numeta® in vergleichbaren Dosierungen appliziert würden.

Die Güte der Verschreibung und die Korrektheit der Verordnung sowie die Übereinstimmung mit den Guidelines wurden im Rahmen der durchgeführten Studie nicht analysiert. Es ist anzunehmen, dass es Fälle gibt, bei denen zu tief verordnet wurde, weil die Guidelines bewusst oder unbewusst nicht eingehalten wurden. Damit wurden diese Verordnungen mit den in dieser Studie definierten Substitutionskritierien als „nicht-ersetzbar“ beurteilt, obwohl mit der theoretisch verabreichbaren Menge Numeta® eigentlich eine bessere Ernährung durchgeführt werden könnte.

Des Weiteren wurden die interdisziplinär festgelegten Substitutionsbereiche, insbesondere der Elektrolyte, nach Einschätzung der Kliniker verhältnismässig eng gewählt. Damit sollte sichergestellt werden, dass mit einer allfälligen Numeta®-Gabe keine zu hohen Elektrolytzufuhren stattfinden und damit einhergehende Hyperelektrolytämien auftreten würden, welche die Patientensicherheit gefährden könnten. Mit den festgelegten engeren Substitutionsbereichen wird dies verhindert. Die Ersetzbarkeit ist dementsprechend wahrscheinlich tiefer, als wenn die erlaubten Substitutionsbereiche grösser gewählt worden wären.

Fast 50% der untersuchten Kinder wiesen eine kardiale Nebendiagnose auf. Die beurteilten Diagnosen scheinen für ein universitäres Umfeld plausibel. Möglicherweise läge die Ersetzbarkeit aber in einem Spital, welches nicht so hochspezialisierte Fälle behandelt, wie das Universitäts-Kinderspital Zürich, noch höher.

Ein weiterer Bias könnte das Vorliegen des GC sein, welcher oft in kritischen Situationen bei sehr kranken Kindern erteilt wird und damit die untersuchte Population kränker war als alle Patienten gesamthaft, die am

Universitäts-Kinderspital Zürich tatsächlich mit einer PN ernährt werden müssen. Es ist möglich, dass weniger kranke Kinder nicht in die Studie eingeschlossen wurden, aber mit einer zugelassen PN problemlos ernährt werden könnten und damit die Ersetzbarkeit durch ein zugelassenes Produkt nochmals höher wäre.

8. Ausblick

Mit den vorliegenden Resultaten und dem vorgeschlagenen Flussdiagramm zur Wahl der verschiedenen PN-Lösungen (zugelassene Produkte und Formula hospitalis-Produkte) kann der Einsatz von Numeta® parallel zu den bisherigen PN-Lösungen PN1 10% und PN2 EF angegangen werden. Dieser Wechsel wird für das gesamte Spital angestrebt.

Künftig ist der Einsatz eines zugelassenen Produktes in der parenteralen Ernährung erste Wahl und nur bei gewissen Indikationen soll auf Formula-Produkte ausgewichen werden. (vgl. Resultate Kapitel 5.11, Abbildung 9) Anstelle von PN1 10% und PN2 EF könnte alternativ ausschliesslich das zugelassene Produkt verwendet werden, allerdings in tieferer Dosierung oder mit einer langsameren Applikationsgeschwindigkeit. Damit würde eine tiefere Glucose- resp. Elektrolytzufuhr gleichermassen sichergestellt und trotzdem ein zugelassenes Produkt eingesetzt.

Ob die bisherigen PN-Lösungen (PN1 10% und PN2 EF) oder tief dosiertes Numeta® ausschliesslich bei den erwähnten Indikationen eingesetzt oder ob im Verlauf noch weitere Indikationen aufgenommen resp. gewisse Indikationen gestrichen werden müssen, wird sich im klinischen Alltag zeigen. In einem zweiten Schritt kann das Flussdiagramm weiter vereinfacht und den klinischen Gegebenheiten angepasst werden.

Damit die Patientensicherheit jederzeit gewährleistet ist, muss diese Philosophieänderung in der parenteralen Ernährung und der damit verbundene Wechsel der Produkte sowie die praxistaugliche Implementierung der internationalen Guidelines sorgfältig vorbereitet und interdisziplinär mit Schulungen eng begleitet werden. Zudem müssen diverse Merkblätter und Hilfestellungen für den klinischen Alltag angepasst und ggf. neu validiert werden.

9. Literatur

1. UpToDate. Nutrition support in critically ill patients: Parenteral nutrition. (2021).
2. Mesotten, D. *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Carbohydrates. *Clinical Nutrition* **37**, 2337–2343 (2018).
3. Greber-Platzer, S. *et al.* Parenteral nutrition of preterm and term infants, children and adolescents: Consensus paper based on the guidelines of the ESPGHAN, ESPEN, ESPR and CSPEN. *Monatsschrift fur Kinderheilkunde* **168**, 634–643 (2020).
4. van Goudoever, J. B. *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Amino acids. *Clinical Nutrition* **37**, 2315–2323 (2018).
5. Fresenius Kabi Schweiz AG. Fachinformation SmofKabiven Inf Lösung. (2016).
6. Lapillonne, A. *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Lipids. *Clinical Nutrition* **37**, 2324–2336 (2018).
7. Joosten, K. *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Energy. *Clinical Nutrition* **37**, 2309–2314 (2018).
8. Jochum, F. *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Fluid and electrolytes. *Clinical Nutrition* **37**, 2344–2353 (2018).
9. Bronsky, J. *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clinical Nutrition* **37**, 2366–2378 (2018).
10. Fresenius Kabi Schweiz AG. Fachinformation Vitalipid N Infant / Adult. (2006).
11. Fresenius Kabi Schweiz AG. Fachinformation Soluvit N. (2019).
12. Baxter. Fachinformation Cernevit. (2019).
13. Mihatsch, W. *et al.* Lichtschutz für Lösungen zur parenteralen Ernährung bei Säuglingen und Kindern bis zum Alter von zwei Jahren. Stellungnahme des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker. *Krankenhauspharmazie* **42**, 3–6 (2021).
14. Domellöf, M. *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clinical Nutrition* **37**, 2354–2359 (2018).
15. Mihatsch, W. *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Calcium, phosphorus and magnesium. **37**, 2360–2365 (2018).
16. UpToDate. Parenteral nutrition in premature infants. (2021).
17. Hartman, C. *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Complications. *Clinical Nutrition* **37**, 2418–2429 (2018).
18. Schroth, M. Parenterale Ernährung im Kindesalter. in *Anästhesie und Intensivmedizin im Kindesalter* 327–335 (Thieme Verlag, 2007).
19. UpToDate. Parenteral nutrition in infants and children. (2020).
20. Swissmedic. *Pharmacopoea Helvetica*. (2019).
21. Krämer, I. Chancen und Risiken der Herstellung von Parenteralia in der Krankenhausapotheke: Der tragische Unfall in der Universitätsmedizin Mainz. *Krankenhauspharmazie* **31**, 431–432 (2010).
22. Driscoll, D. F., Giampietro, K. & Sanborn, M. D. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. *American Journal of Health-System Pharmacy* **57**, 1343–1348 (2000).
23. Collins, C., Stollhof, B. & Krämer, I. Empfehlungen zum sicheren Umgang mit Compoundern bei der Zubereitung von parenteraler Ernährung. *Krankenhauspharmazie* **39**, 2–10 (2018).
24. Baxter. Analysenzertifikat Numeta PED G16%. (2021).
25. Fresenius Kabi Schweiz AG. Fachinformation SmofLipid Inf Emulsion 20%. (2019).

26. Bauer, K. H., Frömming, K.-H. & Führer, C. *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. (2002).
27. Knowles, J. B., Cusson, G., Smith, M. & Sitrin, M. D. Pulmonary Deposition of Calcium Phosphate Crystals as a Complication of Home Total Parenteral Nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **13**, 209–213 (1989).
28. Hill, S. E., Heldman, L. S., Goo, E. D. H., Whippo, P. E. & Perkinson, J. C. Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **20**, 81–87 (1996).
29. Bouchoud, L., Fonzo-Christe, C., Sadeghipour, F. & Bonnabry, P. Maximizing calcium and phosphate content in neonatal parenteral nutrition solutions using organic calcium and phosphate salts. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* **34**, 542–545 (2010).
30. Sobotka, L. *Basics in Clinical Nutrition*. (Galén, 2019).
31. Geissbühler, K. Analyse des Patientenbedarfs sowie der Verordnungs- und Herstellprozesse von parenteralen Nährlösungen auf den neonatologischen und pädiatrischen Abteilungen des Inselspitals in Bern. *Masterarbeit, Universität Basel* (2013).
32. Baxter. Numeta G16%E A Quick Reference Guide to Additions and Stability. (2013).
33. Bernet, V. & Frey, B. *Ernährung von Neugeborenen : Richtlinien*. 3–6 (2009).
34. Riskin, A. *et al.* ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Standard versus individualized parenteral nutrition. *Clinical Nutrition* **37**, 2409–2417 (2018).
35. Evering, V. H. M., Andriessen, P., Duijsters, C. E. P. M., Brogtrop, J. & Derijks, L. J. J. The Effect of Individualized Versus Standardized Parenteral Nutrition on Body Weight in Very Preterm Infants. *Journal of Clinical Medicine Research* **9**, 339–344 (2017).
36. Bolisetty, S. *et al.* Improved nutrient intake following implementation of the consensus standardised parenteral nutrition formulations in preterm neonates a before-after intervention study. *BMC Pediatrics* **14**, 1–7 (2014).
37. Bolisetty, S. *et al.* Standardised neonatal parenteral nutrition formulations - an Australasian group consensus 2012. *BMC Pediatrics* **14**, 1–11 (2014).
38. Nagelkerke, S. C. J. *et al.* Standardized and Individualized Parenteral Nutrition Mixtures in a Pediatric Home Parenteral Nutrition Population. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **70**, 269–274 (2020).
39. Bouchoud, L., Fonzo-Christe, C., Sadeghipour, F. & Bonnabry, P. How standardised are paediatric parenteral nutrition formulations in Europe? *EJHP Science* **16**, 1–4 (2010).
40. Sommer, I. Development of a standardized pediatric parenteral nutrition for the first days of life of a term or preterm newborn. in (ed. EAHP, P.) (2021).
41. Lehmann, C. U. & Miller, M. R. Standardization and the practice of medicine. *Journal of Perinatology* **24**, 135–136 (2004).
42. Braegger, C. & Vonbach, P. *Parenterale Ernährung (G7)*. (2020).
43. Spitalpharmazie Universitäts-Kinderspital Zürich. *LL – 080105 Kompatibilität bei Applikation über dasselbe Lumen für IPS/Neo*. (2020).
44. Spitalpharmazie Universitäts-Kinderspital Zürich. *Zumischbarkeiten und Kompatibilitätsdaten zu den PN 1 – 3*. vol. 2 (2017).
45. Baxter. NUMETA Neo Produktinformation. (2016).
46. B. Braun. Auskunft zu Nutriflex Neoperi. (2021).
47. Baxter. Fachinformation Numeta G 13 % E Emulsion zur Infusion (D). (2020).
48. Kantonsapotheke Zürich. *Spezifikation_PN-Lösung 1 Glucose 15% 2-Kammerbeutel_250ml*. (2020).
49. Kantonsapotheke Zürich. *Spezifikation_PN-Lösung 1 Glucose 10% 2-Kammerbeutel_200ml*. (2020).

50. Baxter. Fachinformation Numeta PED Inf Lös. (2019).
51. Kantonsapotheke Zürich. *Analysenzertifikat PN-Lösung 2 KA 2-Kammerbeutel 500 mL*. (2019).
52. Kantonsapotheke Zürich. Spezifikation PN-Lösung 2 Elektrolytfrei 2 Kammerbeutel_500ml.pdf. (2020).
53. Johnson, M. J. *et al.* Research priorities in pediatric parenteral nutrition: a consensus and perspective from ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN. *Pediatric Research* (2021) doi:10.1038/s41390-021-01670-9.
54. Braun Christine. Personal Communication with Baxter AG. (2022).
55. Lapillonne, A., Carnielli, V. P., David, N. & Mihatsch, W. Quality of newborn care: adherence to guidelines for parenteral nutrition in preterm infants in four European countries. *Open* **3**, 3478 (2013).
56. Wackernagel Dirk. Parenteral Nutrition at the Astrid Lindgrens children's hospital, Karolinska University Hospital, Stockholm. (2021).
57. Riskin, A., Shiff, Y. & Shamir, R. Parenteral nutrition in neonatology - To standardize or individualize? *Israel Medical Association Journal* **8**, 641–645 (2006).
58. Krohn, K., Babl, J., Reiter, K. & Koletzko, B. Parenteral nutrition with standard solutions in paediatric intensive care patients. *Clinical Nutrition* **24**, 274–280 (2005).
59. Kühlwein, E. Mail Furosemid und Kalium auf der IPS resp Neo. (2022).
60. Slater, A., Shann, F. & Pearson, G. PIM2: A revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Medicine* **29**, 278–285 (2003).
61. Lorenzen, F., van den Höfel, N. & Antwerpes, F. DocCheck Flexikon: Refeeding-Syndrom. https://flexikon.doccheck.com/de/Refeeding-Syndrom (2021).

10. Anhänge

10.1 Anhang I: Dosierungen der einzelnen Nährstoffe gemäss *ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN Guidelines on pediatric parenteral nutrition*

Patientengruppe	Frühgeborene erster Tag		Frühgeborene danach		Neugeborene, Säuglinge (0-1 Mt) erster Tag		Neugeborene, Säuglinge (0-1 Mt) danach		Säuglinge (1 Mt - 10 kg) akute Phase (IPS)		Säuglinge (1 Mt - 10 kg) Stabile Phase (weaned), Erholungsphase		Kinder (11 kg - 30 kg) akute Phase (IPS)		Kinder (11 kg - 30 kg) Stabile Phase (weaned), Erholungsphase	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Glucose [g/kg/Tag]	5.8	11.5	(min. 5.8) 11.5	14.4 (max. 17.3)	3.6	7.2	(min. 2.5) 7.2*	14.4 (max. 17.3)	2.9	5.8	4.8	14	2.2	3.6	2.8	8.6

*Neugeborene <28 d bei akuter Krankheit (wie z.B. Sepsis) sollten für eine gewisse Zeit die Kohlenhydratmenge wie am 1. Tag erhalten.

Patientengruppe	Frühgeborene erste Tage		Frühgeborene danach (wachsend)		Neugeborene, Säuglinge (0-6 Mt)		Säuglinge (7 Mt - 12 Mt)		Kinder (ab 1 Jahr)	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Calcium [mmol/kg/Tag]	0.8	2.0	1.6	3.5	0.8	1.5	0.5	0.5	0.25	0.4
Magnesium [mmol/kg/Tag]	0.1	0.2	0.2	0.3	0.1	0.2	0.15	0.15	0.1	0.1
Phosphat [mmol/kg/Tag]	1.0	2.0	1.6	3.5	0.7	1.3	0.5	0.5	0.2	0.7

Patientengruppe	Frühgeborene >1500 g 1000-1500 g <1000 g 1. Tag		Frühgeborene >1500 g 1000-1500 g <1000 g 2. Tag		Frühgeborene >1500 g 1000-1500 g <1000 g 3. Tag		Frühgeborene >1500 g 1000-1500 g <1000 g 4. Tag		Frühgeborene >1500 g 1000-1500 g <1000 g 5. Tag		Frühgeborene >1500 g 1000-1500 g <1000 g Phase II		Frühgeborene >1500 g 1000-1500 g <1000 g Phase III (stable growth)	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Natrium [mmol/kg/Tag]	0 0 0	2 (3) 2 (3) 2 (3)	0 0 0	2 (3) 2 (3) 2 (3)	0 0 0	3 5 (7) 5 (7)	2 2 2	5 5 (7) 5 (7)	2 2 2	5 5 (7) 5 (7)	2 2 2	5 5 (7) 5 (7)	3 3 3	5 5 (7) 5 (7)
Kalium [mmol/kg/Tag]	0	3	0	3	0	3	2	3	2	3	1	3	1 2 2	3 5 5
Chlorid [mmol/kg/Tag]	0	3	0	3	0	3	2	5	2	5	2	5	3	5
Flüssigkeit [ml/kg/Tag]	60 70 80	80 90 100	80 90 100	100 110 120	100 110 120	120 130 140	120 130 140	140 150 160	140 160 160	160 180 180	140 140 140	160 160 160	140 140 140	160 160 160

Patientengruppe	Neugeborene 1. Tag		Neugeborene 2. Tag		Neugeborene 3. Tag		Neugeborene 4. Tag		Neugeborene 5. Tag		Neugeborene Phase II		Neugeborene Phase III (stable growth)	
	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max
Natrium [mmol/kg/Tag]	0	2	0	2	0	2	1	3	1	3	2	3	2	3
Kalium [mmol/kg/Tag]	0	3	0	3	0	3	2	3	2	3	1	3	1.5	3
Chlorid [mmol/kg/Tag]	0	3	0	3	0	3	2	5	2	5	2	3	2	3
Flüssigkeit [ml/kg/Tag]	40	60	50	70	60	80	60	100	100	140	140	170	140	160

Patientengruppe	Säuglinge (1 Mt - 1 Jahr)		Kinder (1-2 Jahre)	
	Min	Max	Min	Max
Natrium [mmol/kg/Tag]	2	3	1	3
Kalium [mmol/kg/Tag]	1	3	1	3
Chlorid [mmol/kg/Tag]	2	4	2	4
Flüssigkeit [ml/kg/Tag]	120	150	80	120

10.2 Anhang II: Supplementtabellen und -abbildungen

10.2.1 Verteilung der detaillierten Indikationen auf die verschiedenen Stationen

Tabelle S 1: Indikationen und deren Häufigkeit für eine PN-Verordnung der Stationen IPS, Neonatologie und der Normalstationen in der stabilen Phase

	Intensivstationen	**Neonatologie**	**Normalstationen**
Anzahl verschiedener Verordnungen	n=124	n=94	n=37
Indikation für PN-Verordnung			
Asphyxie	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
gi-Atresien	**27 (22%)**	**30 (32%)**	**3 (8%)**
Chylothorax	6 (5%)	1 (1%)	0 (0%)
Diarrhoe	1 (1%)	0 (0%)	2 (5%)
ECMO-Anlage	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)
gastrale Blutung	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Gastroenteritis	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Gastroschisis / Omphalozele	2 (2%)	10 (11%)	0 (0%)
GvHD	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Hiatushernie	5 (4%)	2 (2%)	0 (0%)
Ileus	4 (3%)	1 (1%)	3 (8%)
intestinale Perforation	8 (6%)	6 (6%)	3 (8%)
ischämische Colitis	12 (10%)	7 (7%)	3 (8%)
Kurzdarmsyndrom	1 (1%)	3 (3%)	**7 (19%)**
langsamer Kostaufbau	4 (3%)	0 (0%)	0 (0%)
M. Hirschsprung	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Mukositis	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)
Nahrungsunverträglichkeit	0 (0%)	2 (2%)	1 (3%)
nekrotisierende Enterokolitis (NEK)	**24 (19%)**	**14 (15%)**	**3 (8%)**
St. N. Reanimation	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
gi-Stenosen oder Passagestörungen	9 (7%)	11 (12%)	3 (8%)
ungenüg. enterale Ernährung, Malabsorption, Gedeihstörung	11 (9%)	3 (3%)	3 (8%)
Volvolus	3 (2%)	3 (3%)	4 (11%)

10.2.2 Verteilung des PIM 2-Codes auf den Intensivstationen und der Neonatologie

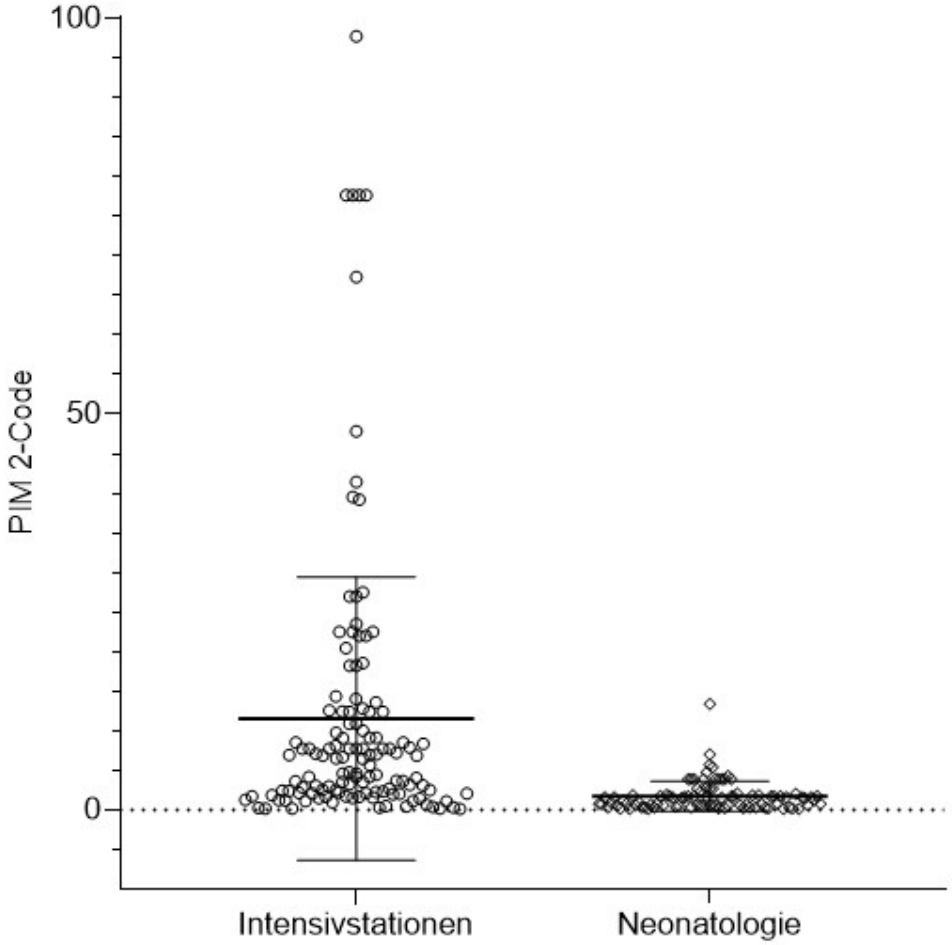


Abbildung S 1: Verteilung des patientenspezifischen PIM 2-Codes der einzelnen Verordnungen auf den Intensivstationen (n=124) und der Neonatologie (n=93)

10.2.3 Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe mit Numeta®

Tabelle S 2: Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe aller PN-Verordnungen während der stabilen Phase verglichen mit Numeta® Neo resp. Ped G16%E bei Gabe derselben oder max. zulässigen Menge Numeta® (Makronährstoffe Glu, AS, Lipide und Energie: ±10%; Na, K und Cl: ±0.5 mmol/kg; Ca und Phosphat: ±0.25 mmol/kg; Mg: ±0.1 mmol/kg der ursprünglichen Verordnung) oder Zuspritzen resp. eine parallele Gabe der Nährstoffe

	PN1 10%	**PN1 15%**	**PN2**	**PN2 EF**	***p*-Wert**[‡]
	n=11	n=38	n=196	n=9	
Makronährstoffe					
Glucose	0 (0%)	29 (76%)	94 (48%)	5 (56%)	**<0.0001**
Aminosäuren	1 (9%)	0 (0%)	88 (45%)	4 (44%)	**<0.0001**
Lipide	4 (36%)	19 (50%)	116 (59%)	6 (67%)	0.3345
Energie	1 (9%)	18 (47%)	90 (46%)	5 (56%)	0.0983
Elektrolyte					
Natrium	7 (64%)	24 (63%)	98 (50%)	4 (44%)	0.3915
Kalium	3 (27%)	20 (53%)	134 (68%)	7 (78%)	**0.0118**
Chlorid	10 (91%)	31 (82%)	190 (97%)	5 (56%)	**<0.0001**
Calcium	11 (100%)	38 (100%)	196 (100%)	1 (11%)	**<0.0001**
Phosphat	11 (100%)	38 (100%)	196 (100%)	1 (11%)	**<0.0001**
Magnesium	11 (100%)	38 (100%)	144 (73%)	2 (22%)	**0.0008**

[‡]Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Chi-Quadrat Test durchgeführt.

10.2.4 Ersetzbarkeit der PN1 10% mit Numeta® Neo

Tabelle S 3: Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der PN1 10% verglichen mit Numeta® Neo bei Gabe derselben oder max. zulässigen Menge Numeta® Neo (Makronährstoffe Glu, AS, Lipide und Energie: ±10%; Na, K und Cl: ±0.5 mmol/kg; Ca und Phosphat: ±0.25 mmol/kg; Mg: ±0.1 mmol/kg der ursprünglichen Verordnung) oder Zuspritzen resp. eine parallele Gabe der Nährstoffe

	PN1 10%	**PN1 10%$_{stab}$**	**PN1 10%$_{aufb}$**	***p*-Wert**[‡]
Anzahl verschiedener Verordnungen	n=20	n=11	n=9	
Glucose	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9999
Aminosäuren	1 (5%)	1 (9%)	0 (0%)	>0.9999
Lipide	7 (35%)	4 (36%)	3 (33%)	>0.9999
Energie	2 (10%)	1 (9%)	1 (11%)	>0.9999
Natrium	11 (55%)	7 (64%)	4 (44%)	0.6534
Kalium	6 (30%)	3 (27%)	3 (33%)	>0.9999
Chlorid	16 (80%)	10 (91%)	6 (67%)	0.2848
Calcium	20 (100%)	11 (100%)	9 (100%)	>0.9999
Phosphat	20 (100%)	11 (100%)	9 (100%)	>0.9999
Magnesium	20 (100%)	11 (100%)	9 (100%)	>0.9999

[‡]Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein exakter Test nach Fischer durchgeführt.

10.2.5 Ersetzbarkeit der PN1 15% mit Numeta® Neo

Tabelle S 4: Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der PN1 15% verglichen mit Numeta® Neo bei Gabe derselben oder max. zulässigen Menge Numeta® Neo (Makronährstoffe Glu, AS, Lipide und Energie: ±10%; Na, K und Cl: ±0.5 mmol/kg; Ca und Phosphat: ±0.25 mmol/kg; Mg: ±0.1 mmol/kg der ursprünglichen Verordnung) oder Zuspritzen resp. eine parallele Gabe der Nährstoffe

	PN1 15%	**PN1 15%$_{stab}$**	**PN1 15%$_{aufb}$**	***p*-Wert**[‡]
Anzahl verschiedener Verordnungen	n=74	n=38	n=36	
Glucose	41 (55%)	29 (76%)	12 (33%)	**0.0004**
Aminosäuren	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	>0.9999
Lipide	31 (42%)	19 (50%)	12 (33%)	0.1650
Energie	18 (24%)	18 (47%)	0 (0%)	**<0.0001**
Natrium	41 (55%)	24 (63%)	17 (47%)	0.2421
Kalium	36 (49%)	20 (53%)	16 (44%)	0.4964
Chlorid	53 (72%)	31 (82%)	22 (61%)	0.0714
Calcium	74 (100%)	38 (100%)	36 (100%)	>0.9999
Phosphat	74 (100%)	38 (100%)	36 (100%)	>0.9999
Magnesium	74 (100%)	38 (100%)	36 (100%)	>0.9999

[‡]Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein exakter Test nach Fischer durchgeführt.

10.2.6 Ersetzbarkeit der PN2 mit Numeta® Ped G16%E

Tabelle S 5: Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der PN2 verglichen mit Numeta® G16%E bei Gabe derselben oder max. zulässigen Menge Numeta® Ped G16%E (Makronährstoffe Glu, AS, Lipide und Energie: ±10%; Na, K und Cl: ±0.5 mmol/kg; Ca und Phosphat: ±0.25 mmol/kg; Mg: ±0.1 mmol/kg der ursprünglichen Verordnung) oder Zuspritzen resp. eine parallele Gabe der Nährstoffe

	PN2	**$PN2_{stab}$**	**$PN2_{aufb}$**	***p*-Wert**[‡]
Anzahl verschiedener Verordnungen	n= 377	n=196	n=181	
Glucose	102 (27%)	94 (48%)	8 (4%)	**<0.0001**
Aminosäuren	97 (26%)	88 (45%)	9 (5%)	**<0.0001**
Lipide	170 (45%)	116 (59%)	54 (30%)	**<0.0001**
Energie	100 (27%)	90 (46%)	10 (6%)	**<0.0001**
Natrium	211 (56%)	98 (50%)	113 (62%)	**0.0170**
Kalium	273 (72%)	134 (68%)	139 (77%)	0.0834
Chlorid	364 (97%)	190 (97%)	174 (96%)	0.7805
Calcium	377 (100%)	196 (100%)	181 (100%)	>0.9999
Phosphat	377 (100%)	196 (100%)	181 (100%)	>0.9999
Magnesium	314 (83%)	144 (73%)	170 (94%)	**<0.0001**

[‡]Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein exakter Test nach Fischer durchgeführt.

10.2.7 Ersetzbarkeit der PN2 EF mit Numeta® Ped G16%E

Tabelle S 6: Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der PN2 EF verglichen mit Numeta® Ped G16%E bei Gabe derselben oder max. zulässigen Menge Numeta® Ped G16%E (Makronährstoffe Glu, AS, Lipide und Energie: ±10%; Na, K und Cl: ±0.5 mmol/kg; Ca und Phosphat: ±0.25 mmol/kg; Mg: ±0.1 mmol/kg der ursprünglichen Verordnung) oder Zuspritzen resp. eine parallele Gabe der Nährstoffe

	PN2 EF	**PN2 EF_{stab}**	**PN2 EF_{aufb}**
Anzahl verschiedener Verordnungen	n=11	n=9	n=2
Glucose	6 (55%)	5 (56%)	1 (50%)
Aminosäuren	4 (36%)	4 (44%)	0 (0%)
Lipide	6 (55%)	6 (67%)	0 (0%)
Energie	5 (45%)	5 (56%)	0 (0%)
Natrium	5 (45%)	4 (44%)	1 (50%)
Kalium	9 (82%)	7 (78%)	2 (100%)
Chlorid	7 (64%)	5 (56%)	2 (100%)
Calcium	2 (18%)	1 (11%)	1 (50%)
Phosphat	1 (9%)	1 (11%)	0 (0%)
Magnesium	2 (18%)	2 (22%)	0 (0%)

Es wurde keine statistische Analyse zwischen den beiden Gruppen durchgeführt, da die Kohorte zu klein war.

10.2.8 Korrelation zwischen der Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe und der SSW bei Geburt

Tabelle S 7: Wahrscheinlichkeit der Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der PN1 10%, PN1 15% und PN2 in Assoziation der Schwangerschaftswoche (SSW) bei Geburt in der stabilen Phase der parenteralen Ernährung auf den Intensivstationen und der Neonatologie.

	OR	**95% KI**	***p*-Wert***	***D***
Glucose	0.9543	0.8905-1.020	0.1687	289.1
Aminosäuren	1.061	0.9875-1.146	0.1082	271.2
Lipide	1.043	0.9762-1.116	0.1953	281.1
Energie	0.9882	0.9248-1.056	0.7239	288.7
Natrium	0.9546	0.8902-1.020	0.1735	288.3
Kalium	1.036	0.9684-1.109	0.2987	273.8
Chlorid	1.159	1.022-1.3080	**0.0227**	75.22
Calcium	-	-	-	-
Phosphat	-	-	-	-
Magnesium	0.8995	0.8035-0.9892	**0.0277**	208.1

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, *D*: Devianz

*Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Likelihood Ratio Test durchgeführt.

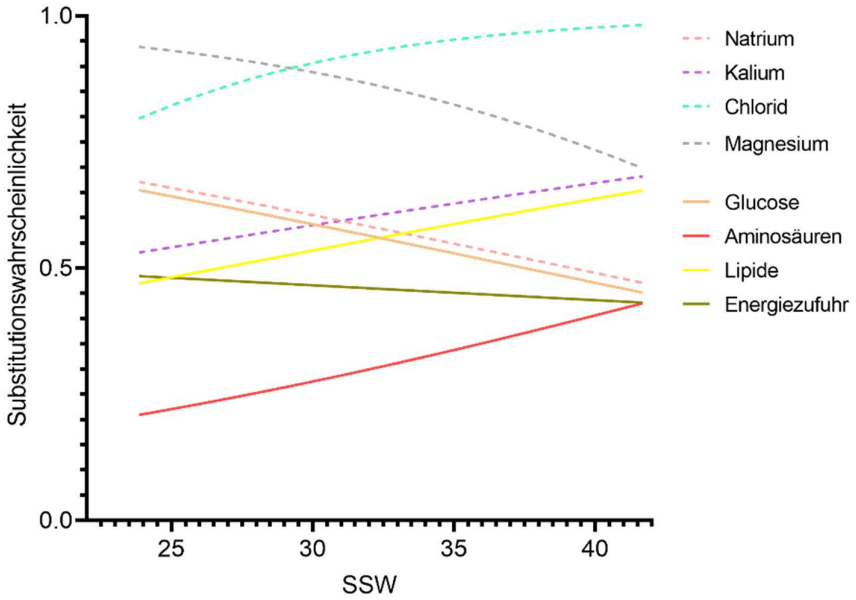


Abbildung S 2: Korrelation der Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der PN1 10%, PN1 15% und PN2 und der Schwangerschaftswoche (SSW) bei Geburt in der stabilen Phase auf den Intensivstationen und der Neonatologie.

10.2.9 Korrelation zwischen der Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe und dem chronologischen Alter

Tabelle S 8: Wahrscheinlichkeit der Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der PN1 10%, PN1 15% und PN2 in Assoziation zum Alter der Patienten zu Beginn der PN-Therapie in der stabilen, ausdosierten Phase auf den Intensivstationen und der Neonatologie.

	OR	95% KI	*p*-Wert*	*D*
Glucose	0.9954	0.9905-0.9997	**0.0334**	286.4
Aminosäuren	0.9968	0.9914-1.001	0.1662	271.8
Lipide	0.9953	0.9906-0.9994	**0.0242**	277.6
Energie	0.9920	0.9855-0.9973	**0.0016**	278.8
Natrium	1.002	0.9978-1.006	0.3937	289.5
Kalium	1.011	1.004-1.020	**0.0005**	262.8
Chlorid	1.002	0.9940-1.019	0.6627	80.22
Calcium	-	-	-	-
Phosphat	-	-	-	-
Magnesium	1.004	0.9985-1.012	0.1638	211.0

OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, *D*: Devianz

*Zur Berechnung des *p*-Wertes wurde ein Likelihood Ratio Test durchgeführt.

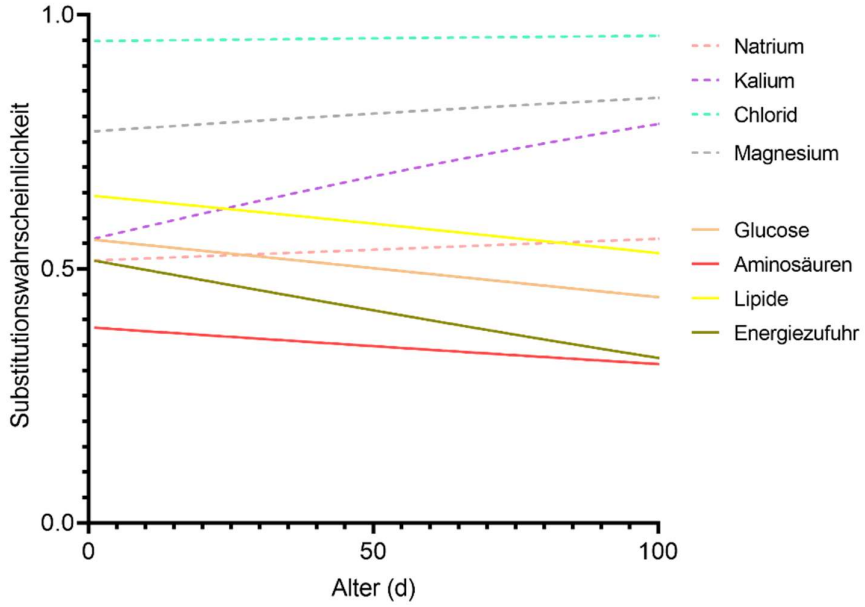


Abbildung S 3: Korrelation der Ersetzbarkeit der einzelnen Nährstoffe der PN1 10%, PN1 15% und PN2 und dem chronologischen Alter in der stabilen Phase auf den Intensivstationen und der Neonatologie.

10.3 Anhang III: Primärdaten

Vgl. separater USB-Stick.