



Inspection générale
des affaires sociales

Evaluation des pratiques en matière de nutrition parentérale pédiatrique

RAPPORT DEFINITIF

Établi par

Dr Roland CECCHI-TENERINI

Christel PIERRAT

Arnaud VANNESTE

Membres de l'IGAS

Chloé LEBLOND

Stagiaire à l'IGAS

- Janvier 2015 -

2014-168R

SYNTHESE

Par courrier en date du 24 janvier 2014, la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes a demandé au chef de l'IGAS de procéder à une mission sur la nutrition parentérale (NP) en pédiatrie. La survenue en décembre 2013 de plusieurs cas de chocs septiques chez des nourrissons ayant entraîné leur décès au CH de Chambéry, a mis en lumière des risques liés à la nutrition parentérale pour les enfants hospitalisés ou à domicile.

Un premier rapport de contrôle a été réalisé sur le circuit de gestion des poches de NP au sein du CH de Chambéry et les processus de gestion de cette situation d'urgence (septembre 2014). Le présent rapport fait suite et constitue une évaluation des pratiques de nutrition parentérale pédiatrique dans les établissements de santé en France.

La nutrition parentérale (NP) pédiatrique est prescrite depuis les années 1960 pour les nouveau-nés, souvent prématurés, et les enfants qui ne peuvent pas être totalement alimentés par voie orale ou entérale, quelles qu'en soient les causes. Le développement de ce type de nutrition est allé de pair avec la forte évolution de l'incidence des naissances prématurées dans notre pays, avec les progrès dans la connaissance des besoins nutritifs des prématurés en néonatalogie et en réanimation néonatale et la mise sur le marché de solutions nutritives de mieux en mieux adaptées aux besoins nutritionnels de ces enfants.

Les pratiques de NP pédiatriques conduisent à l'administration d'un mélange nutritif composé de nutriments, d'électrolytes, d'oligoéléments et de vitamines chez un prématuré ou un enfant hospitalisé en substitution partielle ou totale d'une nutrition entérale ou orale.

La prescription médicale de NP est réalisée par le médecin au sein des services cliniques hospitaliers de néonatalogie, de soins intensifs, de réanimation néonatale ou de pédiatrie. Elle se prolonge par une dispensation pharmaceutique de poches ; Ces poches peuvent être achetées par l'établissement hospitalier à un industriel (poches avec AMM) et produites par la PUI de l'établissement ou en sous-traitance (par un façonnier ou la PUI d'un autre établissement). Enfin, les services prescripteurs ont la responsabilité de l'administration de cette poche à l'enfant.

La complexité de ce processus est liée à plusieurs facteurs, la diversité des métiers impliqués et le nombre de personnes intervenant en des lieux géographiques différents. Une des conséquences de cette complexité réside dans la multiplicité des risques à chacune de ces étapes : risques liés à la prescription elle-même, à sa transmission, aux retranscriptions éventuelles, aux conditions d'administration aux enfants, mais également risques liés au mode de production.

La mission, constituée du Dr Roland Cecchi-Tenerini, de Christel Pierrat, d'Arnaud Vanneste, membres de l'IGAS et de Chloé Leblond, stagiaire à l'IGAS, a conduit cette évaluation des pratiques professionnelles à chaque étape du processus.

La méthode utilisée a consisté en :

- la réalisation de plusieurs entretiens avec les sociétés savantes concernées, les directions d'administration centrale, les agences et autorités nationales ainsi que les équipes hospitalières rencontrées au sein des établissements de santé visités¹.
- l'établissement d'un bilan des pratiques professionnelles à l'aide d'une enquête menée auprès de 247 établissements publics et privés. Les services de réanimation néonatale, de soins intensifs, de néonatalogie et de pédiatrie prescrivant de la NP, ainsi que les PUI correspondantes ont été amenés à répondre à un questionnaire conçu, administré et

¹ Cf. liste des personnes rencontrées.

exploité par les membres de la mission². Le taux de réponse des établissements de santé concernés est de 76%. (188 établissements de santé).

À chaque étape de ce processus, la mission propose des recommandations :

- par comparaison des résultats obtenus par l'enquête avec les recommandations émanant des sociétés savantes françaises, européennes, américaines et internationales³. La mission a constaté l'absence de recommandations de bonnes pratiques professionnelles concernant la nutrition parentérale pédiatrique à l'hôpital émanant de la Haute Autorité en santé (HAS°) ;
- en regard des différentes normes législatives ou réglementaires inscrites dans le code de la santé publique ou définies dans les Bonnes pratiques de préparation (BPP) et/ou les Bonnes Pratiques de fabrication (BPF).

Le bilan des pratiques professionnelles est présenté en individualisant d'une part, les pratiques cliniques des services concernés sous la responsabilité des médecins (prescription de la NP) et des infirmiers (administration) et d'autre part les pratiques relevant de la responsabilité du pharmacien de la PUI de l'établissement, (préparation par lui-même ou un tiers, transport, stockage, dispensation des NP). Une troisième partie conclusive permet de dégager les quatre axes stratégiques de travaux à engager.

Les prescriptions de NP sont sous la responsabilité des médecins. Elles dépendent du diagnostic médical en réponse aux besoins nutritionnels, métaboliques et médicaux des enfants.

Les équipes médicales, en pédiatrie comme en néonatalogie ou en réanimation néonatale, disposent de trois types de poches de nutrition parentérales :

- les poches relevant d'une AMM : ce sont des *spécialités pharmaceutiques*. Ces poches sont fabriquées industriellement. Elles répondent aux besoins du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent, en état stable ;
- les poches standardisées : leur composition varie d'un établissement de santé à l'autre et vise à répondre aux besoins nutritifs d'un plus grand nombre de prématurés ou d'enfants hospitalisés. Ces poches standardisées sont généralement destinées à être utilisées lorsqu'une formulation « à la carte » n'est pas nécessaire ou disponible à un moment donné ;
- les poches à la carte. Elles peuvent être classées en deux catégories selon la personnalisation de la prescription : celle-ci répond à la situation nutritionnelle spécifique d'un enfant. Elle est prescrite pour un enfant clairement identifié et est administrée à cet enfant exclusivement.

Le constat dressé par la mission montre une hétérogénéité des prescriptions. Celles-ci prennent en compte d'abord l'âge gestationnel des enfants et leur développement clinique. Pour autant, la mission note l'importance des prescriptions « à la carte » et des différences dans la prescription de type de poches selon les territoires, selon l'existence d'une PUI productrice de NP au sein de l'établissement ou en fonction de l'implantation des façonniers.

C'est pourquoi la mission recommande l'élaboration d'indications pour la prescription de NP. Ces indications doivent faire l'objet d'un consensus sous l'égide de la HAS permettant la définition d'un arbre de décision stratégique concernant le choix du type de poches de NP :

- définir les critères d'introduction précoce et rapide de la nutrition entérale de manière à diminuer le recours à la NP au strict nécessaire et en limiter sa durée (sevrage précoce et progressif de la NP) ;

² Cf. Annexe 1 : questionnaire « Pratiques en matière de nutrition parentérale »

³ Cf. annexes n° 2 et 3 et pièces jointes 1, 2.

- quand la prescription de NP est indispensable, définir les critères de choix du type de poche à prescrire afin de privilégier le recours à des poches ayant l'AMM compte tenu de leur sécurité de fabrication et sachant que la supplémentation en vitamines et oligo-éléments est autorisée ;
- quand le recours à l'AMM ne répond pas aux besoins de l'enfant, définir les critères permettant le recours à des poches standardisées sous les conditions suivantes :
 - poches de formules prêtes à l'emploi (sans ajout ou supplémentation) ;
 - un nombre de formules limité, validées nationalement ;
- dans les cas spécifiques de besoins auxquels ne répondent ni l'AMM ni les formules définies nationalement, définir les critères autorisant le recours à des prescriptions personnalisées à la carte.

L'amélioration de la qualité des processus de prescriptions est nécessaire. Deux axes sont à privilégier : l'informatisation de la prescription, sécurisée et intégrant toutes les étapes de la NP dont celle de la fabrication des poches. Par ailleurs le rapprochement du clinicien et du pharmacien au sein des services de soins, est une des conditions de la sécurisation de la prescription médicale.

L'administration de poches de NP aux enfants dans les services de soins constitue une étape à risque qui s'appuie sur une prescription médicale.

Pour répondre aux besoins nutritifs des enfants ou à leur état clinique, les équipes peuvent être amenées à compléter les poches ou à administrer des médicaments *via* le mélange nutritif. Le respect des conditions de supplémentation prévues dans l'AMM des poches de NP doit faire l'objet d'une évaluation régulière au sein de chaque établissement.

Par ailleurs la mission a fait le constat qu'un nombre non négligeable de services, y compris dans les unités de réanimation néonatale, ajoutait des médicaments directement dans les poches au sein des unités de soins concernées. Cette pratique doit être proscrite compte tenu des risques potentiels et dans la mesure où l'ajout de médicament peut se faire en dérivation.

Le bilan et l'analyse des pratiques professionnelles relatives à l'administration d'une poche de NP à un bébé prématuré ou à un enfant, a permis de constater l'importance à accorder à la formation spécifique des soignants. Ce soin est un acte complexe. La formation au contact des équipes et l'évaluation des compétences acquises devraient être la règle.

Par ailleurs la mission a noté l'absence de recommandations professionnelles concernant l'administration des poches de nutrition parentérale. La mission considère la rédaction de ces recommandations nécessaire. Afin d'apprécier le niveau du risque « Qualité – Sécurité » du processus conduisant à l'administration de NP, la mission a analysé cinq indicateurs :

- la pratique en binôme (un opérateur et un aide-opérateur) lors du branchement de la poche au cathéter veineux central n'est pas homogène dans les services. Pour certains, un seul soignant suffit ;
- une plage horaire quotidienne, fixe (par exemple entre 16h et 18h), pour l'administration de toutes les poches dans un service donné recueille la majorité des avis des professionnels concernés. Cette pratique n'est toutefois pas uniformisée. Certains services administrent ces poches tout au long de la journée ;
- des contrôles de la poche de NP sont à effectuer avant son administration. Ils consistent à vérifier l'identification du patient sur la poche prescrite, l'intégrité de la poche, l'aspect visuel du mélange, le contenu du mélange nutritif en regard de la prescription, la date de péremption de la poche. L'existence d'une procédure écrite dans les services décrivant ces contrôles n'est pas systématisée. Il en découle une variabilité du nombre de contrôles effectués au sein des services ;

- les préconisations internationales recommandent de filtrer les poches de NP lors de leur administration chez les patients les plus à risque. En effet, les filtres offrent une protection contre les particules, les précipités, les bulles d'air et la contamination microbienne. La pratique des services prescrivant et administrant la NP n'est pas toujours conforme à ces recommandations internationales ;
- la traçabilité de l'identification de la poche administrée dans le dossier patient est insuffisante. L'inscription dans le dossier patient du numéro d'identification de la poche administrée doit être systématique.

Concernant la préparation des poches de NP, on distingue deux types de poches :

- les spécialités pharmaceutiques avec AMM, qui se caractérisent par une garantie optimale en termes de sécurité clinique et microbiologique et de stabilité physico-chimique. Elles représentent 26% du total des poches déclarées dans l'enquête ;
- les préparations de nutriments parentéraux effectuées notamment au sein de la PUI même de l'établissement ou par un sous-traitant (PUI d'un autre établissement ou façonnier). Ces préparations représentent 74% du total des poches déclarées dans l'enquête. Elles ne présentent pas le même niveau de sécurité : elles ne font pas l'objet d'études cliniques et ne subissent pas de stérilisation terminale contrairement aux poches avec AMM. Il s'agit de préparations magistrales quand leur formule répond au besoin particulier d'un patient (formule à la carte) et de préparations hospitalières quand leur formule est standardisée.

La réglementation opposable à ces préparations n'est pas du même niveau d'exigence selon le lieu de fabrication : BPP pour les PUI et BPF pour les établissements pharmaceutiques comme les façonniers et pour les PUI dans certains cas.

Alors que les préparations de NP n'ont de place que lorsqu'aucune poche avec AMM ne répond au besoin du patient, la mission a constaté que certains établissements de santé ne prescrivent aucune poche avec AMM. Dès lors, certaines préparations sont effectuées pour un besoin dont une partie devrait être couverte par des spécialités avec AMM.

L'enquête de la mission a permis de distinguer plusieurs modalités de préparation de ces NP dont les proportions varient d'une région à l'autre.

Tout d'abord, une part importante de préparations de NP est effectuée au sein des services de soins (18% du total des poches déclarées dans l'enquête), notamment en néonatalogie. Si cette pratique reste minoritaire dans la réponse au besoin pour la majorité des établissements concernés, elle représente en revanche plus de 97,5% des besoins pour 16 établissements de santé parmi lesquels figurent des établissements avec maternité de niveau 3. De surcroît, malgré le fait que la préparation de NP soit un processus complexe, la mission constate que cette pratique n'est pas toujours sécurisée (calcul manuel des volumes, préparation en dehors d'une atmosphère contrôlée, absence de double contrôle des différentes étapes). C'est la raison pour laquelle la mission recommande de faire cesser ces pratiques au sein des unités de soins et, dans l'attente, de mettre en place des mesures de sécurisation.

La préparation des NP peut également être réalisée au sein de la PUI même de l'établissement (35% du total des poches déclarées dans l'enquête). La mission constate toutefois que 55% des établissements avec maternité de niveau 3 ne disposent pas d'une unité de préparation de NP. Les unités de préparation en PUI existantes ont des volumes d'activité très variables allant de 50 à 10 000 poches de NP pédiatriques par an pour les propres besoins de l'établissement. En termes de localisation, le territoire national est relativement bien couvert, laissant toutefois apparaître des zones monopolistiques sans unité de préparation en PUI approvisionnées par le seul façonnier encore présent sur le marché.

Enfin, les établissements ne disposant pas d'une unité de préparation au sein de leur propre PUI font, pour la plupart, appel à de la sous-traitance auprès d'une autre PUI (3% du total des poches déclarées dans l'enquête) ou auprès d'un façonnier (18% du total des poches déclarées dans l'enquête). En cas de sous-traitance, des contrats ne semblent pas systématiquement signés entre les deux parties. L'enquête a également permis de constater que seules 25% des sous-traitances ont un délai entre la commande et la réception inférieur à 12 heures. Par ailleurs, les durées limites d'utilisation (DLU) fixées dans ce cadre sont très variables et parfois très longues, notamment pour les façonniers. Enfin, les donneurs d'ordre n'auditent pas régulièrement leurs sous-traitants.

Quelles que soient les modalités de préparations de NP choisies, le pharmacien a un rôle primordial à jouer, tant dans la définition des types de préparations réalisables par rapport aux demandes, que dans les moyens techniques développés et dans le choix du process.

En ce qui concerne le choix de l'environnement dans lesquels les PUI avec unité de préparation réalisent ces NP, l'enquête montre une disparité des environnements choisis (hotte ou isolateur en salles de classes B à D), reflet de l'imprécision des BPP en la matière. Concernant le process, si la plupart des préparations de NP sont réalisées par remplissage aseptique à partir de spécialités pharmaceutiques stériles, il existe d'autres process de préparation dont le niveau de risque microbiologique devrait être évalué. C'est pourquoi la mission recommande de mieux définir les critères permettant d'apprécier le niveau de risque microbiologique des préparations de NP, et ceux conduisant à l'application des BPF aux PUI.

Lorsque la prescription médicale de NP est transmise au pharmacien, il met en œuvre une analyse de la prescription et de la faisabilité de la préparation. Ces analyses sont complexes dans le cas de la NP compte tenu notamment des nombreux risques d'incompatibilité physico-chimiques et nécessitent des pharmaciens formés et entraînés à ce type d'analyse.

Dans le cadre du processus conduisant à la préparation, l'enquête montre que des retranscriptions des données de prescription sont souvent nécessaires, ce qui est source d'erreur. De fait, l'informatisation de l'ensemble du processus allant de la prescription médicale jusqu'à l'administration des NP, en passant par la préparation et l'interfaçage, le cas échéant, avec un automate de préparation, est un outil de sécurisation à mettre en place à moyen terme dans tous les établissements concernés. De même, l'acquisition d'un automate de préparation des NP au sein des unités de préparation permettrait de sécuriser les étapes de remplissage des poches.

En matière de surveillance de la qualité de l'environnement dans lequel les préparations sont réalisées et en matière de contrôle des produits finis, la mission a observé dans l'enquête une grande disparité des pratiques d'un établissement à l'autre. Dès lors, elle considère que le renforcement des bonnes pratiques avec des recommandations en la matière serait de nature à aider les pharmaciens dans leur exercice.

Concernant le stockage et le transport des NP, l'enquête montre notamment que les conditions optimales de surveillance des températures de conservation des préparations ne sont pas majoritairement réunies. Pourtant, des préparations de NP sont stockées à la fois dans les PUI et dans de nombreuses unités de soins. Dès lors, ces stockages doivent être rationalisés et une surveillance continue, avec traçabilité, de la température de conservation des NP doit être assurée. La réception et le rangement des poches dans les dispositifs de stockage doivent être réalisés par des personnels qualifiés, désignés et formés.

Enfin, concernant les durées limites d'utilisation des poches, les investigations de la mission montrent que les DLU fixées sur les préparations ne s'appuient pas toujours sur des études de stabilité physico-chimiques et de stérilité.

Compte tenu des résultats de l'enquête, il apparaît indispensable de sécuriser la préparation des NP en mettant notamment toute activité de préparation de NP sous responsabilité pharmaceutique dans le respect des normes et bonnes pratiques en vigueur. Un programme pluriannuel d'inspection doit être établi pour évaluer le niveau de conformité des unités de préparation de NP et les conditions de préparation et d'administration dans les unités de soins.

La situation actuelle des unités de préparation en PUI appelle par ailleurs une rationalisation visant à :

- assurer un approvisionnement à la carte lorsque cela est nécessaire notamment en réanimation néonatale, avec une distance entre le lieu de production et le lieu d'administration compatible avec un délai entre prescription et branchement de la poche d'environ 8 heures ;
- éviter dans les régions, toute situation monopolistique d'approvisionnement en préparation de NP par une seule PUI ou le seul façonnier, pour des raisons de santé publique ;
- disposer d'unités de préparation ayant un niveau de production suffisant pour garantir la qualité requise.

Les conditions doivent donc être mises en place pour permettre aux ARS de procéder, à court terme, à une telle réorganisation régionale.

Enfin, la rationalisation et l'homogénéisation recommandée par la mission concernant les prescriptions de NP standardisées doit amener à un nombre limité de formules. Dès lors, leur inscription au formulaire national de la pharmacopée française doit permettre de limiter la préparation à ces formules, d'en vérifier l'application à travers les déclarations de préparations hospitalières et, le cas échéant, d'en faire des adaptations.

Au terme de l'analyse des pratiques professionnelles cliniques et pharmaceutiques relatives à la nutrition parentérale pédiatrique au sein des établissements de santé, la mission dégage ainsi quatre axes de travail pour améliorer leur qualité et leur sécurité :

- l'harmonisation et la hiérarchisation des prescriptions de NP ;
- l'amélioration de la qualité des processus de prescription et d'administration ;
- l'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des NP ;
- la réorganisation de l'offre territoriale en matière de préparation de NP.

Sommaire

SYNTHESE.....	3
RAPPORT.....	11
INTRODUCTION.....	11
1 LES PRATIQUES CLINIQUES	14
1.1 Préambule	14
1.1.1 Pré maturité et pédiatrie.....	14
1.1.2 Les différents types de poches à disposition des médecins prescripteurs	15
1.2 Prescription de nutrition parentérale en néonatalogie et en pédiatrie	16
1.2.1 Nutritions entérale et parentérale.....	16
1.2.2 Des prescriptions de poches variant suivant différents indicateurs.....	17
1.2.3 Des prescriptions de poches en réponse aux besoins nutritifs des enfants.....	27
1.2.4 Supplémentation des poches et adjonction de médicaments dans les poches au sein des services.....	31
1.2.5 Une sécurisation de la prescription à renforcer	34
1.2.6 Un nombre insuffisant de pharmaciens intégrés dans les services cliniques.....	36
1.2.7 L'informatisation de la prescription, un processus à généraliser le plus rapidement possible.....	37
1.2.8 Approche globale du risque « Qualité et Sécurité » dans le processus de prescription.....	41
1.3 L'administration des poches de nutrition parentérale : une étape à risque.....	41
1.3.1 La formation des personnels, point clé pour la qualité des pratiques	43
1.3.2 Une organisation hétérogène des services de soins.....	44
1.3.3 Des pratiques professionnelles peu standardisées	46
1.3.4 Synthèse des indicateurs « Qualité- Sécurité » pour l'administration des poches de NP51.....	41
2 LA PREPARATION, LE STOCKAGE ET LE TRANSPORT DES NP.....	52
2.1 Préambule	52
2.1.1 La réglementation actuelle relative aux préparations	52
2.1.2 Les différents modes de production	54
2.2 Des modes de préparation hétéroclites.....	56
2.2.1 Un recours non réglementaire à des préparations	60
2.2.2 Des préparations en routine encore réalisées dans les services de soins.....	63
2.2.3 La préparation des PUI pour les besoins de leurs propres établissements.....	70
2.2.4 La préparation par sous-traitance : façonnier ou PUI.....	77
2.3 Le rôle déterminant du pharmacien de l'établissement	87
2.3.1 Le choix de l'environnement et du process.....	88
2.3.2 L'analyse pharmaceutique et les outils de sécurisation	93
2.3.3 Les contrôles de l'environnement et du produit fini.....	99
2.3.4 Le transport, le stockage et la durée de conservation	108
2.3.5 Les contrats et les audits en cas de sous-traitance	114
2.4 Une rationalisation et une sécurisation nécessaires de la préparation	116
3 CONCLUSION	119
3.1 L'harmonisation et la hiérarchisation des prescriptions de NP.....	119
3.2 L'amélioration de la qualité des processus de prescription et d'administration.....	120
3.2.1 Une informatisation de la prescription sécurisée et intégrée	120
3.2.2 La présence effective de pharmaciens cliniciens au sein des services de soins.....	120
3.2.3 La standardisation des pratiques professionnelles pour l'administration.....	120
3.3 L'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des NP	123

3.3.1	Le rôle du pharmacien dans l'établissement à conforter	123
3.3.2	Du respect des BPP actuelles à une évolution des bonnes pratiques.....	124
3.3.3	Mieux appréhender le niveau de risques des poches de NP.....	126
3.4	La réorganisation de l'offre territoriale de préparation de NP	127
3.4.1	Des préparations et modalités de préparation de NP à supprimer.....	127
3.4.2	Réorganiser l'activité de préparation des NP dans les PUI.....	128
RECOMMANDATIONS DE LA MISSION.....		129
LETTRE DE MISSION.....		135
LISTE DES PERSONNES RENCONTREES.....		137
ANNEXE 1 : ENQUETE IGAS AUPRES DES ETABLISSEMENTS SUR LES PRATIQUES EN MATIERE DE NUTRITION PARENTERALE.....		141
ANNEXE 2 - LES DIFFERENTS NIVEAUX DE RISQUES DE CONTAMINATION DES PREPARATIONS STERILES POUR LA CONFERENCE DE LA PHARMACOPEE AMERICAINE HORS PREPARATIONS DANGEREUSES ET RADIOPHARMACEUTIQUES PHARMACEUTICAL COMPOUNDING – STERILE PREPARATIONS THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION - 2008		181
ANNEXE 3 – RECOMMANDATIONS PIC/S DE SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LES UNITÉS DE PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS STÉRILES EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME – PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES FOR THE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS PE 010-4 – 2014.....		185
SIGLES UTILISES.....		189
PIÈCE JOINTE N°1 : GUIDELINES ON PAEDIATRIC PARENTERAL NUTRITION OF THE EUROPEAN SOCIETY OF PAEDIATRIC GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY AND NUTRITION (ESPGHAN) AND THE EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION AND METABOLISM (ESPEN), SUPPORTED BY THE EUROPEAN SOCIETY OF PAEDIATRIC RESEARCH (ESPR)		191
PIÈCE JOINTE N°2 : AMERICAN SOCIETY FOR PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION (A.S.P.E.N.) - CLINICAL GUIDELINES FOR THE USE OF PARENTERAL AND ENTERAL NUTRITION IN ADULT AND PEDIATRIC PATIENTS, 2014		281

RAPPORT

INTRODUCTION

La nutrition parentérale (NP) pédiatrique est prescrite depuis les années 1960 pour les nouveau-nés, souvent prématurés, et les enfants qui ne peuvent pas être totalement alimentés par voie orale ou entérale, quelles qu'en soient les causes.

Le développement de ce type de nutrition est allé de pair avec la forte évolution de l'incidence des naissances prématurées dans notre pays, avec les progrès dans la connaissance des besoins nutritifs des prématurés en néonatalogie et en réanimation néonatale et la mise sur le marché de solutions nutritives de mieux en mieux adaptées aux besoins nutritionnels de ces enfants.

Les pratiques de NP pédiatriques conduisant à l'administration d'un mélange nutritif chez un prématuré ou un enfant hospitalisé est un processus complexe comprenant plusieurs étapes intriquées les unes aux autres.

Il débute par une prescription médicale au sein des services cliniques hospitaliers de néonatalogie, de soins intensifs, de réanimation néonatale ou de pédiatrie et se prolonge par une dispensation pharmaceutique de poches de nutrition parentérale (NP). Ces poches peuvent être achetées par l'établissement hospitalier à un industriel (poches avec AMM) et produites par la PUI de l'établissement ou en sous-traitance (par un façonnier ou la PUI d'un autre établissement). Enfin, les services prescripteurs ont la responsabilité de l'administration de cette poche à l'enfant.

La complexité du processus est liée à plusieurs facteurs : la diversité des métiers impliqués et le nombre de personnes intervenant en des lieux géographiques différents.

Une des conséquences de cette complexité réside dans la multiplicité des risques à chacune de ces étapes : risques liés à la prescription elle-même, à sa transmission, aux retranscriptions éventuelles, aux conditions d'administration aux enfants, mais également risques liés au mode de production. En effet, les poches avec AMM subissent une étape de stérilisation terminale les plaçant à un niveau de risque microbiologique moindre que les poches à la carte ou standardisées préparées en conditions aseptiques en PUI ou chez un façonnier.

Ce rapport fait suite à un premier rapport sur le contrôle du circuit de gestion des poches de NP au sein du CH de Chambéry et des processus de gestion de cette situation d'urgence (septembre 2014), consécutif aux événements dramatiques survenus au cours du mois de décembre 2013 au CH de Chambéry. Trois prématurés décèdent à quelques jours d'intervalle, au sein du service de réanimation néonatale après l'administration d'une préparation de NP.

Le présent rapport, demandé par la ministre des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes⁴, consiste en une évaluation de chaque étape de ce processus selon les termes de la lettre de mission : «*dresser le bilan et formuler des préconisations sur les indications médicales, les modalités de prescription, de fabrication (poches, matières premières), de supplémentation (vitamines, ions, oligoéléments...), de transport et de stockage. Des recommandations sont également attendues en matière de conservation au sein des pharmacies à usage intérieur (PUI) ou dans le service prescripteur, de gestion des stocks, de délivrance et de traçabilité des poches. Plus largement la mission s'attachera, en recourant à l'analyse des travaux internationaux, à apprécier les bénéfices et les risques des préparations magistrales en nutrition parentérale, comparativement aux préparations industrielles des poches ayant une autorisation de mise sur le marché.* »

Pour répondre à cette commande ministérielle, la mission a associé deux méthodes :

- la réalisation de plusieurs entretiens avec les sociétés savantes concernées, les directions d'administration centrale, les agences et autorités nationales ainsi que les équipes hospitalières rencontrées au sein des établissements de santé visités⁵ ;
- un état des lieux des pratiques professionnelles (pratiques cliniques et pratiques pharmaceutiques) à l'aide d'une enquête menée auprès des services hospitaliers de néonatalogie, de soins intensifs, de réanimation néonatale et de pédiatrie. Cette enquête rapporte les pratiques en matière de NP au moment de l'enquête (juillet 2014). Elle est toutefois rétrospective sur l'année 2013 en ce qui concerne les données liées au nombre de poches de NP déclarées.

Certains entretiens ont été réalisés en deux temps : un temps préalable à l'enquête pour la constitution et la validation de l'enquête et un deuxième temps d'échange autour des premiers résultats de l'enquête.

Le questionnaire de l'enquête⁶ « *Pratiques en matière de nutrition parentérale* » a été conçu par les membres de la mission, Roland Cecchi-Tenerini, Christel Pierrat et Arnaud Vanneste. La gestion de l'enquête auprès des établissements a été conduite par Chloé Leblond, étudiante à Paris 1 Panthéon- Sorbonne en master 2, stagiaire à l'IGAS. La mise à plat des réponses brutes des établissements, recueillies sur le logiciel SOLEN a été réalisé par Philippe Romenteau, responsable des systèmes d'information à l'IGAS. L'exploitation et le traitement des données ont été réalisés par les membres de la mission.

Le recueil des données s'est déroulé pendant la période allant du 6 juin au 28 juillet 2014. Les membres de la mission ont exploité et analysé les réponses obtenues du 15 septembre au 30 novembre 2014.

Concernant les établissements de santé, un travail préparatoire de la mission avec la direction de la recherche et de l'évaluation et des statistiques du ministère (DREES) a permis de cibler les établissements destinataires de l'enquête. Ainsi :

- 294 établissements de santé, publics et privés ont été contactés ;
- 289 établissements ont été destinataires de l'enquête ;
- 247 établissements ont été concernés compte tenu de leurs activités cliniques dans le champ étudié ;
- 188 établissements ont répondu. Les questionnaires transmis ont été validés par les membres de la mission ;
- 59 établissements ont été considérés comme non répondants ou ayant transmis des réponses non validées (réponses partielles ou incohérentes).

⁴ Cf. lettre de mission ministérielle

⁵ Cf. liste des personnes rencontrées

⁶ Cf annexe n° 1 relatif au questionnaire sur les pratiques en matière de NP.

Le taux de réponse global à l'enquête est de 76%.

Une réponse de la quasi-totalité des services de réanimation néonatale permet une description exacte de leurs pratiques déclarées. Par ailleurs, cette enquête est représentative des services de soins intensifs et de néonatalogie, pour les CHU et les CH. Elle est plus faible pour les établissements privés et plus particulièrement pour les privés à but lucratif qui n'ont que partiellement répondu à cette enquête.

Par ailleurs, compte tenu de la diversité des services de pédiatrie (chirurgie, médecine et/ou spécialisation plus ou moins poussée selon les établissements), la mission a sollicité le service de pédiatrie le plus prescripteur de NP dans l'établissement considéré.

Concernant l'analyse des données, deux critères ont été utilisés :

- la nature juridique des établissements répondants : (CHU-CH-ESPIC-établissements privés à but lucratif) ;
- la nature du service (services de réanimation néonatale, de soins intensifs, de néonatalogie et de pédiatrie) au sein des établissements de santé en fonction du niveau de leur maternité, sachant que seuls les services en lien avec une maternité de niveau 2A, 2B ou 3 hospitalisent des prématurés ayant potentiellement besoin d'une nutrition parentérale.

Les recommandations ont été élaborées :

- par comparaison des résultats obtenus par l'enquête avec les recommandations émanant des sociétés savantes françaises, européennes, américaines et internationales⁷. La mission a constaté l'absence de recommandations de bonnes pratiques professionnelles concernant la nutrition parentérale pédiatrique à l'hôpital émanant de la Haute Autorité en Santé (HAS) ;
- en regard des différentes normes législatives ou réglementaires inscrites dans le code de la santé publique ou définies dans les Bonnes pratiques de préparation (BPP) et/ou les Bonnes Pratiques de fabrication (BPF).

Le bilan des pratiques professionnelles relatives à la nutrition parentérale telles que déroulées dans l'enquête, est présenté dans ce rapport en individualisant d'une part, les pratiques cliniques des services concernés sous la responsabilité des médecins (prescription de la NP) et des infirmiers (administration) et d'autre part les pratiques relevant de la responsabilité du pharmacien de la PUI de l'établissement, (préparation par lui-même ou un tiers, transport, stockage, dispensation des NP). Une troisième partie permet de dégager les travaux à mener selon quatre axes stratégiques.

⁷ Cf. annexes n° 2 et 3 et pièces jointes 1 et 2 ainsi que les *Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale*. *Pharmaciens de la SFNEP, Nutrition clinique et métabolisme*, 19 (2005) 30-55.

1 LES PRATIQUES CLINIQUES

1.1 Préambule

1.1.1 Prématurité et pédiatrie

L'Organisation mondiale de la santé définit la prématurité comme une naissance survenant avant la 37^{ème} semaine d'aménorrhée, la durée normale de grossesse étant de 40 à 41 semaines d'aménorrhée (SA). Cependant, il existe plusieurs degrés de prématurité :

- la prématurité extrême (<28 SA);
- la grande prématurité (entre la 28^{ème} et la 32^{ème} SA);
- la prématurité moyenne, voire tardive (entre la 32^{ème} et la 37^{ème} SA).

En 2010, les prématurés représentaient environ 6,6% des naissances vivantes en France, soit plus de 55 000 enfants (5,4% en 1995)⁸.

Parmi les naissances vivantes, le taux de prématurité a tendance à augmenter, de manière non significative entre 2003 (5,0 %) et 2010 (5,5 %), mais de manière régulière depuis 1995 où il était de 4,5 % ; en revanche, la proportion d'enfants de petit poids n'a pas augmenté entre 2003 (5,5 %) et 2010 (5,1 %), alors qu'elle avait augmenté de manière significative au cours des années antérieures, le pourcentage étant de 4,6 % en 1995.

Chez les prématurés

La mission a analysé les pratiques de prescription de poches de nutrition parentérale en fonction des degrés de prématurité tels qu'établis par l'OMS.

Pour les très grands prématurés (prématurés dont l'âge gestationnel est inférieur à 28 SA), trois périodes ont été individualisées en fonction de leur développement pondéral :

- une première période concerne les 48 premières heures de vie ;
- une période dite intermédiaire ;
- une troisième période lorsque le poids du nouveau-né devient supérieur à 1200 g.

Les pratiques de prescription ont par ailleurs été analysées pour la grande prématurité (entre 28 SA et 31 SA+ 6 jours) et la prématurité tardive (entre 32 SA et 36 SA+ 6 jours).

Enfin, l'étude a porté sur les naissances définies comme non prématurés (>37 SA).

En pédiatrie

La nutrition parentérale est également prescrite à des enfants pour lesquels la digestion et l'absorption des aliments et des nutriments sont insuffisantes ou qui sont incapables de manger normalement. Ces états pathologiques peuvent se prolonger dans le temps.

La mission a donc étudié ces prescriptions selon trois critères fondés sur la durée de la nutrition parentérale :

- les enfants dont la durée de la NP est inférieure à un mois ;
- les enfants dont la durée de la NP est comprise entre un et trois mois ;

⁸ Béatrice Blondel - Morgane Kemmarec (U 953 INSERM) - La situation périnatale en France en 2010 – Études et résultats – DREES – n°775 – octobre 2011

- les enfants dont la durée de la NP est supérieure à 3 mois.

La mission a noté que la Haute autorité en santé n'a pas élaboré de recommandations de bonnes pratiques professionnelles en matière de nutrition parentérale à l'hôpital à destination des professionnels soignants des services de réanimation néonatale, de néonatalogie ou de pédiatrie. La mission s'est appuyée sur les recommandations édictées conjointement par la Société européenne de gastroentérologie, hépatologie et nutrition pédiatrique (ESPGHAN) et la Société européenne de nutrition clinique et métabolique (ESPEN)⁹.

1.1.2 Les différents types de poches à disposition des médecins prescripteurs

Les équipes médicales, en pédiatrie comme en néonatalogie ou en réanimation néonatale, disposent de trois types de poches de nutrition parentérales, les poches relevant d'une AMM, les poches standardisées et les poches à la carte. Elles peuvent être classées en deux catégories selon la personnalisation de la prescription :

- si la prescription est personnalisée, la poche prescrite est dénommée « à la carte ». Celle-ci répond à la situation nutritionnelle spécifique d'un enfant. Elle est prescrite pour un enfant clairement identifié et est administrée à cet enfant exclusivement. Cette prescription fait l'objet d'une « *préparation magistrale* » en raison, selon la réglementation¹⁰ « *de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché* ». Le délai entre la prescription, sa fabrication et son administration est généralement court de quelques heures jusqu'à trois jours pour les week-ends ;
- si la prescription n'est pas personnalisée, deux types de poches peuvent être administrés :
 - les « *poches industrielles ou poches avec AMM* ». Ce type de poche relève de la réglementation relative aux « *spécialités pharmaceutiques* ». Ces poches sont fabriquées industriellement. Leur commercialisation est soumise à une AMM. Il s'agit par exemple des spécialités *Pediaven*® permettant de répondre aux besoins du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent, en état stable. Si l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris est titulaire de ces AMM depuis 2011, ce médicament est fabriqué et commercialisé par un industriel privé. Les poches de *Pediaven*® se conservent à une température n'excédant pas 25°C (« *température ambiante* ») et leur durée de péremption est de 18 mois. Elles ne font donc pas appel à la chaîne du froid pour leur conservation ou leur transport. Elles peuvent être stockées. Enfin leur supplémentation est autorisée, notamment en acides aminés, en électrolytes ou en vitamines, selon le type de poches ;
 - les « *poches standardisées* ». Leur composition varie d'un établissement de santé à l'autre et vise à répondre aux besoins nutritifs d'un plus grand nombre de prématurés ou d'enfants hospitalisés. Ces poches standardisées sont généralement destinées à être utilisées lorsqu'une formulation « à la carte » n'est pas nécessaire ou disponible à un moment donné. Elles sont dispensées sur prescription médicale, « *en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée disposant d'une autorisation de mise sur le marché* ». La poche prescrite répond à la définition réglementaire¹¹ d'une « *préparation hospitalière* ». Il s'agit d'un mélange préparé selon les indications de la pharmacopée par une pharmacie à usage intérieur d'un établissement de santé ou par un établissement pharmaceutique sous-traitant de l'établissement de santé ». Les préparations

⁹ *Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) – November 2005*

¹⁰ Art. L5121-1 du CSP

¹¹ Art. L5121-1 du CSP

hospitalières font l'objet d'une déclaration auprès de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ces poches sont généralement stockées avant leur administration dans des conditions définies par le producteur, notamment pour leur date de péremption) et le respect de la chaîne du froid.

1.2 Prescription de nutrition parentérale en néonatalogie et en pédiatrie

1.2.1 Nutritions entérale et parentérale

« La nutrition parentérale est destinée à fournir les apports nécessaires pour restaurer ou maintenir un état de nutrition optimal en cas de nutrition entérale impossible, contre indiquée ou insuffisante pour satisfaire la totalité des besoins de l'enfant, pour éviter les conséquences cliniques d'une malnutrition ou d'une dénutrition et chez les enfants prématurés (immaturité digestive, prévention de l'entérocolite ulcéro-nécrosante)¹². »

La nutrition parentérale, par pose d'un cathéter central le plus souvent, est une technique de substitution à l'alimentation orale voire à l'alimentation entérale. Par ailleurs, ce type de nutrition n'est pas indiqué chez les patients avec une fonction intestinale adéquate mais petite, dont l'alimentation pourrait être maintenue par voie orale ou après gastrotomie, comme le précisent les recommandations de l'ESPGHAN et de L'ESPEN.

La durée d'une nutrition parentérale dépend à la fois des circonstances individuelles, de l'âge et du poids de l'enfant. Toutes les équipes s'accordent à préciser que la nutrition parentérale doit être limitée dans le temps compte tenu des risques inhérents à ce type de prescription, que le passage entre la nutrition parentérale et la nutrition entérale doit être fait le plus précocement possible et de manière progressive. Pour autant, la mission fait le constat d'une très grande variabilité dans les durées moyennes de ces prescriptions parentérales selon les différentes équipes hospitalières de réanimation néonatale, rencontrées.

À titre d'exemple, l'équipe médico-universitaire de réanimation néonatale des Hôpitaux universitaires de Genève limite l'utilisation de la nutrition parentérale à 5 jours pour la très grande majorité des prématurés. Par ailleurs, certaines études¹³ ont démontré que *« l'alimentation entérale précoce chez les enfants prématurés n'augmentait pas la mortalité ni le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante, et, au contraire, apporte des avantages nutritionnels »*, ainsi que *« de stimuler l'activité motrice du tube digestif, de favoriser le développement de la muqueuse gastro-intestinale et d'augmenter la sécrétion d'hormones régulatrices telles que l'enteroglucagon, la gastrine et le gastric inhibitory peptide. »*

Cette situation nécessite une réflexion approfondie avec les sociétés savantes de réanimation néonatale et de néonatalogie. Sous la responsabilité de la HAS, la recherche d'un consensus clinique pourrait déboucher sur l'écriture de recommandations de bonnes pratiques professionnelles en la matière.

¹² Prise en charge des nouveau-nés prématurés – A.E. LIEOU, G. JABAUD-GAZIN, J. PATKAI, P.H. JARREAU, A.DAUPHIN, F. LEMAIRE – Journal de pharmacie clinique - vol 27, n°1 mars 2008

¹³ Thèse présentée par Chloé EPIARD – Comparaison de la prise en charge nutritionnelle des prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée entre deux centres de néonatalogie de niveau III, Grenoble et Québec – octobre 2012

1.2.2 Des prescriptions de poches variant suivant différents indicateurs

1.2.2.1 Des volumes prescrits importants privilégiant les poches « à la carte »

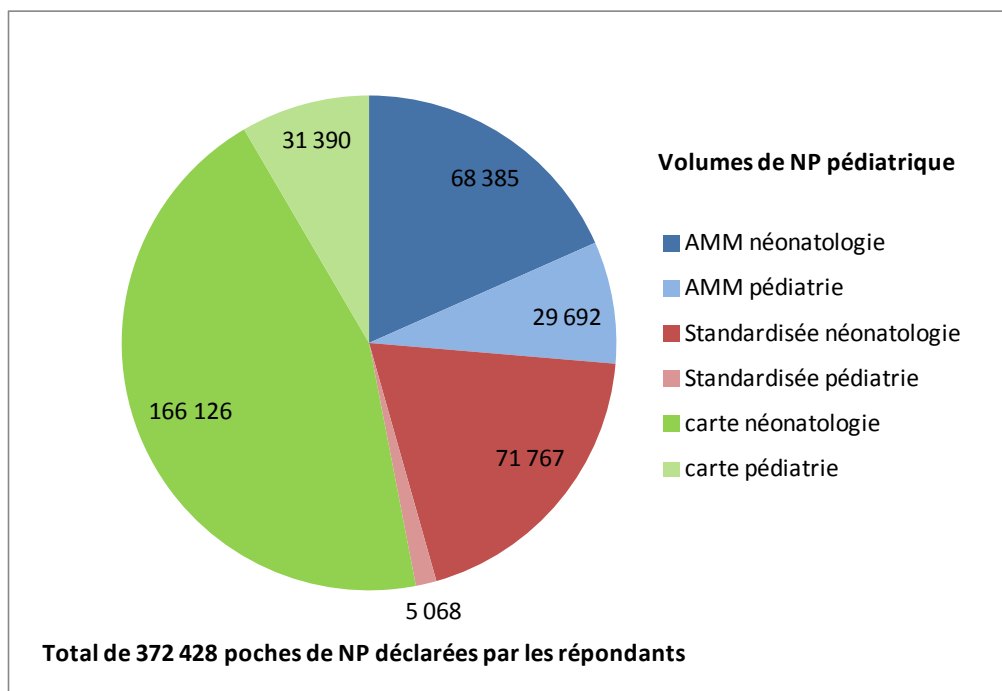
Le nombre de poches de nutrition parentérale prescrites déclaré, par les établissements répondants de l'enquête, au cours de l'année 2013, pour les services de pédiatrie, de réanimation néonatale, de soins intensifs et de néonatalogie, s'élèvent à 372°422 poches se répartissant en 306°272 poches pour la néonatalogie (82%) et 66°150 pour la pédiatrie (18%).

L'étude théorique menée par le Pr Lapillonne¹⁴ fait état d'une prescription totale en néonatalogie de l'ordre de 350°000 poches. L'enquête conduite par la mission de l'IGAS confirme ce volume total théorique de poches prescrites ; le nombre de poches prescrites, déclaré par les établissements répondants (taux de réponse de 76%) représentent 87% de la production théorique.

Les poches prescrites selon les trois types définis précédemment et déclarées par les établissements répondant se répartissent ainsi :

- poches à la carte : 197°513 (53%)
- poches industrielles « Sous AMM » : 98°077 (27%)
- poches standardisées : 76°833 (20%)

Graphique 1 : Nombre de poches prescrites en fonction de la typologie des poches et des services prescripteurs



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

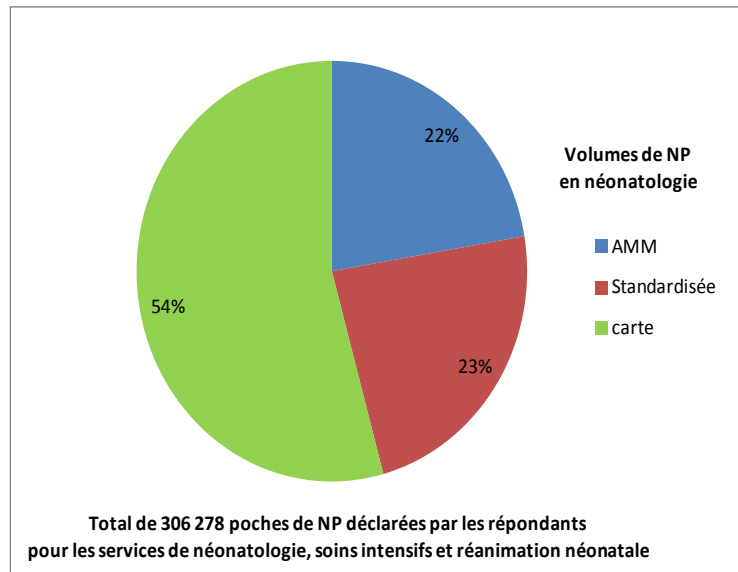
Plus de 53 % des poches prescrites le sont sous la forme de « prescription à la carte », prescription personnalisée délivrée et administrée généralement le même jour.

¹⁴ Données produites par le Pr.Lapillonne lors de la réunion « Retour d'expérience post Chambéry » organisée par la DGOS le 24 octobre 2014

En pédiatrie, la prescription de poches « sous AMM » représente une part supérieure aux prescriptions standardisées, selon des formules préétablies entre le prescripteur et le producteur. Dans les unités de néonatalogie, la part de poches prescrites standardisées ou « sous AMM » est quasiment identique.

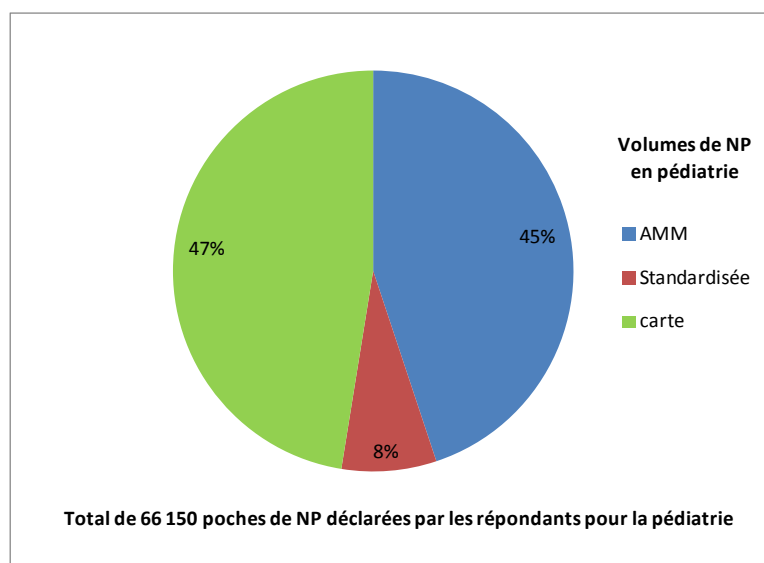
L'étude successive du nombre de poches prescrites en pédiatrie d'une part (tableau 2) et en néonatalogie (tableau 3) montre ces différences de prescriptions.

Graphique 2 : Nombre de poches prescrites en fonction de la typologie des poches et des services prescripteurs en néonatalogie et réanimation



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

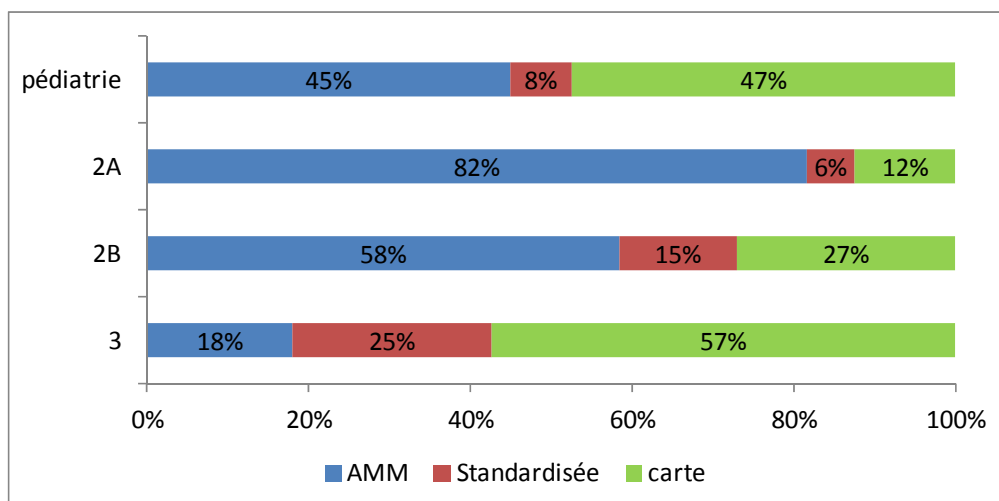
Graphique 3 : Nombre de poches prescrites en fonction de la typologie des poches et des services prescripteurs en pédiatrie



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

L'analyse des prescriptions de poches de nutrition parentérale peut être complétée en fonction du niveau de la maternité à laquelle les services de néonatalogie, de réanimation néonatale et de pédiatrie sont adossés.

Graphique 4 : Répartition des trois types de prescriptions par service en fonction du niveau de la maternité



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

La prescription de « poches à la carte » varie selon le niveau de la maternité et par conséquent en fonction de l'état clinique de l'enfant et de son niveau de prématurité, passant de 57% pour les services de réanimation néonatale, de soins intensifs et de néonatalogie adossés à une maternité de niveau 3, à 27% pour les services de soins intensifs et de néonatalogie adossés à une maternité de niveau 2B et à 12% pour les services de néonatalogie adossés à une maternité de niveau 2A.

De façon quasiment inverse les prescriptions de poches industrielles « sous AMM » augmentent, passant respectivement de 18% en niveau 3 à 58% en niveau 2B, pour représenter 82% des prescriptions lorsque le service de néonatalogie est adossée à une maternité de niveau 2A.

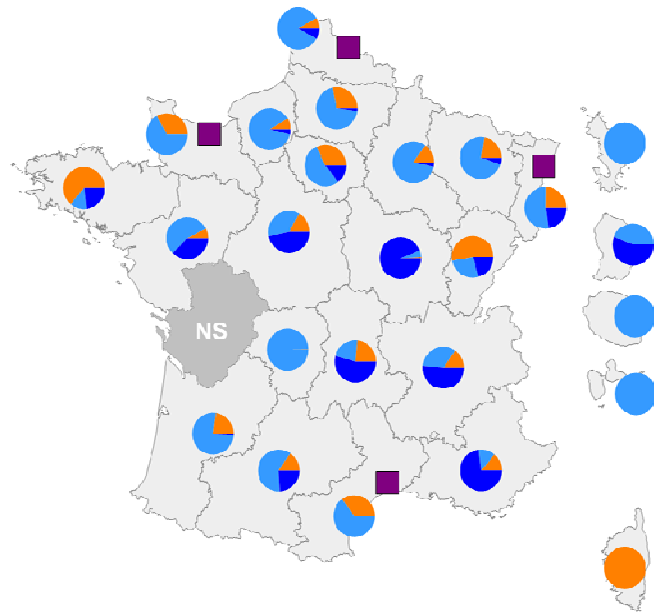
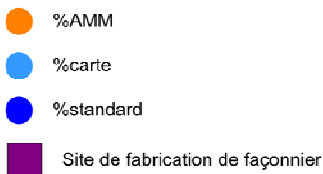
Enfin, la mission constate une proportion non négligeable de « poches à la carte » prescrites dans des services de néonatalogie adossés à une maternité de niveau 2A, de l'ordre de 12%. La compréhension de ce type de prescription nécessiterait d'approfondir les investigations et, notamment, de regarder la corrélation qui pourrait exister entre l'état clinique d'un enfant et la justification de ce type de prescription.

1.2.2.2 Une prescription différente selon les régions

Les pratiques de prescription sont multiples au regard du découpage géographique régional, alors que dans chaque territoire régional, tous les activités de soins en pédiatrie existent, de la réanimation néonatale à la pédiatrie en regard des différents niveaux de maternité. Les modalités de fabrication par une PUI ou par un façonnier peuvent être une des raisons explicatives comme la mission l'a étudié dans la deuxième partie du rapport. Mais cela ne rend pas compte de l'hétérogénéité de ces prescriptions et plus particulièrement des écarts régionaux entre les prescriptions à la carte et les prescriptions standardisées ou de l'utilisation plus ou moins importante des poches sous AMM, à situation clinique comparable. L'absence de recommandations consensuelles en matière de prescription de poches de NP en pédiatrie favorise cette dispersion des pratiques professionnelles. La HAS se doit d'investir ce champ en lien avec les différentes sociétés savantes impliquées dans la nutrition parentérale à l'hôpital en pédiatrie et en néonatalogie

Carte 1 : Répartition des poches prescrites par type de formule et par région

Répartition des types de formules par région



Source : enquête mission IGAS 2014 sur données 2013
 Traitement : octobre 2014

1.2.2.3 Une prescription des différents types de poche différenciée fortement liée à l'âge gestationnel de l'enfant ou à son degré de développement

Les poches « sous AMM » et les poches « à la carte » qui constituent la majorité des poches utilisées, sont prescrites en fonction du développement clinique de l'enfant, leur prescription se substituant l'une à l'autre.

Ainsi, nous distinguons trois périodes distinctes (graphiques 5 et 6) :

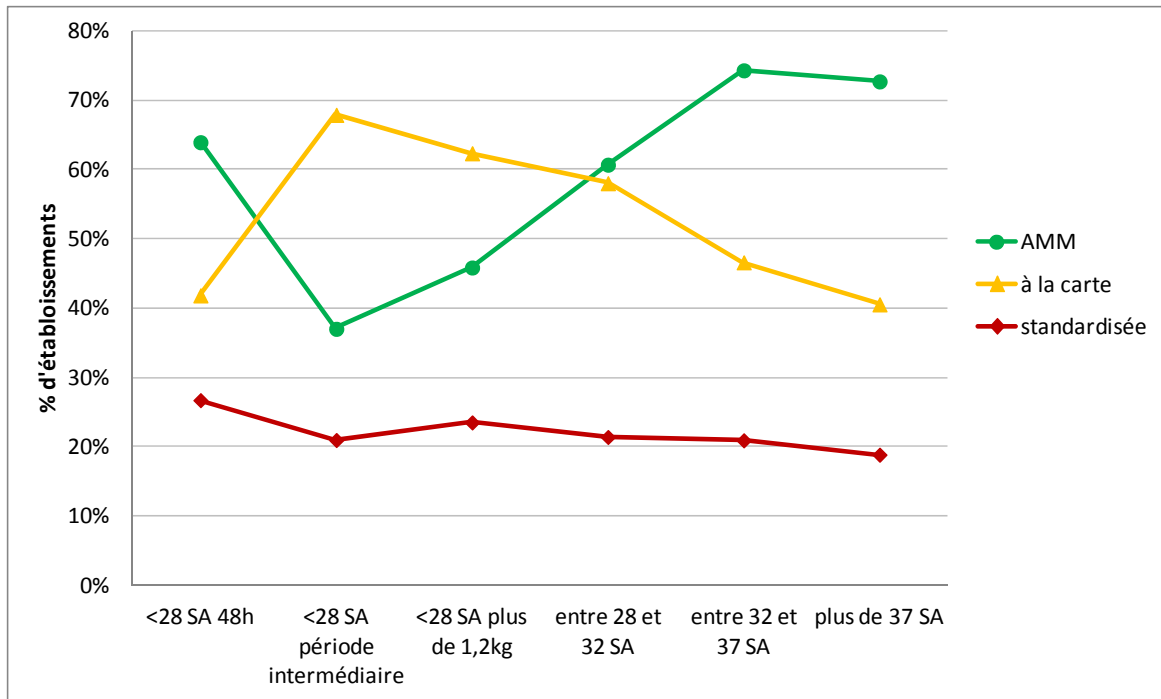
- les 48 premières heures de vie d'un très grand prématuré pour lesquelles sont souvent prescrites des poches « sous AMM » ;
- une deuxième période concerne les très grands prématurés après les 48 premières heures de vie et jusqu'à ce que leur poids soit supérieur à 1,200 Kg ainsi que les prématurés naissant après la 30^{ème} SA pour lesquels sont prescrites majoritairement des poches à la carte ;
- une troisième période concerne les naissances intervenant après la 35^{ème} SA ou pour un enfant pris en charge dans une unité de néonatalogie. Les bébés vont alors bénéficier majoritairement d'une prescription d'une poche de type industriel « sous AMM » si la nutrition parentérale s'avère toujours nécessaire.

Par ailleurs, les poches standardisées apparaissent comme une prescription en ajustement des besoins nutritifs, complémentairement aux deux autres types de poches. Leur taux de prescription reste stable quelle que soit l'âge gestationnel du prématuré. La prescription de ce type de poche pourrait intervenir pendant les périodes de fermeture du producteur des poches à la carte (PUI ou façonnier), le week-end ou les jours fériés ou lorsque l'équipe ne peut disposer de poches personnalisées ou lorsque la NP est prescrite sur de plus longues périodes.

La mission rappelle les recommandations de l'ESPGHAN et de l'ESPEN déjà citées : l'utilisation sans discernement des formules standards, en particulier pendant des périodes de temps plus longues, peut être nuisible à la croissance et au développement de l'enfant¹⁵.

¹⁵ *Guidelines of the ESPGHAN and ESPEN – Organisational Aspects of Hospital PN : "Uncritical use of standard formulations, particularly over longer period of time, may be detrimental to growth and development." – Organisational Aspects of Hospital PN*

Graphique 5 : Évolution des types de prescriptions en fonction de l'âge gestationnel

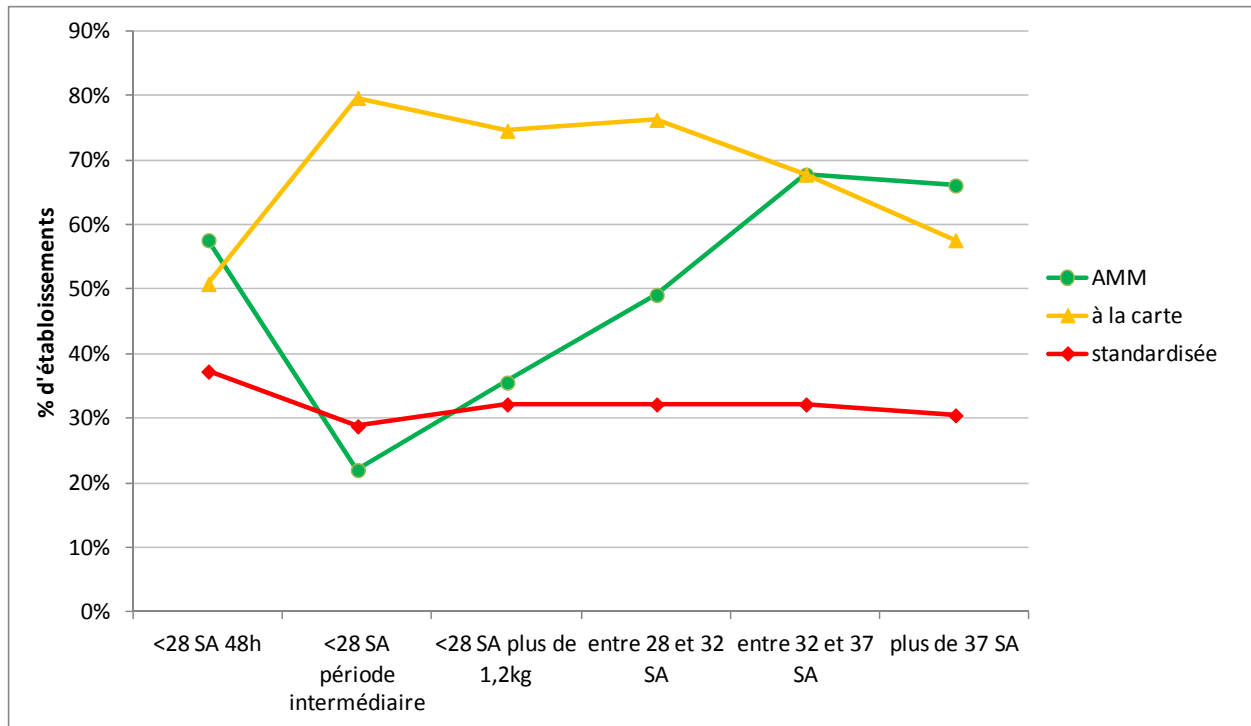


Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

La mission a individualisé les services de réanimation néonatale et de néonatalogie adossée à une maternité de niveau 3. Les pratiques décrites ci-dessus sont confirmées voire amplifiées. L'utilisation de poches à la carte est la règle après 24 heures de vie pour les très grands prématurés et jusqu'aux environs de la 32^{ème} SA, le relai étant ensuite pris par la prescription de poches industrielles.

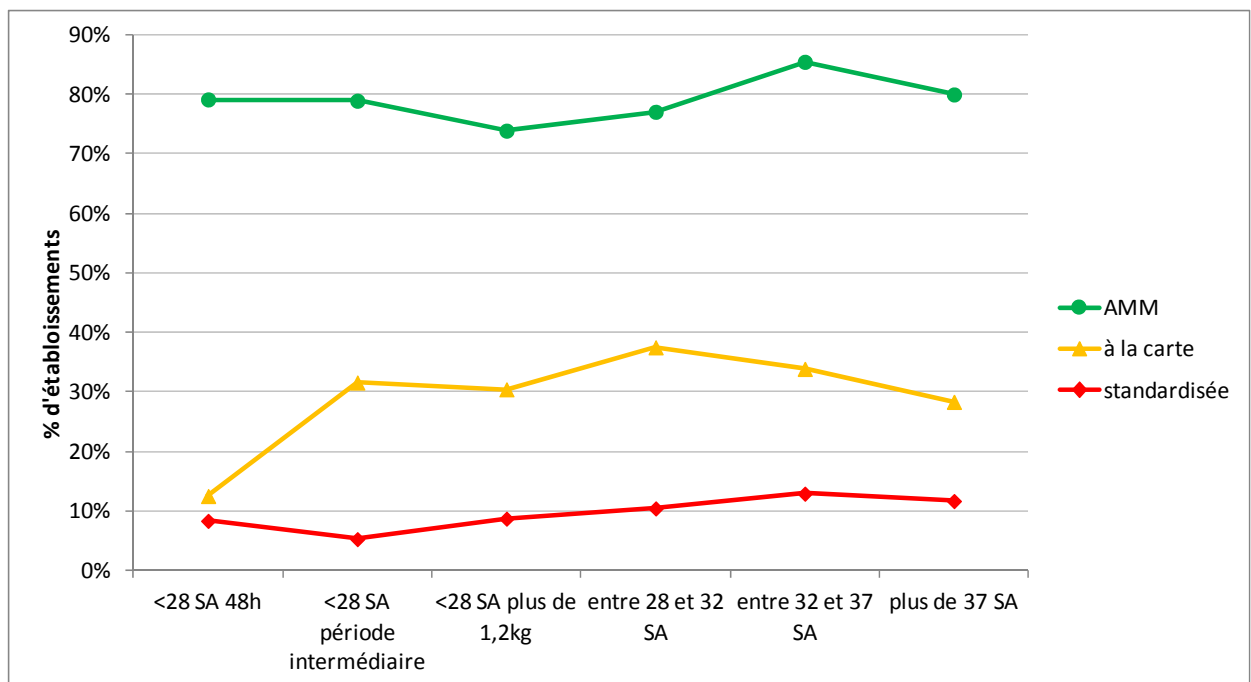
Pour les unités de néonatalogie et soins intensifs adossées à une maternité de niveau 2B, la mission fait le constat que près de 20 établissements sur les 70 déclarants de ce niveau là ont accueillis en 2013 des prématurés de moins de 28 SA. Si on retire les données de ces 20 établissements ayant une activité atypique compte tenu de l'absence, en leur sein, d'unité de réanimation néonatale autorisée, nous constatons que, pour les prématurés de plus de 1200 grammes, le pourcentage de services de néonatalogie et de soins intensifs prescrivant des poches sous AMM, est très supérieur aux deux autres catégories de poches et sur toute la durée du séjour de ces enfants dans ces unités.

Graphique 6 : Évolution des types de prescriptions en fonction de l'âge gestationnel dans les établissements avec une maternité de niveau 3



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Graphique 7 : Évolution des types de prescriptions en fonction de l'âge gestationnel dans les établissements avec une maternité de niveau 2B



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Ces courbes décrivant les pratiques professionnelles existantes en France en matière de prescription de poches de nutrition parentérale montrent une certaine cohérence dans un domaine où le nombre de publications est extrêmement réduit et où n'existe aucune recommandation de bonnes pratiques professionnelles :

- une forte utilisation des poches à la carte essentiellement pour les très grands prématurés ;
- une forte utilisation de poches sous AMM à certaines périodes de la vie des prématurés (les toutes premières heures pour les très grands prématurés et lors de la stabilisation de l'état clinique de l'enfant avant le passage ou en cours du passage à un autre type de nutrition) ;
- une utilisation limitée et hétérogène des poches standardisées non corrélées à l'âge gestationnel des prématurés. Cette hétérogénéité se matérialise par le nombre de formules prescrites (jusqu'à plus de 120 formules différentes selon l'étude réalisée par l'ANSM) mais aussi par des prescriptions qui ne répondent pas à des critères cliniques identiques des prématurés selon les équipes et les niveaux des maternités. Compte tenu des déclarations des différentes équipes et des résultats décrits, la mission s'interroge sur le bien fondé de formules standardisées qui ne peuvent pas se substituer à des prescriptions de poches à la carte dans les services de réanimation néonatale et des possibilités offertes par des formules sous AMM qui devraient être élargies.

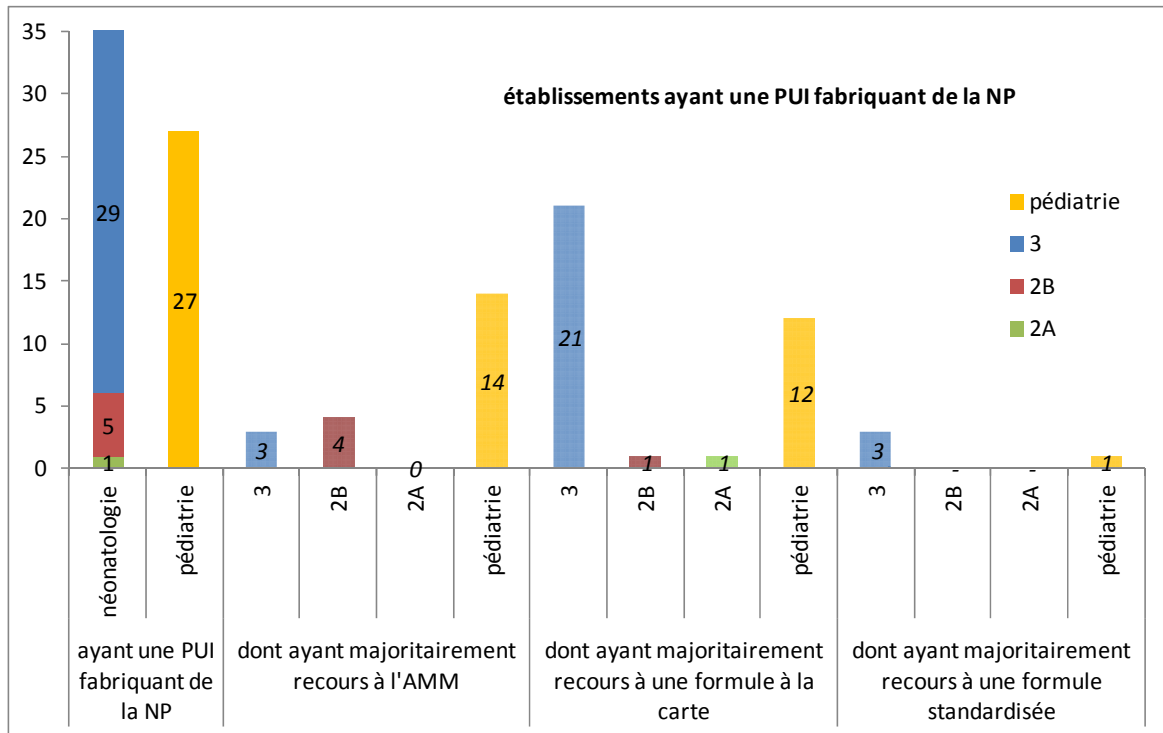
1.2.2.4 Une prescription sous la dépendance relative de la PUI lorsque celle-ci fabrique des poches

Sur 35 services de néonatalogie répondants, dont la PUI de l'établissement est dotée d'une unité de préparation de poches de nutrition parentérale pédiatrique, les deux tiers d'entre eux sont prescripteurs majoritairement de formules à la carte (23 établissements).

Parmi les établissements dont la maternité est de niveau 3, 72% des services de réanimation néonatale prescrivent majoritairement des formules à la carte. Ce pourcentage s'élève à 83% si nous prenons en compte les prescriptions de formules à la carte et les formules standardisées

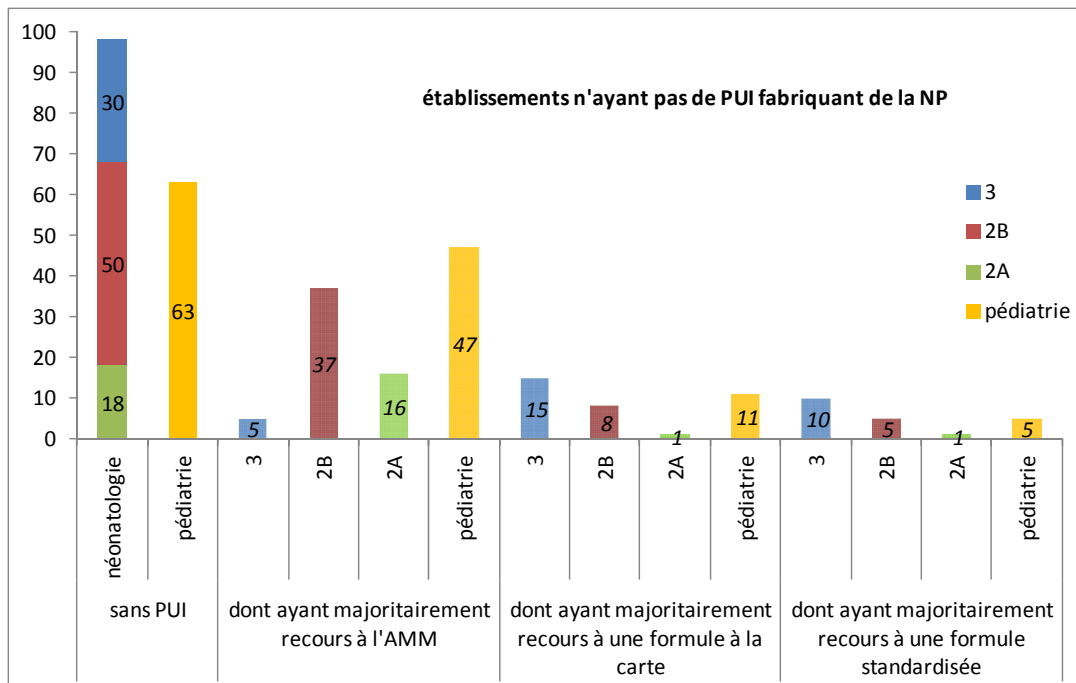
Si nous comparons ces résultats aux services pour lesquels les PUI de leurs établissements ne possèdent pas d'unité de préparation de poches de nutrition parentérale (98 services), la mission constate que seuls un quart seulement de ces services prescrivent majoritairement des poches à la carte. Pour 30 services de réanimation néonatale, 15 d'entre eux prescrivent majoritairement des formules à la carte (50%). En revanche, ce pourcentage est identique à celui retrouvé pour les établissements ayant une PUI avec unité de préparation si on prend en compte les prescriptions de poches à la carte et les prescriptions de poches standardisées : 25 services prescripteurs sur les 30 services adossés à une maternité de niveau 3 (83%).

Graphique 8 : Types de poches prescrites au sein des établissements disposant d'une PUI avec unité de préparation de NP¹⁶



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Graphique 9 : Types de poches prescrites au sein des établissements dont la PUI ne prépare pas de NP



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

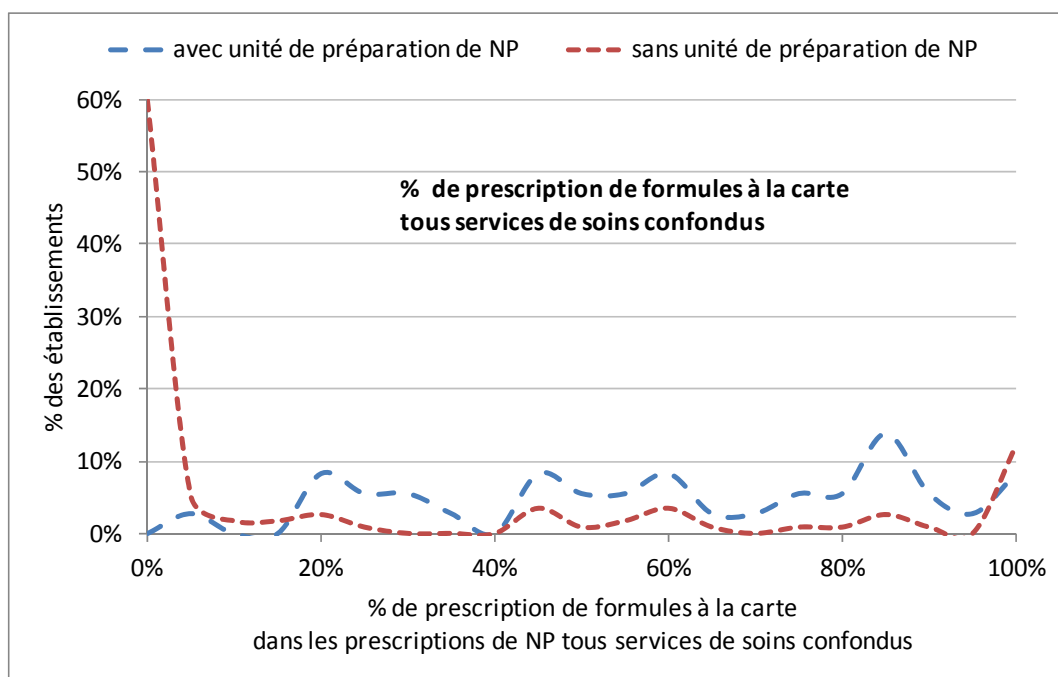
¹⁶ Dans ces graphiques, "majoritairement" s'entend comme représentant plus de 50% du besoin de NP.

Ainsi, l'existence ou non d'une unité de préparation de NP au sein de la PUI de l'établissement conditionne pour partie, les prescriptions de poches « à la carte », y compris pour les services de réanimation néonatale.

A contrario, lorsque l'établissement ne bénéficie pas de l'existence d'une PUI fabricante, les services utilisent d'autres types de prescription notamment les poches standardisées commandées en sous traitance à l'extérieur de l'établissement et pour cinq services de réanimation néonatale et de soins intensifs, une prescription majoritaire de poches industrielles sous AMM.

Une analyse par la mission de la distribution des établissements (en pourcentage) en fonction du taux de prescription des poches « à la carte », selon l'existence au sein de l'établissement d'une PUI avec unité de préparation, confirme ces pratiques professionnelles. Le graphe ci-dessous montre également que les types de prescription restent très hétérogènes ; les taux de prescription des poches « à la carte » varient selon les services de néonatalogie des établissements entre 20 et 100% des prescriptions de poches de nutrition parentérale

Graphique 10 : Répartition de la fréquence de prescription de formules à la carte selon la présence ou non d'une unité de préparation de NP au sein de la PUI



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Note de lecture : exemple : les établissements avec unité de préparation en PUI (courbe bleue) dont les prescriptions de NP à la carte représentent 85% de leurs prescriptions totales sont environ 15% des établissements.

Pour ce qui concerne les services de pédiatrie, cet effet PUI est accentué :

- 27 des services de pédiatrie prescrivant des poches de nutrition parentérale sont adossés à des établissements de santé bénéficiant d'une PUI fabricant des poches de nutrition parentérale. Pour ces services, 52% des prescriptions réalisées sont des prescriptions sous AMM et les 48% restant sont quasiment des prescriptions de poches « à la carte » ;
- Pour les 63 établissements n'ayant pas de PUI, les $\frac{3}{4}$ des poches prescrites sont des poches « sous AMM ». Le reste se répartit entre les poches à la carte (7%) et les poches standardisées (8%).

1.2.3 Des prescriptions de poches en réponse aux besoins nutritifs des enfants

La nutrition parentérale pédiatrique a pour but l'apport de tous les éléments nutritifs, énergétiques et chimiques en réponse aux besoins des nouveaux nés ou des enfants hospitalisés afin de soutenir leur croissance dès leurs premières journées de vie : apports en glucose, acides aminés, lipides, électrolytes, « micro nutriments » comme les vitamines et les oligoéléments.

Ces besoins nutritionnels évoluent notamment avec l'âge de l'enfant, leur poids et/ou leurs pathologies. La nutrition parentérale doit tenir compte de ces évolutions et proposer en permanence, une solution adaptée à la situation particulière des enfants.

Ainsi, afin de mieux cerner les prescriptions réalisées, la mission a distingué l'utilisation de poches à base d'acides aminés, de glucose et d'électrolytes (sans lipides). Il s'agit alors de poches « binaires » qui peuvent se présenter sous forme mono ou bi compartimentée.

Les poches dites ternaires sont des mélanges binaires auxquels sont ajoutés des lipides. Ces mélanges ternaires peuvent également être conditionnés en poches bi-, voire tri-compartimentées, mélangées au moment de leur administration. Si les équipes n'utilisent pas ce type de poches, elles ont la possibilité d'administrer les lipides en dérivation, aux côtés d'une poche binaire.

À ces deux types de mélanges, binaires ou ternaires, peuvent être ajoutées, dès leur fabrication, des vitamines.

Ces différents mélanges nutritifs peuvent faire l'objet de prescriptions « à la carte », « standardisées » ou « sous AMM ». Actuellement, seuls des mélanges binaires ont une AMM chez les prématurés.

1.2.3.1 Une forte prescription de poches binaires

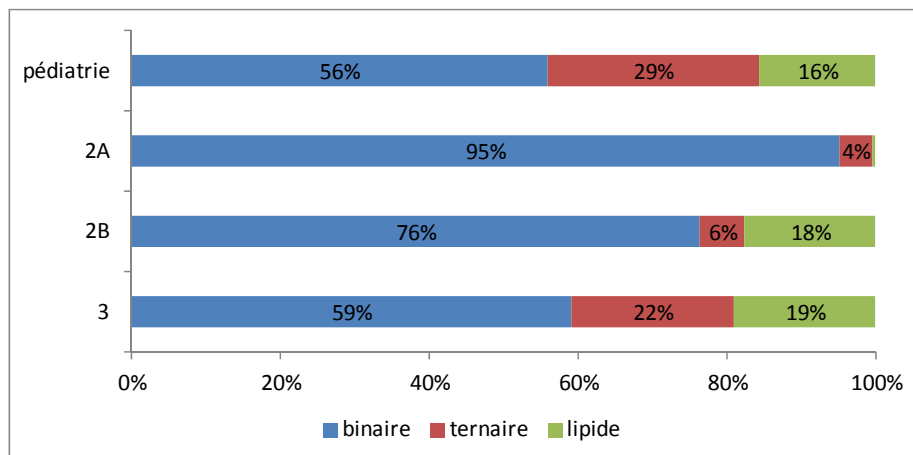
Les prescriptions de poches binaires sont prépondérantes quel que soit le service avec un gradient en fonction du niveau de la maternité.

Tableau 1 : Répartition des poches prescrites par nature de formule

Poches binaires	Poches ternaires	« Poche » contenant exclusivement des lipides	Total des poches prescrites
223 656 poches	80 887 poches	67 885 poches	372 428 poches
60%	22%	18%	

Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Graphique 11 : Répartition des prescriptions par type de services en fonction de la nature du contenu nutritif des poches

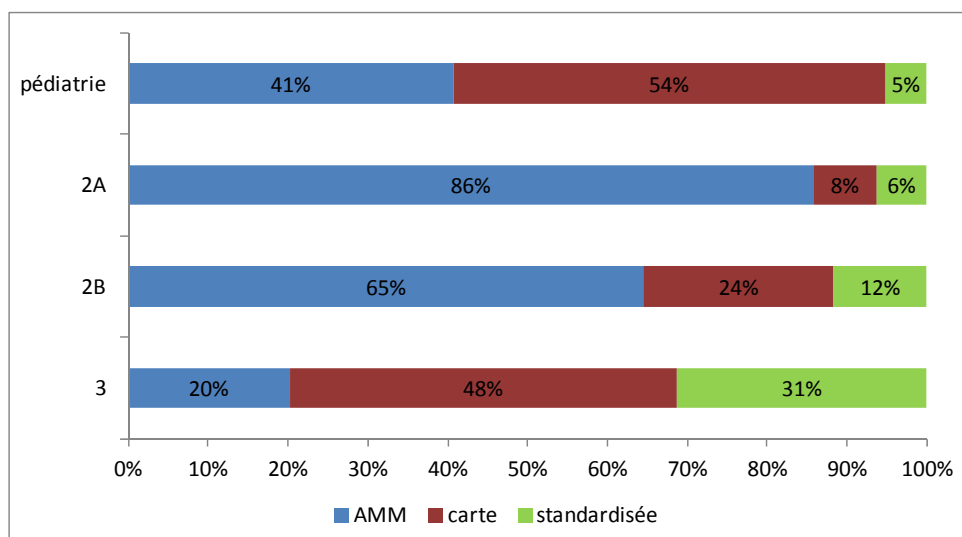


Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Le taux de prescription passe de 59% dans les réanimations néonatales à 95% dans les services de néonatalogie. Pour les services de pédiatrie, ce taux d'utilisation des formules binaires est de 56%.

Ces gradients de prescription se retrouvent si on couple la prescription de poches binaires avec le type de poches (AMM, carte, standardisée) selon le niveau de soins. Ainsi les services de néonatalogie sans soins intensifs ni réanimation néonatale (en maternité de niveau 2a) sont prescripteurs de poches binaires industrielle (avec AMM) pour 86% des prescriptions. En revanche, un service de réanimation néonatale prescrira des poches binaires sous AMM seulement pour 20% des prescriptions, 80% étant soit « à la carte » soit standardisées c'est-à-dire sur la base d'un mélange binaire spécifique.

Graphique 12 : Répartition des poches binaires par type de formules et par activité de soins



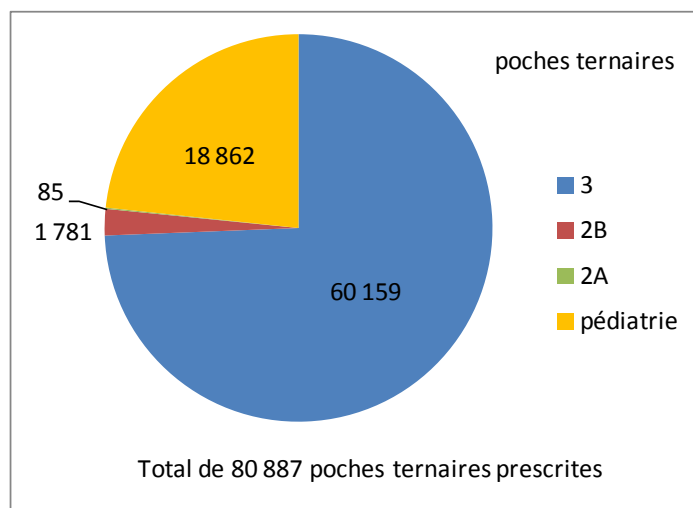
Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

1.2.3.2 Une administration de lipides sous la contrainte d'une offre peu adaptée

Les lipides sont administrés soit à partir de poches ternaires, soit sous forme de poches lipidiques spécifiques.

S'agissant des poches ternaires, la quasi-totalité de ces prescriptions sont le fait des services de réanimation néonatale (74%) et de pédiatrie (23%)

Graphique 13 : Prescriptions des poches ternaires en fonction de l'activité



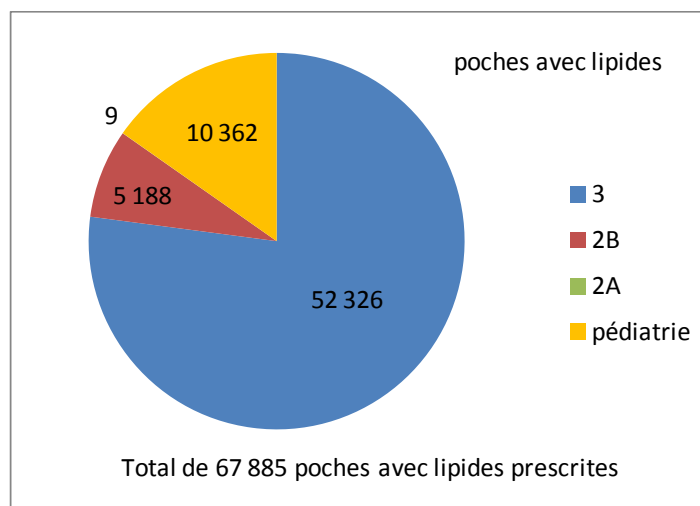
Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Il n'existe pas de poches ternaires de fabrication industrielle ayant obtenu actuellement une autorisation de mise sur le marché pour les enfants prématurés hospitalisés au sein des services de réanimation néonatale ou de soins intensifs. Dans tous les cas, si l'équipe médicale souhaite prescrire des mélanges ternaires, ils seront produits dans le cadre des poches « à la carte » ou sous forme de poches standardisées, bi compartimentées.

S'agissant des poches lipidiques spécifiques, leur prescription est une pratique professionnelle autant utilisée que la prescription de mélange ternaire dans les services de réanimation néonatale ou de pédiatrie. Par ailleurs, il est à souligner que ce type de prescription est utilisé dans 28 services de soins intensifs répondants, ce qui n'est pas le cas de la prescription de poches ternaires.

Dans les services de réanimation néonatale, seuls ¼ des lipides prescrits le sont sous forme de spécialités avec AMM. En revanche, en pédiatrie, 90% des lipides administrés font appel à des spécialités industrielles avec AMM. Cela s'explique sans doute par les volumes des conditionnements des lipides avec AMM, peu adaptés aux très faibles poids des enfants prématurés, incitant ainsi à la préparation de doses adaptées.

Graphique 14 : Prescription de lipides seuls, en fonction de l'activité



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

L'ensemble de ces constats portant sur les prescriptions de nutrition parentérale amènent la mission à proposer la recommandation suivante :

Recommandation n°1 : Mettre en place, sous l'égide de la HAS une conférence de consensus afin de dégager rapidement, des recommandations pour les prescriptions de nutrition parentérale hospitalières pour la néonatalogie et la pédiatrie. Ces recommandations doivent aboutir à un arbre décisionnel permettant de :

- définir les critères d'introduction précoce et rapide de la nutrition entérale de manière à diminuer le recours à la NP au strict nécessaire et en limiter sa durée (sevrage précoce et progressif de la NP) ;
- quand la prescription de NP est indispensable, définir les critères de choix du type de poche à prescrire afin de privilégier le recours à des poches ayant l'AMM compte tenu de leur sécurité de fabrication ;
- quand le recours à l'AMM ne répond pas aux besoins de l'enfant, définir les critères permettant le recours à des poches standardisées sous les conditions suivantes :
 - des formules prêtes à l'emploi (sans ajout ou supplémentation) ;
 - un nombre de formules limité, validées nationalement ;
- dans les cas spécifiques de besoins auxquels ne répondent ni l'AMM ni les formules définies nationalement, définir les critères autorisant le recours à des prescriptions personnalisées à la carte.

1.2.4 Supplémentation des poches et adjonction de médicaments dans les poches au sein des services

1.2.4.1 Définitions et techniques d'administration

En fonction du type de poche utilisé, il est parfois nécessaire, en fonction de l'état clinique du patient, d'effectuer une administration complémentaire en certains nutriments. Les solutions « binaires » et « ternaires » renferment des électrolytes en quantité parfois insuffisante et contiennent des concentrations limitées de vitamines et d'oligo-éléments. C'est pourquoi il s'avère nécessaire de fournir un apport complémentaire en ces éléments. Cela est appelé « supplémentation ». Cette supplémentation est limitée pour les poches « à la carte » notamment aux périodes de fin de semaine. En effet les poches « à la carte » prévues pour ces trois jours peuvent s'avérer inadaptées à des besoins nutritifs différents du prématuré et faire l'objet d'une supplémentation

Par ailleurs, la mission a distingué cette supplémentation en nutriments de l'adjonction de médicaments comme les antibiotiques, l'héparine, les antiacides ou autre (antipyrétique, antalgique, notamment).

Techniquement, la supplémentation en nutriments ou l'adjonction de médicaments peuvent être réalisées directement dans la poche ou en parallèle à la poche par une dérivation dite « en Y ».

Seule la supplémentation directe d'électrolytes, d'oligoéléments et de vitamines, dans des poches avec AMM est autorisée. Mais les conditions de cette supplémentation sont strictes et expressément indiquées, dans le cadre de l'AMM. La formule utilisée par l'industriel est la suivante : « *Cette solution (...) peut être supplémentée à la condition expresse d'avoir vérifié au préalable la validité de l'association et la stabilité du mélange final.* » L'industriel définit alors explicitement, les quantités autorisées pour chaque micro ou macro nutriments à ajouter directement et ceci pour chaque type de poche prescrite. Il précise également les mises en garde sur le risque de contamination du mélange nutritif.

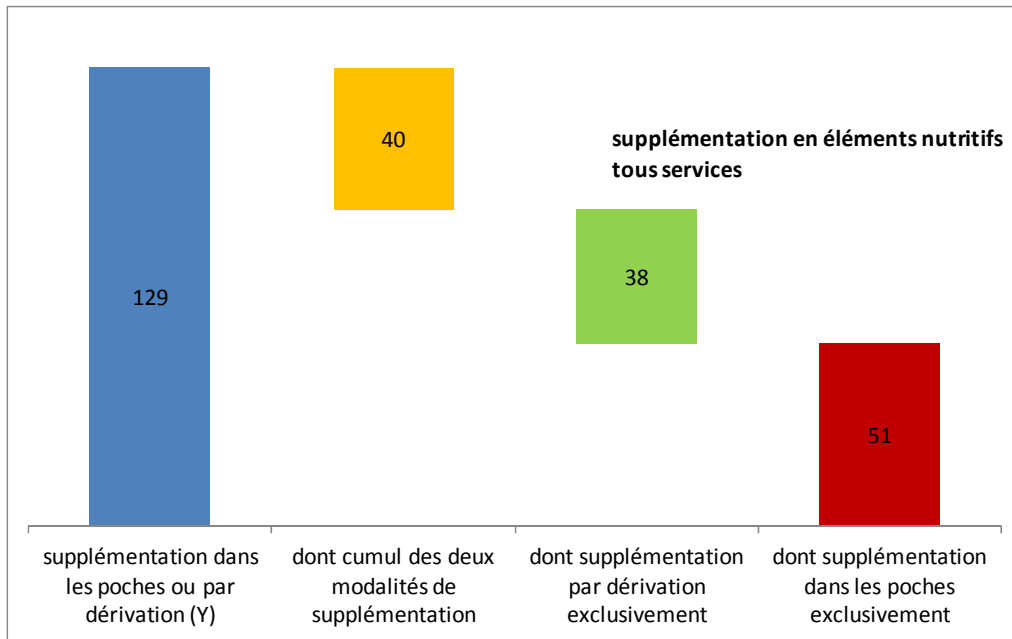
A contrario, la supplémentation en nutriments dans d'autres types de poches ou l'adjonction de médicaments directement dans les poches ne sont pas recommandées, notamment en raison des risques d'instabilité physico-chimique.

1.2.4.2 La supplémentation une pratique largement utilisée

La supplémentation en éléments nutritifs (oligoéléments, vitamines ions) est une pratique largement utilisée dans les services : sur les 193 établissements répondants, 129 ont déclaré explicitement utiliser cette technique.

Près de 40% des services (tous services confondus) supplémentent exclusivement dans les poches directement auxquels il faut rajouter les 30% d'entre eux qui ont une pratique mixte (soit directement dans la poche soit par dérivation).

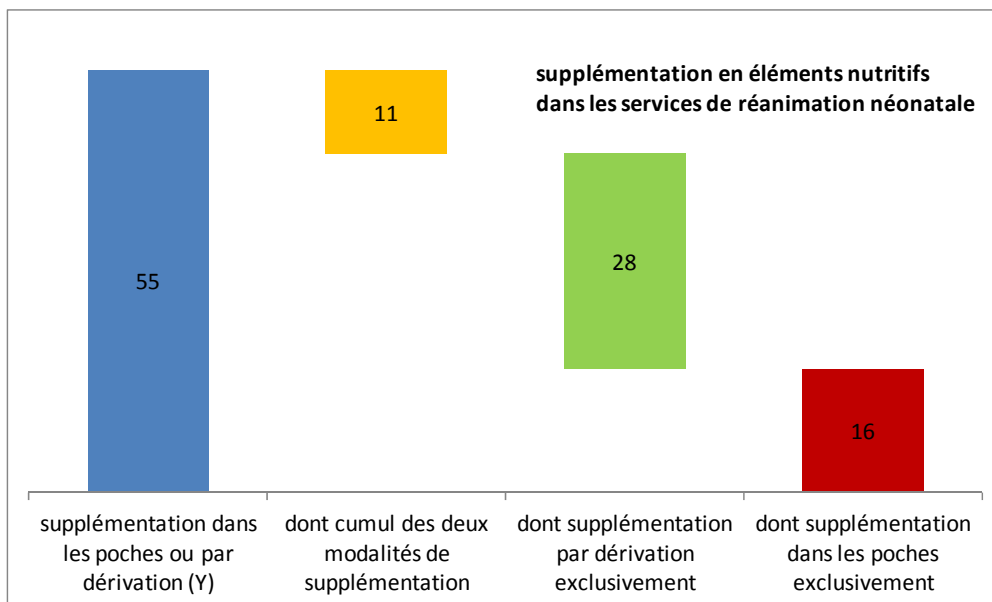
Graphique 15 : Modalités de supplémentation tous services confondus



Source : Enquête IGAS 2014

Pour ce qui concerne les services de réanimation néonatale, plus de la moitié d'entre eux (28 services) ont une pratique exclusive par dérivation et une autre moitié pratique au moins occasionnellement une supplémentation par ajout directement dans les poches. Cette pratique pouvant s'expliquer par l'utilisation à la fois de poches industrielles sous AMM et de poches standardisées.

Graphique 16 : Modalités de supplémentation en réanimation néonatale



Source : Enquête IGAS 2014

La mission rappelle les conditions strictes de la supplémentation directe dans les poches autorisées dans le cadre de l'AMM délivrée pour ce type de poche et précisées par l'industriel, relatives à la stabilité physico-chimique et au risque bactériologique.

Recommandation n°2 : Réaliser systématiquement des évaluations des pratiques professionnelles, au sein des établissements de santé, sur le respect des conditions de supplémentation prévues dans l'AMM des poches de NP.

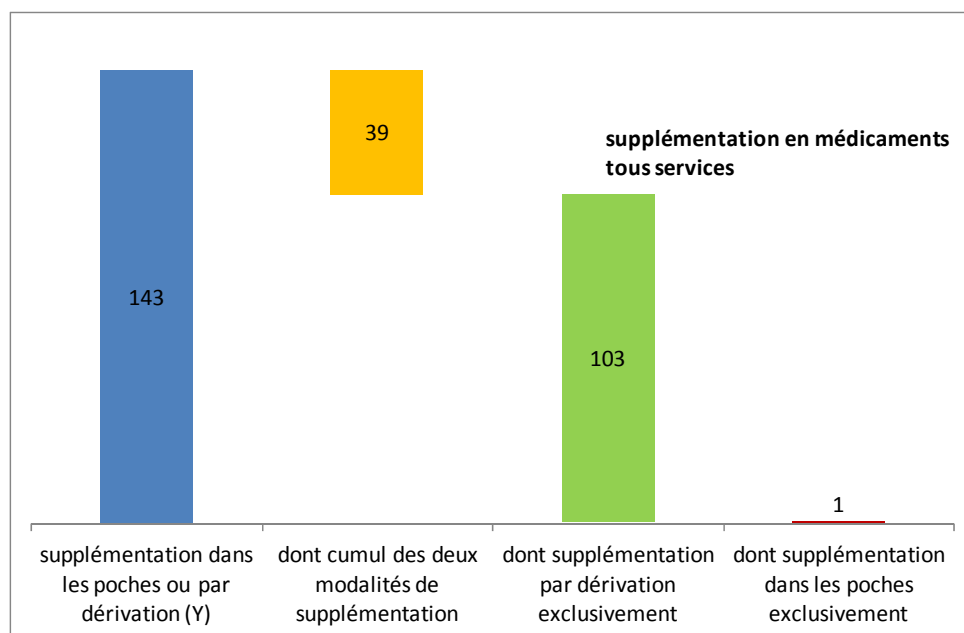
1.2.4.3 L'ajout de médicaments directement dans la poche, une pratique à proscrire

Le plus souvent les médicaments utilisés sont des antibiotiques, de l'héparine, des antiacides et d'autres médicaments comme par exemple, le paracétamol. La voie d'administration à privilégier si l'on s'en réfère aux écrits et aux études concernant les pratiques professionnelles les plus pertinentes, est celle de l'utilisation de dispositifs de perfusion, permettant d'injecter ces produits en parallèle de l'administration du mélange nutritif.

La mission constate, en effet, que près de 3/4 des services perfusent ces médicaments en dérivation, en parallèle des éléments nutritifs perfusés contenus dans la poche (103 établissements).

Mais 39 établissements déclarent avoir une pratique mixte, c'est-à-dire que dans ces services l'ajout de médicament peut se faire aussi directement dans la poche. Il faut noter qu'un établissement administre ces médicaments exclusivement directement dans les poches.

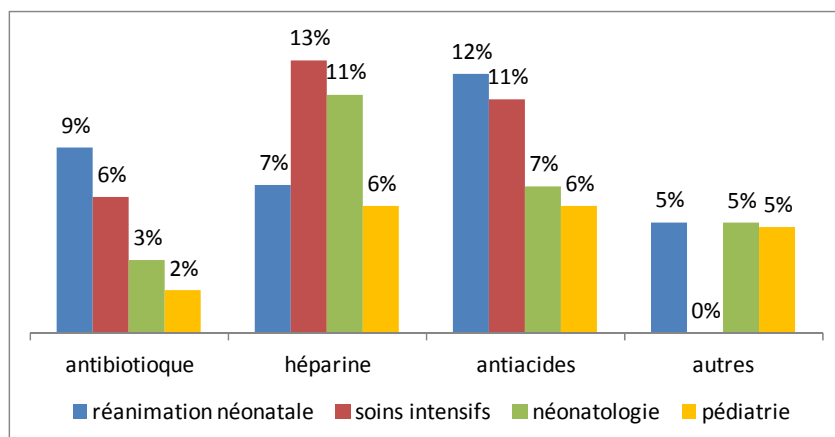
Graphique 17 : Modalités d'ajout de médicaments dans les services



Source : Enquête IGAS 2014

Cette pratique qui consiste à rajouter des médicaments dans la poche de nutrition parentérale concerne un nombre non négligeable de services (entre 10 et 19 services selon les spécialités médicamenteuses) y compris dans les services de réanimation néonatale. La mission a pu déterminer le nombre de services concernés par famille de médicament injecté.

Graphique 18 : Part des services effectuant un ajout de médicaments directement dans les poches



Source : Enquête IGAS 2014

L'adjonction de médicaments non nutritifs dans la prescription devrait être évitée selon les travaux de l'ASPEN¹⁷. Ces conseils sont également repris par la Société francophone de nutrition clinique et métabolique (SFNEP). Cette préconisation s'applique non seulement lors de la production de la poche mais aussi dans le service où cette pratique peut avoir lieu également au moment de l'administration selon les données de l'enquête réalisée auprès des services concernés. Les raisons techniques qui motivent cette recommandation seront données dans la deuxième partie du rapport¹⁸.

Ces pratiques doivent être discutées entre pairs et devraient aboutir à une recommandation de bonnes pratiques professionnelles proscrivant l'ajout direct de médicaments dans la poche de NP

Recommandation n°3 : Administrer tout médicament non nutritif séparément de la poche de NP, notamment par le biais d'une dérivation.

1.2.5 Une sécurisation de la prescription à renforcer

Les recommandations européennes soulignent la complexité de cet acte thérapeutique et la nécessité pour le prescripteur, d'un savoir-faire et « de l'expérience » au-delà de l'acquisition impérative de connaissances en matière de nutrition des prématurés et des enfants.

C'est pourquoi, la mission a étudié deux indicateurs spécifiques, l'existence dans les services d'un référentiel de prescription et la qualification du prescripteur qui signe la prescription.

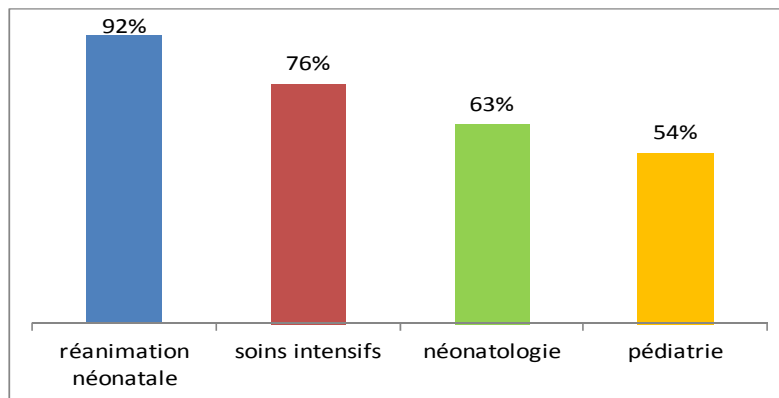
¹⁷ American Society for parenteral and enteral nutrition « A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations », *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 26 novembre 2013

¹⁸ Cf. ci-dessous – paragraphe 2.3.2.1 : Analyse de la prescription et de la faisabilité de la préparation.

1.2.5.1 Tous les services ne se sont pas dotés d'un référentiel partagé de prescription

L'existence connue d'un référentiel est très variable selon les services de soins considérés. Ainsi la mission constate que, pour l'ensemble des services de néonatalogie, l'existence d'un référentiel est d'autant plus importante au sein des unités cliniques que le niveau de soins est spécialisé. Par ailleurs, à peine plus de la moitié des services de pédiatrie seulement possèdent un référentiel de prescription et cinq services de réanimation néonatale déclarent ne pas en disposer au sein de l'unité.

Graphique 19 : Existence d'un référentiel par service de soins

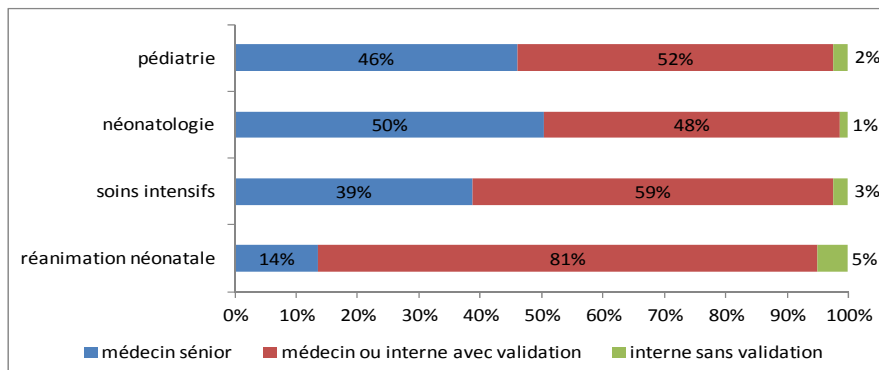


Source : Enquête IGAS 2014

1.2.5.2 Une séniorisation de la prescription pertinente

Selon les recommandations européennes, la qualité du prescripteur doit tenir compte de « son expérience ». La mission a considéré qu'en matière de prescription de poches de nutrition parentérale, les médecins seniors au sein de chaque service étaient censés être porteurs de cette « expérience ». Nous avons distingué trois catégories, celle où le médecin senior prescrit lui-même, celle où il valide la prescription avant la commande, celle où il n'intervient pas. Dans la quasi totalité des cas, le médecin senior intervient dans la prescription, quelque soit l'activité de soins. Moins de 5% des services ne font pas appel aux compétences d'un médecin expérimenté.

Graphique 20 : Qualité du prescripteur au sein des services de soins



Source : Enquête IGAS 2014

Recommandation n°4 : Assurer la validation de toutes les prescriptions de NP pédiatriques par un médecin senior.

1.2.6 Un nombre insuffisant de pharmaciens intégrés dans les services cliniques

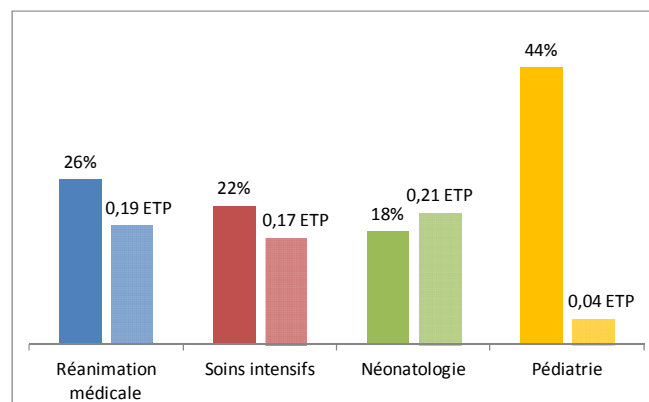
L'analyse pharmaceutique de la prescription médicale au sein des établissements de santé est réalisée par les pharmaciens. Cette analyse consiste à vérifier, notamment, la posologie, les interactions pharmacologiques et physico-chimiques des médicaments administrés. Dans le cas particulier de la nutrition parentérale, cette analyse pharmaceutique va permettre de vérifier les garanties de sécurité et stabilité des poches ou les voies d'administration choisies pour les poches de nutrition et pour les médicaments.

L'étude d'impact organisationnel et économique de la sécurisation du circuit du médicament dans les établissements de santé, réalisée par la DHOS en 2009 a montré que « 15% des lits (soit approximativement 15% des journées d'hospitalisation) bénéficient d'une analyse pharmaceutique de la prescription complète du patient. »

Cette analyse pharmaceutique peut être réalisée à distance de l'unité de soins. Mais comme le soulignait déjà le rapport IGAS relatif au circuit du médicament¹⁹ : « [...] le développement de la pharmacie clinique, le pharmacien étant présent dans les services, voire accompagnant la visite des médecins au lit des patients, ouvre des champs multiples d'implication du pharmacien. [...] Le métier de pharmacien, [...] est en pleine mutation, en ville comme à l'hôpital ou en établissement médico-social. Ses compétences propres, longtemps sous-utilisées par manque de visibilité sur les enjeux relatifs aux produits de santé, doivent aujourd'hui être mieux valorisées et mises à disposition des équipes de soins et des patients pour optimiser, en qualité, sécurité et efficacité, les ressources thérapeutiques. »

Dans l'enquête réalisée par la mission auprès des services de pédiatrie et de néonatalogie, 1/4 seulement des services de néonatalogie dispose d'un temps de pharmacien clinicien. Le temps consacré est faible pour ne pas dire quasi inexistant pour les services de pédiatrie même si ceux-ci sont plus nombreux à déclarer la présence d'un pharmacien au sein du service.

Graphique 21 : Part des services bénéficiant d'un pharmacien clinicien et temps passé dans le service (en ETP)



Source : Enquête IGAS 2014

Recommandation n°5 : Augmenter le temps de pharmacien clinicien dans les services de soins, notamment en réanimation néonatale et en pédiatrie.

¹⁹ M. CUBAYNES, D. NOURY, M. DAHAN – Le circuit du médicament à l'hôpital – Mai 2011.

1.2.7 L'informatisation de la prescription, un processus à généraliser le plus rapidement possible

1.2.7.1 Des recommandations à la réglementation

La prescription de nutrition parentérale pédiatrique y est décrite par les auteurs des recommandations européennes comme un acte complexe, « prenant du temps, nécessitant des connaissances spécifiques et un savoir-faire éprouvé ». Celles-ci sont sous la responsabilité des médecins au sein des unités hospitalières de néonatalogie et de pédiatrie. Elles peuvent être réalisées par des internes en médecine.

Par ailleurs, cette prescription, lorsqu'elle ne fait pas appel à des poches industrielles, va faire l'objet d'une production de poches soit standardisées soit « à la carte » mise en œuvre par la PUI de l'établissement ou par un façonnier.

Lorsque la poche produite est délivrée au service clinique, son administration aux prématurés et aux enfants relève de la responsabilité de l'infirmière ou de la puéricultrice en exécution de la prescription médicale.

Cette chaîne allant de la prescription d'une poche de nutrition parentérale pédiatrique jusqu'à son administration au nouveau-né est complexe par le nombre d'étapes et le nombre d'acteurs intervenant.

Afin de limiter le risque d'erreur, deux études rapportées par l'ESPGHAN et l'ESPEN mettent en évidence les avantages des programmes informatisés pour la prescription des poches en regard des méthodes manuelles de prescription. Ces études ont montré un gain de temps pour écrire et délivrer les prescriptions, ainsi que des améliorations significatives dans la composition de la poche en fonction des âges des enfants²⁰.

Le processus de prescription informatisée fait partie des recommandations de l'ESPGHAN et de l'ESPEN. Cette prescription informatisée devrait être prolongée, sans intervention humaine, par un processus informatisé de la transmission de la prescription jusqu'à la production des poches au sein de la PUI ou chez les façonniers.²¹

La réglementation française visant à assurer la qualité et la sécurité de la prise en charge médicamenteuse du patient fait de l'informatisation des processus de prise en charge médicamenteuse, « une des conditions de sa sécurisation²² ». Ainsi, la prescription de médicaments peut être rédigée, conservée et transmise de manière informatisée sous réserve qu'elle soit identifiée et authentifiée par une signature électronique et que son édition sur papier soit possible.

²⁰ Cf. ESPGHAN – Guidelines paediatric parenteral nutrition_2005 - Ordering and monitoring parenteral nutrition in hospital:

“Computer programs for ordering PN are widely used. One such program reduced the time needed to calculate a nutrition plan from a mean of 7,1 minutes to 2,4 minutes, with errors in calculation being corrected interactively and reduced from 56% to 22%). In another study, the time required to write and deliver PN orders was significantly lower using computer rather than manual methods (1,4 vs 4,5 minutes; P = 0.0001), and the use of computer ordering lead to significant improvements in the nutrient composition of the PN for energy, protein, calcium, and phosphate. In addition, alkaline phosphatase concentrations improved, and caloric and protein goals were achieved sooner, compared with the manual method of ordering. Available programs can provide rapid definition of the nutrition plan with reduced likelihood of providing excessive glucose and energy.”

²¹ Arrêté du 6 avril 2011, relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé : Articles 3 et 13.

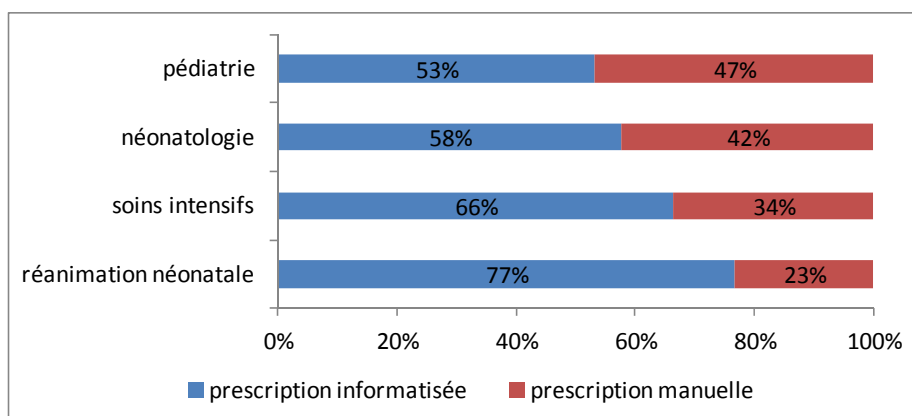
²² Article 3 de l'arrêté du 6 avril 2011, relatif au management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse et aux médicaments dans les établissements de santé.

1.2.7.2 Une informatisation de la prescription très variable selon les unités de soins

Dans les services de néonatalogie, il existe une progression du taux d'informatisation de la prescription de poches de nutrition parentérale selon les unités de soins en lien avec le niveau de la maternité. Ainsi plus des $\frac{3}{4}$ des services en lien avec une maternité de niveau trois, donc disposant d'une unité de réanimation néonatale, informatisent cette prescription alors que ce pourcentage est de 58% pour les services de néonatalogie sans réanimation ni soins intensifs.

Pour ce qui concerne la pédiatrie, un service sur deux dispose d'un système informatisé pour élaborer les prescriptions de poches de nutrition parentérale.

Graphique 22 : Part de l'informatisation de la prescription selon les unités de soins

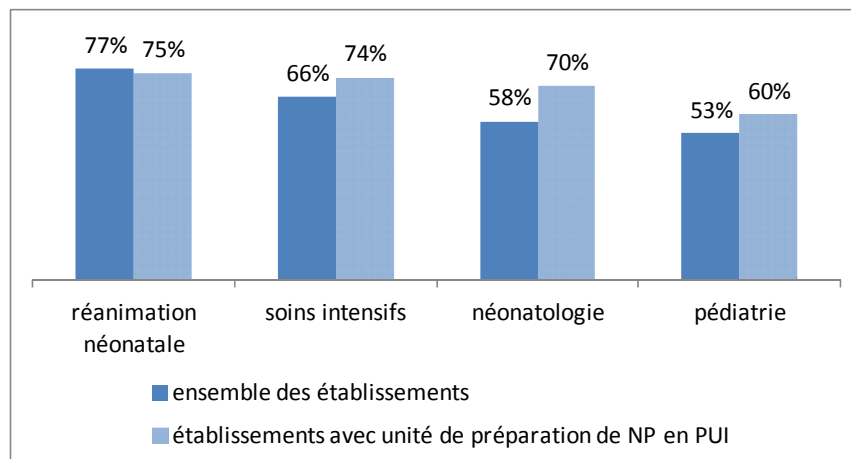


Source : Enquête IGAS 2014

Lorsque nous interrogeons les services de néonatalogie disposant d'une unité de réanimation néonatale pour connaître le logiciel utilisé pour cette prescription, il ressort que moins d'un sur cinq utilise un logiciel commercialisé et sécurisé. Pour les 80% restant, les outils utilisés sont essentiellement des outils bureautiques propres au service ou conçus localement. Ce taux descend à 43% pour les services de pédiatrie dont l'informatisation de la prescription fait davantage appel à des logiciels commercialisés.

La présence d'une unité de préparation de NP dans la PUI semble être corrélée avec l'informatisation de la prescription pour la pédiatrie (60% vs. 53%), la néonatalogie (70% vs. 58%) et les soins intensifs néonataux (74% vs. 66%) comme le montre le graphique ci-dessous.

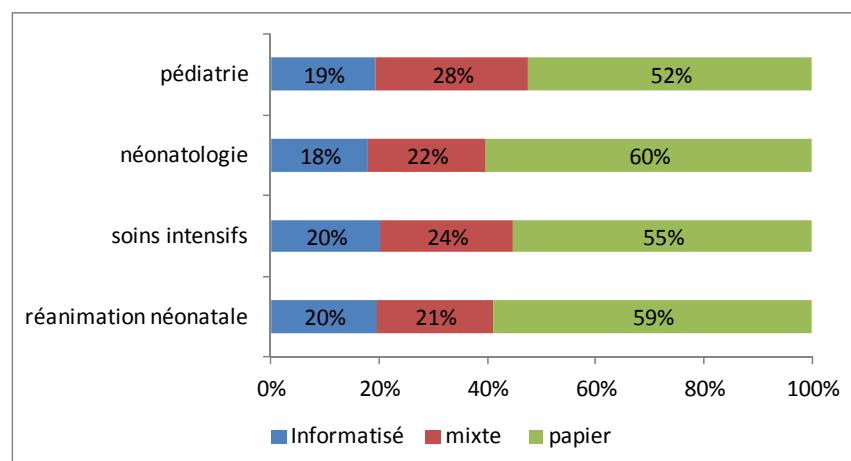
Graphique 23 : Proportion des services bénéficiant d'une informatisation de la prescription dans les établissements de santé



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

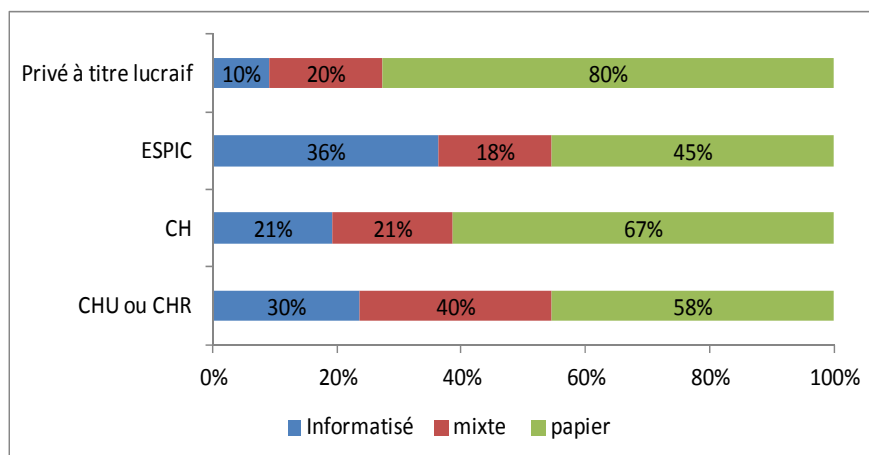
Ce taux d'informatisation de la prescription dans les services doit être apprécié en comparaison du niveau d'informatisation des dossiers médicaux. Dans ces services, la mission note le faible taux d'informatisation de ceux-ci. Moins d'un service sur deux, quels que soient l'activité et le niveau des soins, dispose d'un dossier médical informatisé et 64% des établissements répondants (tout établissement confondu) travaillent à partir d'un dossier médical « papier ». Par contre, lorsqu'ils sont informatisés, le logiciel utilisé est dans la grande majorité des cas, un logiciel commercialisé et sécurisé.

Graphique 24 : Part de l'informatisation des dossiers médicaux par unités de soins



Source : Enquête IGAS 2014

Graphique 25 : Part de l'informatisation des dossiers médicaux par statut des établissements



Source : Enquête IGAS 2014

1.2.7.3 Les travaux en cours

La mission a pris connaissance des travaux en cours en matière d'aide à la prescription médicamenteuse en néonatalogie. Sous l'égide de la société française de néonatalogie, un logiciel dénommé « Logipren SFN » a été conçu afin de sécuriser la prescription médicamenteuse chez les prématurés. La DGOS souhaite son développement dans les services concernés et son intégration au Système d'information hospitalier (SIH) afin « d'éviter le cloisonnement entre les différentes briques du SI ainsi que la prise en compte de la dimension du parcours de soins des patients »²³. Ce logiciel n'aborde pas la prescription de nutrition parentérale proprement dite mais un module spécifique est en cours d'élaboration.

Par ailleurs, la mission a rencontré le président de la société française de pharmacie clinique. Le Pr Olivier Bourdon a informé la mission du développement, à l'hôpital Robert Debré, d'un logiciel de nutrition parentérale notamment pour les enfants prématurés, utilisé à l'heure actuelle dans le cadre de la sous-traitance de la préparation des poches de NP de l'Hôpital Necker – enfants malades.

La mission conclut à la nécessité d'une collaboration rapide entre les différentes équipes qui travaillent en France, à la réalisation d'outils pertinents d'aide à la décision pour les prescriptions médicamenteuses dans les services de prématurés.

Recommandation n°6 : Coordonner sous l'égide de la DGOS, les travaux relatifs au développement d'un module sécurisé de prescription informatisée de nutrition parentérale. Ce module doit permettre la sécurisation du circuit de la préparation des NP jusqu'à leur administration (interfaçages avec les divers autres logiciels, notamment ceux liés à la préparation). Ce module doit être compatible avec le logiciel de prescription médicamenteuse. Enfin, il doit être intégré dans le système d'information hospitalier. Les travaux doivent associer les sociétés françaises de néonatalogie, de pédiatrie, de nutrition clinique et métabolique et de pharmacie clinique.

Recommandation n°7 : Informatiser la prescription de la nutrition parentérale et le dossier médical dans tous les services de pédiatrie et de néonatalogie.

²³ Compte rendu de la réunion du 10 juillet 2013 de retour d'expérience post « Chambéry » spécifique au logiciel de prescription en réanimation néonatale – DGOS.

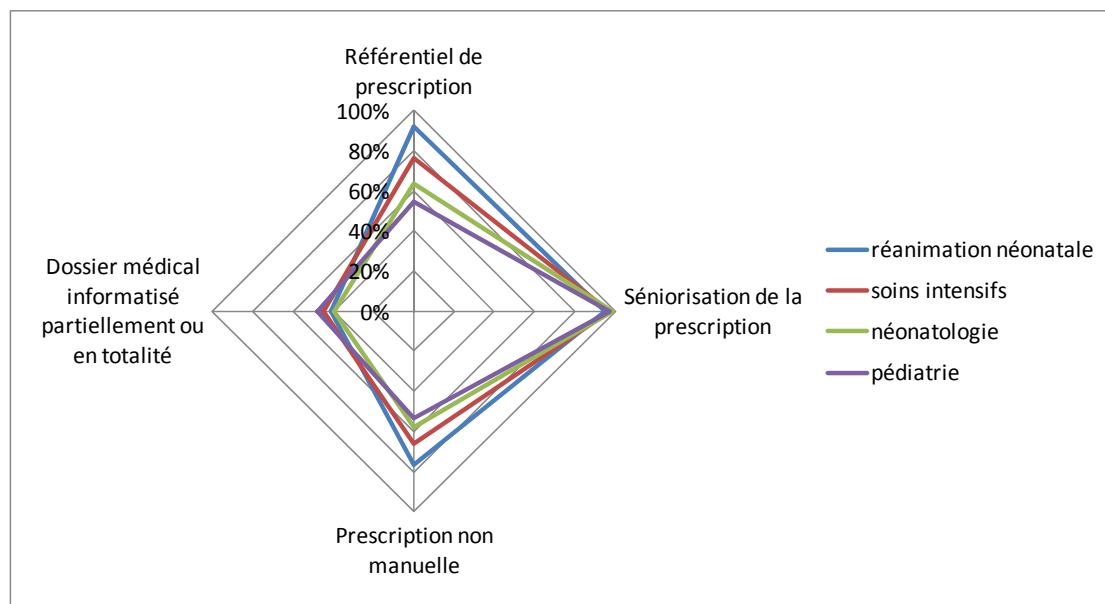
1.2.8 Approche globale du risque « Qualité et Sécurité » dans le processus de prescription.

Parmi les indicateurs étudiés autour de la prescription de poches de nutrition parentérale pédiatrique, quatre indicateurs permettent d'évaluer la sécurité des processus mis en œuvre et indirectement la qualité potentielle de la prescription.

- l'existence d'un référentiel ;
- la signature ou la validation de la prescription par le médecin senior ;
- la prescription non manuelle;
- l'informatisation du dossier médical.

La présence d'un pharmacien clinicien au sein des unités de soins participe aussi à cette sécurisation et à la qualité de la prescription. Mais, son extrême rareté, quasi généralisée dans les services de pédiatrie et de néonatalogie, fait que la mission n'a pas intégré cet indicateur à cette analyse plus globale.

Graphique 26 : Les différents indicateurs de risques « qualité-sécurité » de la prescription dans les différents services.



Source : Enquête IGAS 2014

1.3 L'administration des poches de nutrition parentérale : une étape à risque

Le recours à la nutrition parentérale est de plus en plus fréquent dans les services de réanimation néonatale et de soins intensifs ou de pédiatrie. Un certain nombre de complications médicales peuvent intervenir aux différents stades de cette nutrition. Des erreurs métaboliques ou nutritionnelles liées à la prescription elle-même sont de nature à entraîner un certain nombre de complications. Il existe par ailleurs un risque infectieux, réel, au cours des différentes étapes de la fabrication des poches, comme ce fut probablement le cas dans les événements dramatiques survenus dans le service de réanimation néonatale au CH de Chambéry, au mois de décembre 2013.

Mais le risque majeur réside dans l'apparition d'infections nosocomiales liées essentiellement à l'utilisation des cathéters veineux centraux cathéters ombilicaux (CVO) ou sur d'autres sites d'insertion (CVC).

Ces sepsis, souvent graves, sont responsables d'importante morbidité et d'un taux de mortalité élevé du fait de la fragilité des prématurés directement liés à leur âge gestationnel, à leurs poids à la naissance ou aux morbidités associés. Ce taux d'infections nosocomiales est par ailleurs très dépendant de la durée de cette nutrition parentérale.

Le réseau de surveillance des bactériémies liées au cathéter (BLC) en néonatalogie²⁴ analyse annuellement les données recueillies séparément sur les CVC et sur les CVO.

Ainsi pour l'année 2011, le taux d'incidence des BLC est de 2% (57 BLC sur les 2867 nouveau-nés ayant eu un CVO) ; la densité d'incidence est de 4,4 BLC p1000 jours – cathéters (j-kt). La durée médiane de maintien du CVO était de 4 jours. Parmi ces BLC, 13 (22%) auraient une origine autre que le cathéter.

Pour les CVC dont la durée médiane de maintien du CV était de 12 jours, le taux d'incidence s'élève à 14% (353 cas sur 2497 CVC) ; la densité d'incidence est de 10,9 p 1000 j-kt. Parmi ces cas, 59 (17%) des bactériémies identifiées pourraient avoir une origine autre que le CVC.

Ce risque infectieux directement lié à l'utilisation des cathéters centraux impose le respect absolu des règles d'asepsie notamment lors de l'utilisation des lignes nutritives par les personnels soignants et notamment les infirmières et les puéricultrices.

L'ESPGHAN et l'ESPEN ont édicté un certain nombre de recommandations en la matière regroupées dans un chapitre consacré aux aspects organisationnels à l'hôpital. Elles concernent essentiellement la généralisation de filtres microbiens sur les lignes de perfusion, et la formation des personnels.

Pour autant, la mission a constaté l'absence de recommandations portant sur les bonnes pratiques professionnelles requises en matière d'hygiène lors du branchement d'une poche de nutrition parentérale sur un cathéter central. La mission souligne cette lacune : elle tend à banaliser cet acte technique à risque compte tenu de la fragilité des prématurés dans les services de réanimation néonatale et de soins intensifs et des taux d'infections nosocomiales retrouvés. Ces recommandations existent en oncologie ou en néphrologie définissant précisément les bonnes pratiques professionnelles requises lors du branchement d'une dialyse sur un cathéter central²⁵.

Pour analyser ces pratiques professionnelles au cours des différentes étapes conduisant à l'administration des poches de nutrition parentérale la mission a successivement étudié des indicateurs concernant l'organisation des services, les procédures de contrôle des poches en amont de leur administration et les modalités de leur administration.

²⁴ Réseau *Néocat* a été mis en place en 2007, sous l'impulsion de l'Inter-CLIN pédiatrique de l'hôpital Cochin et du CCLIN Paris-Nord, afin de mener une étude prospective d'incidence en continu dans les services de néonatalogie et de réanimation néonatale volontaires de l'ensemble de la France.

²⁵ Recommandations régionales de bonnes pratiques en matière d'hygiène : Branchement sur Cathéter central – groupe de travail Nephronor –ARLIN Nord Pas de Calais.

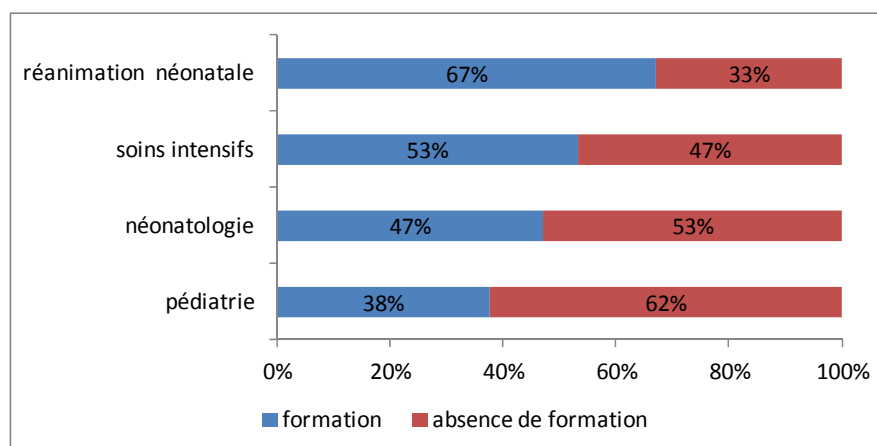
1.3.1 La formation des personnels, point clé pour la qualité des pratiques

Au delà d'une formation théorique aux soins d'urgence du prématuré, du nourrisson ou de l'enfant, les recommandations européennes font de la formation des soignants un objectif central. Elles soulignent l'intérêt d'une formation dispensée par des soignants expérimentés pour les personnels qui sont nommés pour la première fois dans une unité où sont administrées des poches de nutrition parentérale. Cet accompagnement, pendant une période définie, devrait être systématique et ponctuée par l'évaluation de l'acquisition des compétences nécessaires à la prise en charge des prématurés, notamment dans ces unités de réanimation néonatale et de soins intensifs.

Ces recommandations s'appuient sur des études montrant que « *la formation du personnel par une infirmière compétente en nutrition parentérale a permis la réduction de la prévalence des sepsis liés à l'utilisation d'un cathéter central dans un service de chirurgie néonatale.*²⁶ » art des services organisant une formation.

Les données recueillies par la mission montrent l'insuffisance de formation au sein des services qui prescrivent et administrent des poches de nutrition parentérale. 2/3 des services de réanimation néonatale (43 services) déclarent former leur personnel soignant à ces techniques alors que cela n'est le cas que pour 50% des services de soins intensifs (64 services) ou de néonatalogie (59 services) et pour 1/3 seulement des services de pédiatrie (40 services).

Graphique 27 : Part des services en fonction de la formation des personnels soignants



Source : Enquête IGAS 2014

Recommandation n°8 : Former tous les personnels soignants amenés à administrer des poches de NP à cette pratique et évaluer l'acquisition de leurs compétences.

²⁶ Guideliness on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPHGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR) – November 2005 : “*Staff training by a nutrition nurse has also been shown to reduce the prevalence of catheter sepsis on a busy neonatal surgical ward.*”

1.3.2 Une organisation hétérogène des services de soins

1.3.2.1 Une organisation du personnel soignant en 12 heures de travail qui ne donne pas pleinement satisfaction

Deux types d'organisation des personnels soignants coexistent en néonatalogie et en pédiatrie. Pour couvrir les activités de soins pendant 24 heures, le travail paramédical est organisé soit en deux équipes (deux fois 12 heures) soit en trois équipes. Nous constatons que plus de 2/3 des services de pédiatrie ont maintenu une activité à trois équipes soignantes (69% des services) alors que pour les services de réanimation néonatale, la tendance actuelle serait une organisation des temps paramédicaux en deux équipes de soins (56% des services).

Outre les avantages pour le personnel que représente ce type d'organisation (un repos compensateur de trois jours consécutifs), ce type d'organisation limite la rotation des infirmières pour la prise en charge des prématurés. La contre partie en serait une pénibilité et une fatigabilité accrue du travail compte tenu des 12 heures d'activité consécutives, même si dans ce type d'organisation, des pauses ponctuent la période de travail. Les cadres de santé rencontrés soulignent également une moindre implication dans la connaissance et le suivi des enfants, car les périodes de repos des infirmières sont plus longues (trois jours consécutifs dans ce type d'organisation du temps de travail) et le temps d'hospitalisation des enfants dans les services relativement court pour certains. Enfin, ce type d'organisation ne permet que des transmissions écrites puisque les temps de chevauchement entre les équipes n'existent plus.

Tableau 2 : Organisation des services

	Nombre de services répondants	Organisation en deux équipes		Organisation en trois équipes	
Pédiatrie	106	33	31%	73	69%
Néonatalogie	128	64	50%	63	49%
Soins intensifs	119	61	51%	58	49%
Réanimation néonatale	64	36	56%	28	44%

Source : Enquête IGAS 2014

1.3.2.2 Une pratique en binôme qui reste à mettre en œuvre dans de nombreuses unités

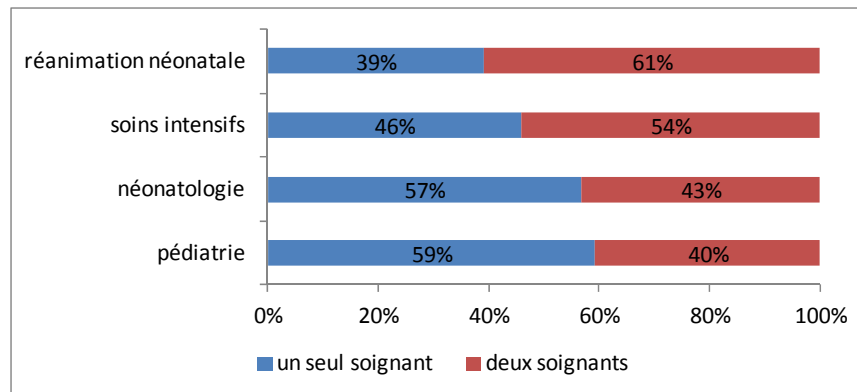
La préparation et l'administration de la poche de nutrition parentérale sont réalisées au pied de la couveuse au sein de laquelle se trouve le bébé prématuré ou au lit de l'enfant hospitalisé. Le branchement au cathéter central ou ombilical d'une poche de nutrition parentérale est un acte complexe car il nécessite une asepsie rigoureuse compte tenu des risques infectieux liés à l'état de santé du prématuré, des contrôles précis du mélange nutritif et un contrôle strict du débit de perfusion conformément à la prescription médicale.

A titre d'exemple, lors du branchement d'une dialyse rénale sur un cathéter central, il est demandé, en matière de bonne pratique d'hygiène, que celui-ci soit réalisé en binôme de soignants en évitant la circulation des personnes ; la tenue vestimentaire pour l'opérateur et pour l'aide opérateur sont détaillées. De même sont précisées toutes les étapes de l'organisation du branchement pour chacun des soignants intervenant lors de la pose de la poche.

Ce type de recommandation n'a pas été retrouvé par la mission concernant le personnel soignant affecté à l'administration de poches de nutrition parentérale dans un service de réanimation néonatale où le risque infectieux est une des préoccupations majeures des équipes.

Les résultats de l'enquête auprès des services concernés montrent que le binôme soignant s'impose dans plus de 60% des services de réanimation néonatale (39 services). Mais 25 services ne disposent que d'une infirmière par bébé pour la pose de ces poches alors que la population prise en charge et les risques d'infections nosocomiales sont identiques. Cette hétérogénéité des pratiques se constate dans les autres services avec une organisation par binôme qui n'est plus majoritaire au sein des unités de néonatalogie et de pédiatrie.

Graphique 28 : Nombre de soignants lors de l'administration d'une poche



Source : Enquête IGAS 2014

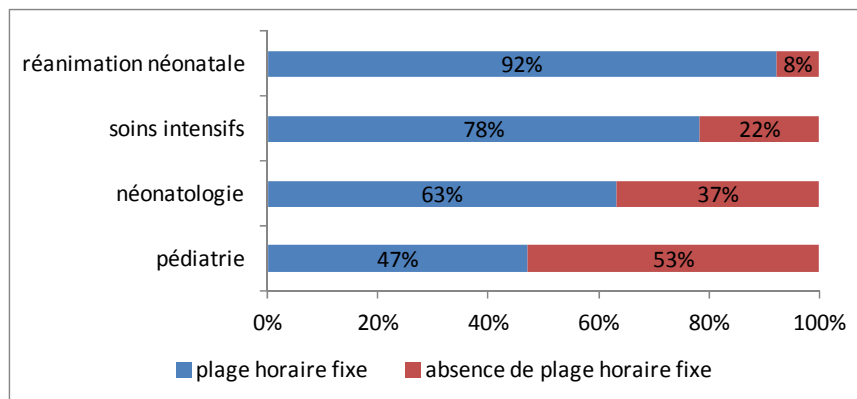
Recommandation n°9 : Définir le nombre d'intervenant nécessaire pour garantir la sécurité au moment de la pose de la poche de NP et, le cas échéant, le rôle de chacun des opérateurs dans ce geste.

1.3.2.3 Des plages horaires fixes, privilégiées`

La mission n'a pas retrouvé dans les différentes recommandations étudiées, une organisation préconisée pour la gestion de l'administration des poches dans la journée dans un service donné. Pour autant, les entretiens réalisés avec les chefs de services et les cadres soignants des services rencontrés laissent à penser que les poches de NP seraient administrées quotidiennement, dans une plage horaire fixe. Cette plage horaire se situe le plus souvent entre 16 heures et 19 heures pour la mise en place de toutes les poches de NP dans un service. Cette organisation serait la plus pertinente.

Cette pratique est probablement liée à l'utilisation de poches « à la carte », prescrites avant 11 heures, produites par la PUI de l'établissement ou le façonnier entre 11 heures et 15 heures et administrées dans la même journée, à partir de 16 heures.

Graphique 29 : Organisation dans la journée de la pose des poches de NP par services de soins



Source : Enquête IGAS 2014

1.3.2.4 Une durée d'administration des poches de NP de 24 heures

Les poches de NP sont administrées sur une période de 24 heures pour la quasi totalité des services de néonatalogie, de réanimation néonatale et de soins intensifs. Pour la pédiatrie, 17% des services le font sur une période de 12 heures.

1.3.3 Des pratiques professionnelles peu standardisées

Avant d'effectuer le branchement de la poche de NP au cathéter central, plusieurs contrôles doivent être effectués par l'infirmière puéricultrice sur la poche qui va être administrée. Ces contrôles ont lieu au berceau du prématuré ou au lit de l'enfant hospitalisé. Il consiste à vérifier l'identification du patient sur la poche prescrite, l'intégrité de la poche, l'aspect visuel du mélange, le contenu du mélange nutritif en regard de la prescription, la date de péremption de la poche.

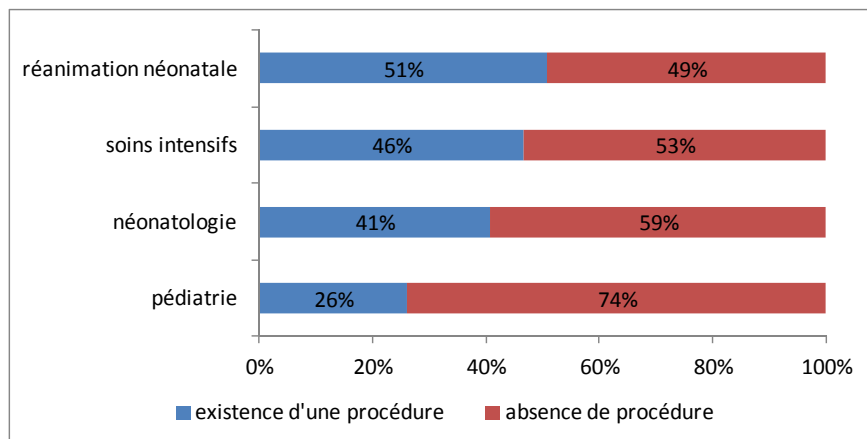
Cette liste de contrôles doit figurer explicitement dans une procédure écrite au sein des services. Par ailleurs, la traçabilité de la réalisation de ces contrôles doit apparaître sur la feuille journalière de soins avec l'heure de leur réalisation et le paraphe de l'infirmière qui les a réalisés.

La mission a interrogé les établissements sur ces trois points.

1.3.3.1 Des contrôles existant mais peu formalisés

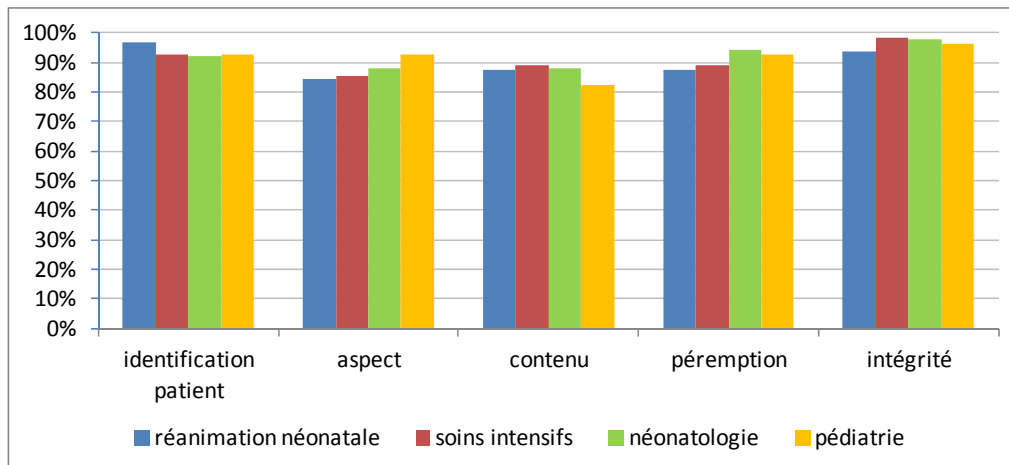
L'enquête montre que les contrôles d'identification du patient, de l'intégrité des poches, ainsi que de leur date de péremption, de leur aspect et de leur conformité à la prescription sont globalement réalisés. Néanmoins, ces contrôles ne sont pas systématiquement tracés, et sont insuffisamment formalisés.

Graphique 30 : Existence d'une procédure écrite en matière de contrôles des poches par catégorie de service



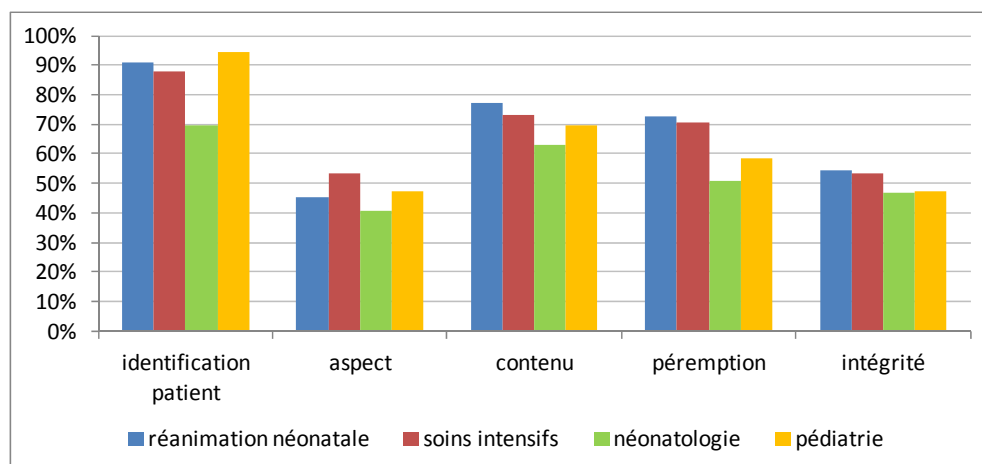
Source : Enquête IGAS 2014

Graphique 31 : Types de contrôle effectué par catégories de service



Source : Enquête IGAS 2014

Graphique 32 : Traçabilité par type contrôle et par catégories de service



Source : Enquête IGAS 2014

Le taux relativement bas d'une procédure écrite dans les services (en moyenne un service sur deux) permet de comprendre les écarts constatés entre les différents contrôles réalisés d'une part et, d'autre part, la différence entre contrôles réalisés et traçabilité de leur réalisation par les soignants dans la feuille de soins.

Recommandation n°10 : Établir dans chaque unité de soins, en pédiatrie et en néonatalogie, une procédure écrite de bonnes pratiques professionnelles pour l'administration d'une poche de NP et la liste des contrôles à réaliser avant son administration.

Recommandation n°11 : Noter dans le dossier du patient, les contrôles effectués sur la poche, de NP tels que définis dans la procédure écrite, l'heure du contrôle et l'identification du soignant qui les a réalisés.

1.3.3.2 Des recommandations internationales relatives à la pose de filtres sur les NP peu suivies

Les préconisations internationales recommandent de filtrer les poches de NP lors de leur administration chez les patients les plus à risque. En effet plusieurs études, citées par l'ESPGHAN, l'ESPEN et l'ASPEN, ont démontré que les filtres offrent une protection contre les particules, les précipités, les bulles d'air et la contamination microbienne. Ces sociétés recommandent, pour la pédiatrie, la mise en place d'un filtre en ligne sur toutes les perfusions de NP²⁷. Elles insistent sur l'importance de la formation du personnel soignant, notamment quant à la gestion des alarmes des pompes à perfusion.

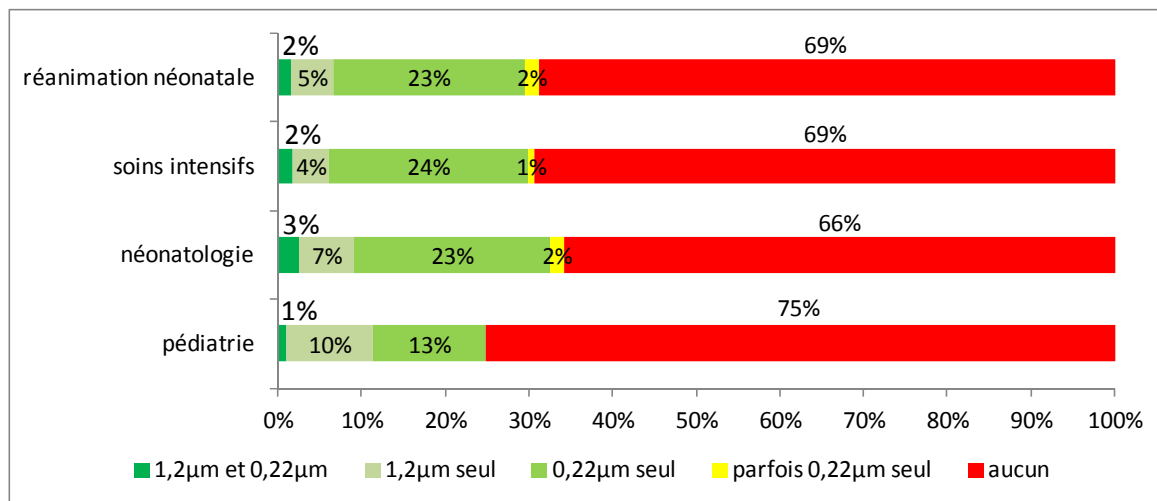
Ces recommandations précisent « *que toutes les solutions de NP doivent être administrées avec un filtre terminal. Les émulsions lipidiques doivent être passées à travers une membrane dont la taille des pores est de 1,2 à 1,5µm et les solutions aqueuses avec un filtre de 0,22µm.* »

La mission a constaté, notamment lors des rencontres avec différentes équipes hospitalières, que cette pratique ne faisait pas consensus en France.

Les données de l'enquête le confirment puisque dans 70% des services, et de façon relativement homogène, les équipes hospitalières ne procèdent pas à la pose de filtres au plus près du patient, lors de l'administration de la poche de NP.

²⁷ Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. *Guidelines on paediatricparenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroentero-logy, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the Euro-pean Society of Paediatric Research (ESPR). J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005;41(Suppl. 2):S1-87.*

Graphique 33 : Part des services utilisant un filtre terminal lors de l'administration d'une poche de NP



Source : Enquête IGAS 2014

Recommandation n°12 : Appliquer les recommandations internationales de pose d'un filtre sur la ligne de perfusion de la NP au plus près de l'enfant.

1.3.3.3 Un rythme de changement de lignes de perfusion, très hétérogène

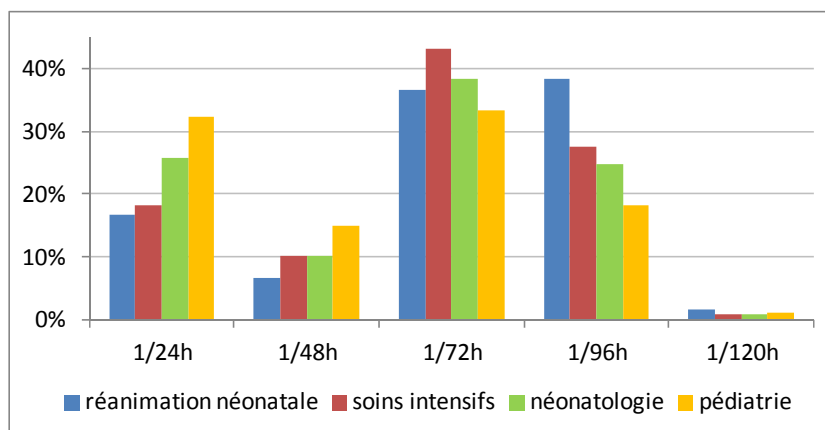
Le suivi du matériel de perfusion pour l'administration de la poche de NP et de médicaments est un élément essentiel pour limiter le risque infectieux. Des principes généraux ont été édictés par les sociétés savantes. Il ressort que :

- la tubulure d'administration de la NP doit être dédiée à la seule administration de la NP ;
- il est recommandé de changer de tubulure d'administration après chaque perfusion de mélanges nutritifs,
- et que le changement de la ligne de perfusion est obligatoire en cas d'administration de lipides et/ou de risque d'incompatibilités entre les solutés successifs.

Les résultats de l'enquête montrent que la durée de pose du matériel de perfusion sur le branchement au cathéter central est très variable entre le service mais aussi par type d'activités de soins.

Dans la quasi-totalité des cas, la durée entre chaque changement de ligne n'excède pas 96 heures.

Graphique 34 : Rythme de changement des lignes de perfusions en fonction des services de soins



Source : Enquête IGAS 2014

1.3.3.4 Une traçabilité insuffisante de la poche administrée dans le dossier patient

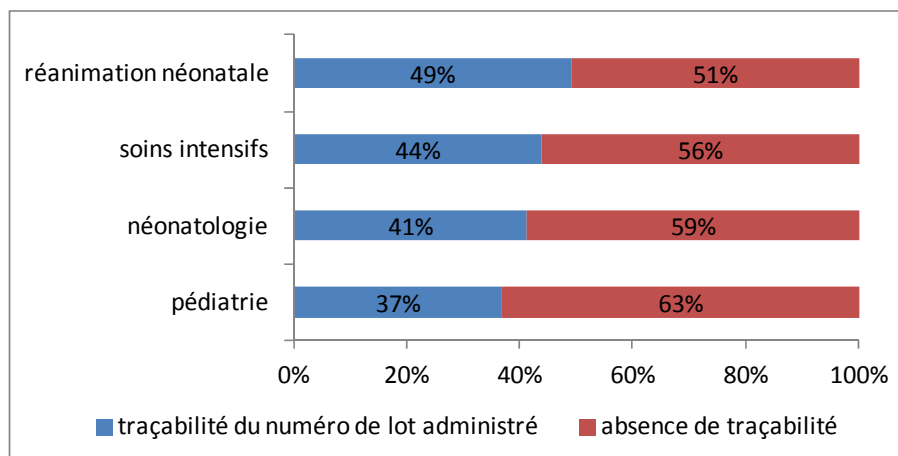
Lors de l'administration d'une poche, la traçabilité de la poche administrée permet rétrospectivement l'analyse précise des événements susceptibles de survenir au décours de cette perfusion y compris en étant en capacité d'analyser ses conditions de fabrication.

C'est pourquoi, dans le questionnaire adressé aux établissements concernant leur pratique professionnelle en matière d'administration des poches, la mission a souhaité savoir si le numéro des poches standardisées (numéro de la poche et/ou du lot) était rapporté dans le dossier patient²⁸.

Les résultats obtenus montrent que cette pratique n'est pas considérée comme essentielle. En effet, plus de la moitié des services (tout service confondu) ne collige pas cette information, dans le dossier patient.

Recommandation n°13 : Inscrire systématiquement dans le dossier patient le numéro d'identification de la poche administrée.

Graphique 35 : Traçabilité du numéro de lot des poches administrées



Source : Enquête IGAS 2014

²⁸ Les poches à la carte étant destinées à un enfant donné, un jour donné.

1.3.4 Synthèse des indicateurs « Qualité- Sécurité » pour l'administration des poches de NP

Au terme de l'analyse des pratiques professionnelles relatives à l'administration d'une poche de NP à un bébé prématuré ou à un enfant, la mission a retenu différents indicateurs permettant d'apprécier le niveau du risque « Qualité – sécurité » et plus précisément :

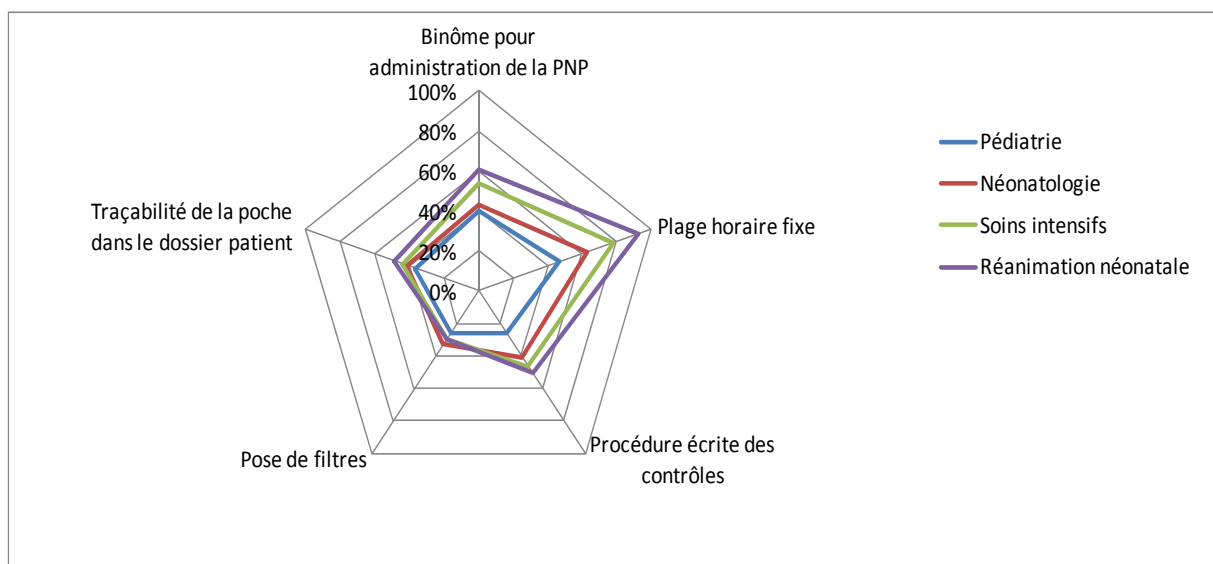
- le branchement de la poche au cathéter central par une équipe de deux soignants (binôme) dont un opérateur et un aide-opérateur ;
- la plage horaire fixe pour l'administration de toutes les poches dans un service donné ;
- L'existence d'une procédure écrite pour la réalisation systématique des contrôles de la poche avant son administration ;
- La réalisation de cinq contrôles sur les poches avant leur administration et la traçabilité de ceux-ci dans le dossier patient ;
- La pose de filtres sur la ligne de perfusion ;
- La traçabilité de l'identification de la poche administrée dans le dossier patient.

Le graphique ci-dessous fait la synthèse par service des résultats retrouvés dans les réponses des services interrogés.

Ils conduisent la mission à la recommandation suivante :

Recommandation n°14 : Rédiger des recommandations de bonnes pratiques professionnelles concernant l'administration de mélanges nutritifs et de médicaments pour tout enfant hospitalisé, pour lequel est prescrit de la nutrition parentérale.

Graphique 36 : Comparaison des indicateurs « Qualité et sécurité » pour l'administration de poches de NP par services de soins.



Source : Enquête IGAS 2014

2 LA PREPARATION, LE STOCKAGE ET LE TRANSPORT DES NP

2.1 Préambule

2.1.1 La réglementation actuelle relative aux préparations

Selon les modes de production, les nutriments parentéraux pédiatriques prescrites en France sont :

- soit des spécialités pharmaceutiques avec AMM, fabriquées par des établissements pharmaceutiques respectant les Bonnes Pratiques de Fabrication ;
- soit des préparations.

Les préparations de nutrition parentérale sont généralement préparées par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé (PUI), ou par des façonniers en sous-traitance des PUI. Il s'agit de médicaments relevant de deux catégories²⁹ :

- les préparations magistrales (PM), définies comme des médicaments préparés extemporanément selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible. Dans l'enquête menée par la mission, les poches de NP « à la carte » répondent à cette définition ;
- les préparations hospitalières (PH), définies comme des médicaments préparés selon les indications de la pharmacopée et en conformité avec les bonnes pratiques de préparation, en raison de l'absence de spécialité pharmaceutique disponible ou adaptée, et dispensés sur prescription médicale à un ou plusieurs patients. Dans l'enquête menée par la mission, les poches « standardisées » répondent à cette définition.

Les dispositions juridiques actuelles entourant les PUI prévoient qu'elles sont chargées de répondre aux besoins pharmaceutiques des établissements au sein desquels elles ont été créées³⁰. Pour ce faire, elles doivent disposer de moyens en personnel, en équipements et d'un système d'information leur permettant d'assurer l'ensemble de leurs missions³¹. Parmi ces missions « obligatoires » figure la réalisation des « préparations magistrales à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques ». Les PUI peuvent toutefois être autorisées à déroger à certaines de ces missions et à confier tout ou partie de leurs préparations magistrales à la PUI d'un autre établissement³².

Par ailleurs et sous réserve de disposer des moyens nécessaires, les PUI peuvent être spécifiquement autorisées à exercer d'autres missions et notamment la réalisation des « préparations hospitalières à partir de matières premières ou de spécialités pharmaceutiques »³³ et la « réalisation de préparations magistrales ou hospitalières [...] pour le compte d'autres établissements »³⁴.

²⁹ L.5121-1 CSP.

³⁰ L.5126-5 CSP : « La pharmacie à usage intérieur est chargée de répondre aux besoins pharmaceutiques de l'établissement où elle est créée et notamment d'assurer, dans le respect des règles qui régissent le fonctionnement de l'établissement, la gestion, l'approvisionnement, la préparation, le contrôle, la détention et la dispensation des médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 ainsi que des dispositifs médicaux stériles et, le cas échéant, des médicaments expérimentaux tels que définis à l'article L. 5121-1-1 et d'en assurer la qualité »

³¹ R.5126-8 CSP

³² R.5126-10 2^{ème} alinéa CSP « une pharmacie à usage intérieur peut être autorisée à faire assurer [...] tout ou partie de ses préparations magistrales, par une pharmacie à usage intérieur relevant d'un autre gestionnaire ». L'alinéa 3 du même article peut toutefois apparaître contradictoire, n'autorisant une PUI à faire assurer ses préparations magistrales stériles qu'à des PUI relevant du même gestionnaire.

³³ R.5126-9 1^{er} alinéa CSP

³⁴ R.5126-9 8^{ème} alinéa CSP

Enfin, une PUI a la possibilité de confier, par un contrat écrit, la réalisation de certaines catégories de préparations à un établissement pharmaceutique autorisé à fabriquer des médicaments³⁵.

La mission relève toutefois une incohérence dans les textes tels que rédigés actuellement. Si les articles L.5126-2, R.5126-9 et R.5126-10-1 du CSP prévoient qu'une PUI peut délivrer des PM et des PH à d'autres établissements de santé et qu'elle peut sous-traiter à un établissement pharmaceutique autorisé la réalisation de PM et PH, l'article R.5126-10 visant à permettre à une PUI de déroger à ses missions obligatoires, ne l'autorise à faire assurer ses PM stériles qu'à des PUI relevant du même gestionnaire.

Selon que les préparations sont réalisées par la PUI dispensatrice, par une PUI sous-traitante ou par un établissement pharmaceutique (façonner), des autorisations spécifiques sont requises et la réglementation applicable est différente. Les PUI sont soumises aux Bonnes Pratiques de Préparation (sauf exception mentionnée ci-après) tandis que les façonniers, établissements pharmaceutiques, sont soumis aux Bonnes Pratiques de Fabrication.

Par ailleurs, la réglementation opposable pour un même type de préparation (préparation hospitalière ou magistrale) réalisé dans un lieu similaire (PUI) peut également être différente selon la quantité d'unités produites par lot. En effet, le législateur a prévu que les préparations réalisées en grandes séries, relevant d'une échelle industrielle, *a priori* faisant intervenir un processus industriel, doivent répondre aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication des médicaments et, le cas échéant, faire l'objet d'une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) conformément aux dispositions à l'article L. 5121-8 du CSP. Les Bonnes Pratiques de Préparation concernent donc les préparations hospitalières et officinales réalisées en petites séries en cas d'inexistence ou d'indisponibilité d'un médicament soumis à AMM. Le seuil maximal de production des préparations réalisées en petites séries, dans les conditions fixées par le guide des Bonnes Pratiques de Préparation, est fixé à 300 unités galéniques par lot.

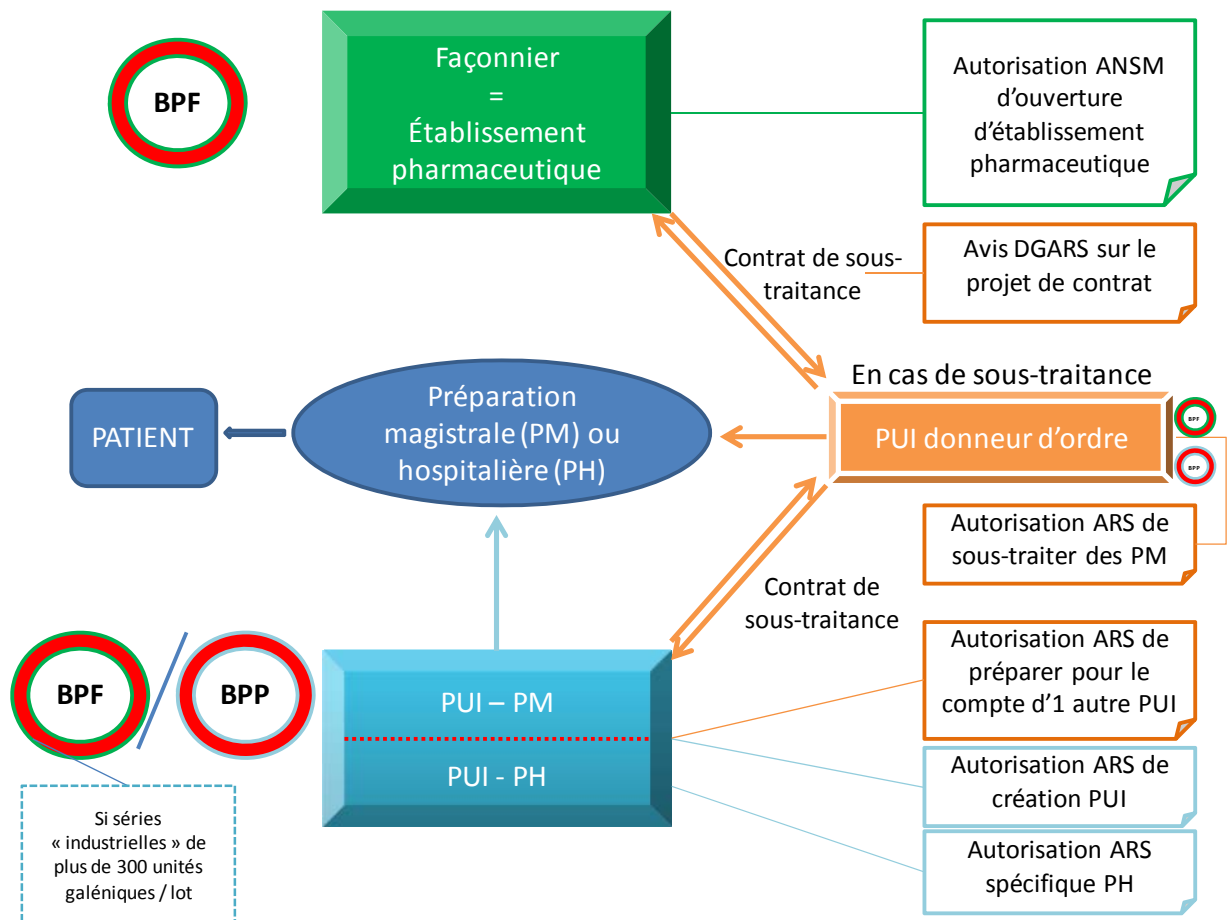
On comprend que le process de réalisation et les types principes actifs entrant dans la préparation d'un médicament peuvent différer selon le nombre d'unités galéniques produites par lot.

Toutefois dans le cas particulier des nutriments parentéraux préparés à plus ou moins grande échelle par certaines PUI et les façonniers existants en France en 2013, le process est identique et ne peut être qualifié d'industriel, chaque poche étant préparée individuellement à partir de spécialités pharmaceutiques stériles.

Le schéma ci-dessous résume la complexité des réglementations applicables pour des préparations de mêmes catégories destinées aux mêmes types de patients.

³⁵ L.5126-2 CSP. Les catégories de préparations évoquées sont mentionnées à l'article R.5126-10-1 CSP et comprennent notamment les préparations magistrales et hospitalières.

Schéma 1 : Réglementation applicable pour les préparations



Source : Mission IGAS

2.1.2 Les différents modes de production

2.1.2.1 Des poches de nutrition parentérale avec AMM

Les poches avec AMM actuellement sur le marché en France sont des poches produites par des établissements pharmaceutiques soumis aux BPF.

Les différentes matières premières entrant dans la composition de la poche (ou de chacun des compartiments de la poche pour les poches bi ou tri-compartmentées) sont mélangés avant le remplissage des poches (ou des compartiments des poches). De nombreux contrôles peuvent être réalisés au cours de la fabrication, dont le mode industriel est adapté à des prélèvements représentatifs des différentes étapes de la fabrication permettant un contrôle de la qualité du process et du produit fini.

Le procédé de fabrication comprend une étape de stérilisation terminale dans le conditionnement final (pour exemple, le Pediaven® subit une étape de stérilisation à la chaleur humide).

Les études de stabilité réalisées et la stérilisation garantissent une sécurité microbiologique et une stabilité physico-chimique optimales jusqu'à leur péremption. Les durées de péremption de ces produits sont de 18 mois ou plus. Ce type de production bénéficie en outre généralement de technologies qui lui permettent d'obtenir de meilleurs résultats de stabilité : le conditionnement multi compartimental permet une stérilisation à la chaleur des différents composants séparément sans risque de réactions favorisées par la chaleur et des techniques permettent d'éviter la présence résiduelle d'oxygène dans les poches réduisant ainsi les réactions d'oxydation et de dégradation.

2.1.2.2 Des poches de nutrition parentérale ayant le statut de préparation

Le mode de préparation des poches de nutrition parentérale que la mission a observé au cours des visites qu'elle a menées en France ainsi que celui des deux façonniers qui exerçaient cette activité en 2013 est un mode de préparation en conditions aseptiques s'effectuant par mélange de spécialités pharmaceutiques stériles, destinées à la voie intraveineuse, fabriquées par des établissements pharmaceutiques et disposant d'autorisations de mise sur le marché. Les mélanges nutritifs fabriqués sont constitués de solutés d'acide aminés, de glucose, de lipides, d'électrolytes (sodium, potassium, calcium, magnésium, phosphore), d'oligoéléments et de vitamines. Il s'agit de mélanges binaires (protides et glucides) ou ternaires (protides, glucides et lipides) en poches le plus souvent mono-compartmentées.

La préparation est réalisée en conditions aseptiques de manière à maintenir la stérilité des matières premières et dispositifs médicaux utilisés pour la fabrication et *in fine*, garantir la stérilité du produit fini. Le produit fini ne subit toutefois pas de stérilisation terminale.

Les poches sont préparées de façon unitaire par transfert aseptique des quantités prescrites de chacun des éléments constitutifs dans le contenant final.

Le mode de remplissage peut être plus ou moins manuel, les grands volumes (eau, protides, acides aminés et le cas échéant lipides) étant la plupart du temps transférés dans le contenant à l'aide d'un système aidant le manipulateur (poussée d'azote ou pompe).

Le procédé de préparation fait appel, à un système clos plus ou moins complet : dans le cas d'une fabrication utilisant un automate de préparation, le système clos est quasiment complet en dehors des étapes nécessaires de reconditionnement des matières premières n'existant pas sous forme de flacons de grand volume adaptables sur l'automate (produits conditionnés en ampoules par exemple).

En l'absence de stérilisation terminale, ce type de préparation aseptique impose d'autant plus un haut niveau d'exigences en vue de réduire au minimum les risques de contamination microbienne, particulaire et pyrogène. La qualité des poches préparées dépend dans une grande mesure du savoir-faire, de la formation, du comportement et de l'implication du personnel tant dans le suivi microbiologique et particulaire de l'environnement dans lequel les préparations sont réalisées que dans la gestuelle lors de la manipulation proprement dite. L'assurance de la qualité, extrêmement importante, doit permettre de valider la méthode de préparation, établir des procédures validées et s'assurer qu'elles sont suivies.

Ces points sont d'autant plus importants que les contrôles de stérilité des produits finis, tels que prévus à la pharmacopée, ne sont pas adaptés au procédé de fabrication, unitaire. D'autres contrôles de la qualité du produit fini peuvent être réalisés comme des contrôles qualitatifs, la mesure du poids de la poche, de l'osmolalité³⁶, le dosage de certains éléments constitutifs, etc.

³⁶ L'osmolalité est l'activité des espèces chimiques osmotiquement actives dissoutes dans un kilogramme de solvant. L'osmolalité plasmatique est d'environ 290 mOsm/L. L'administration de solutions intraveineuses comportant une osmolarité plus élevée que le plasma peut être à l'origine d'inflammation locale au site de perfusion, pouvant aller

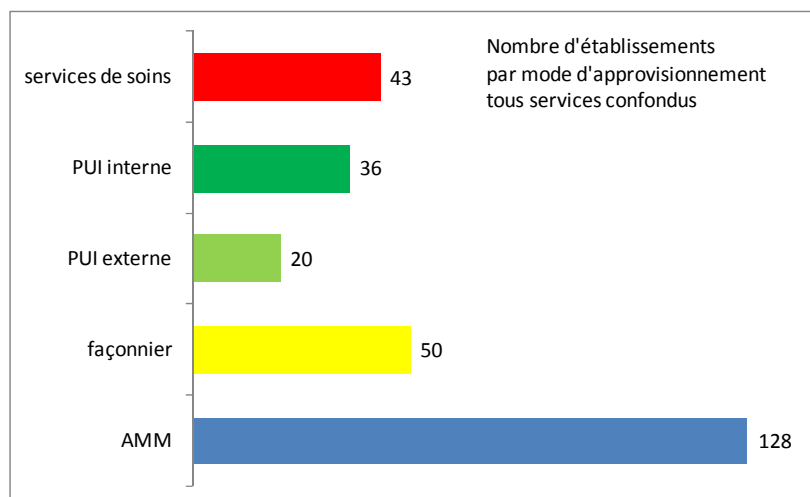
2.2 Des modes de préparation hétéroclites

La mission a établi l'existence de plusieurs modalités de préparation des nutriments parentéraux pédiatriques utilisées dans les établissements de santé en France.

La mission recense une production interne par les PUI des établissements pour leurs propres besoins³⁷, une production par des sous-traitants (PUI faisant appel à un établissement pharmaceutique façonnier ou à la PUI d'un autre établissement de santé) et une production résiduelle importante dans les services de soins.

Si la majorité des établissements font appel de façon plus ou moins importante à des spécialités pharmaceutiques avec AMM et à une préparation plus ou moins résiduelle en services de soins, on constate qu'au sein des 188 établissements répondants, seuls 36 établissements ont une unité de préparation de NP au sein de leur PUI. Par ailleurs, 70 établissements font appel à une sous-traitance extérieure (PUI d'un autre établissement dite « externe » ou façonnier).

Graphique 37 : Nombre d'établissements concernés par les différents modes d'approvisionnement en poches de NP pédiatriques tous services confondus



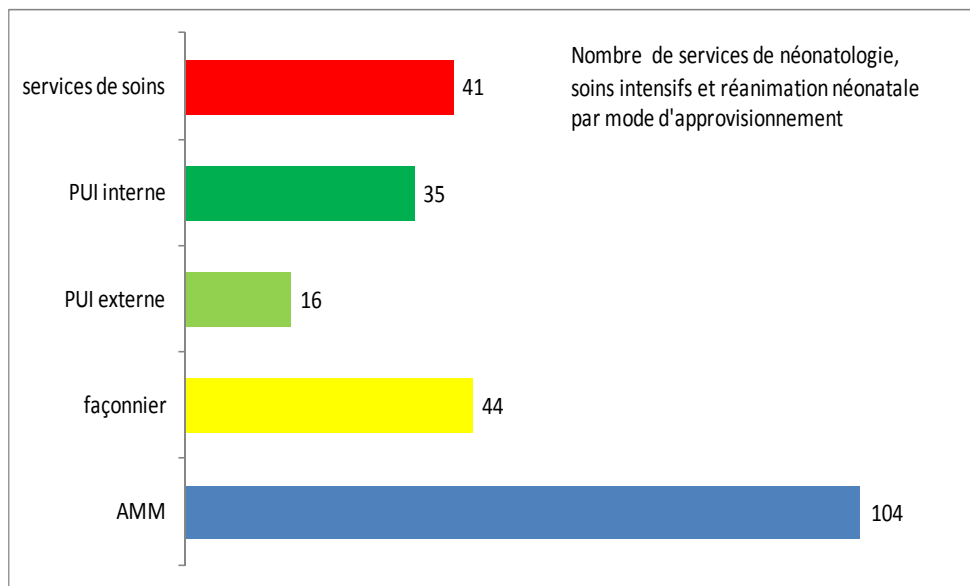
Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Un nombre non négligeable d'établissements ont une activité de préparation de nutrition parentérale dans les services de soins, plus marquée en néonatalogie qu'en pédiatrie

jusqu'à la phlébite ou à l'extravasation de la solution. Les voies veineuses centrales permettent l'administration de solutions à osmolarité plus élevée que les voies périphériques. La mesure de l'osmolarité des NP permet à la fois d'être un reflet de la préparation effectuée (par confrontation avec l'osmolarité calculée) et de vérifier la compatibilité de la solution avec la voie d'administration prescrite.

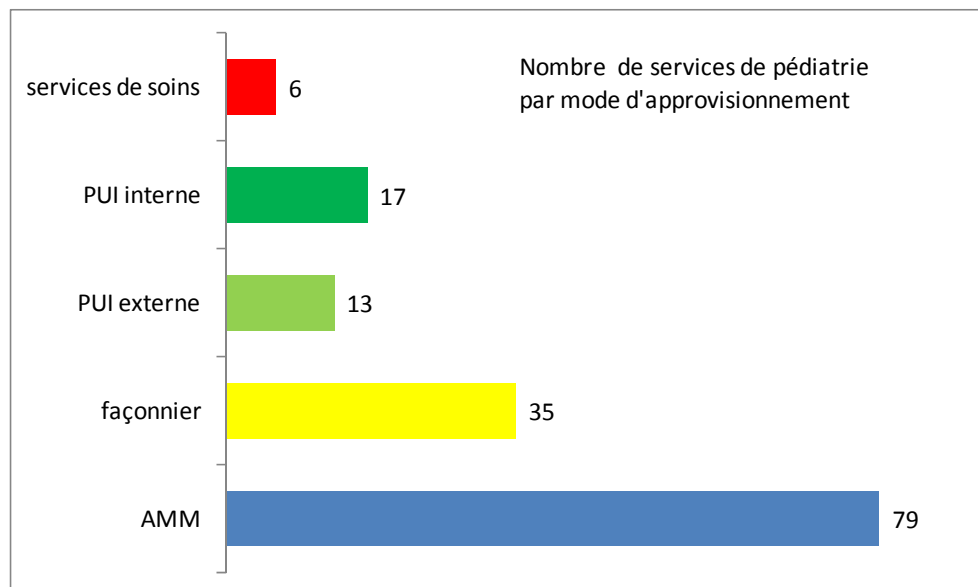
³⁷ La mission a écarté de son champ d'investigation les nutriments parentéraux à domicile.

Graphique 38 : Nombre d'établissements concernés par les différents modes d'approvisionnement en poches de NP pour les services de néonatalogie



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Graphique 39 : Nombre d'établissements concernés par les différents modes d'approvisionnement en poches de NP pour les services de pédiatrie

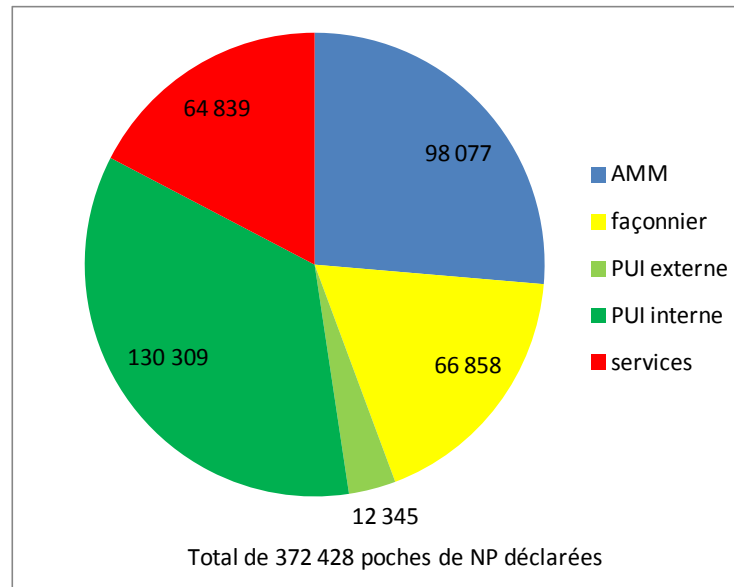


Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

D'un point de vue quantitatif (nombre de poches déclarées comme utilisées en 2013), la réponse aux besoins est apportée par ces différents modes d'approvisionnement selon la répartition suivante :

- préparations réalisées par les PUI (38 % dont 3% en sous-traitance) ;
- spécialités pharmaceutiques avec AMM (26 %) ;
- préparations réalisées par les façonniers (18 %) ;
- préparations réalisées par les unités de soins (18 %).

Graphique 40 : Répartition du nombre de poches de NP pédiatriques utilisées selon le mode d'approvisionnement tous services confondus



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

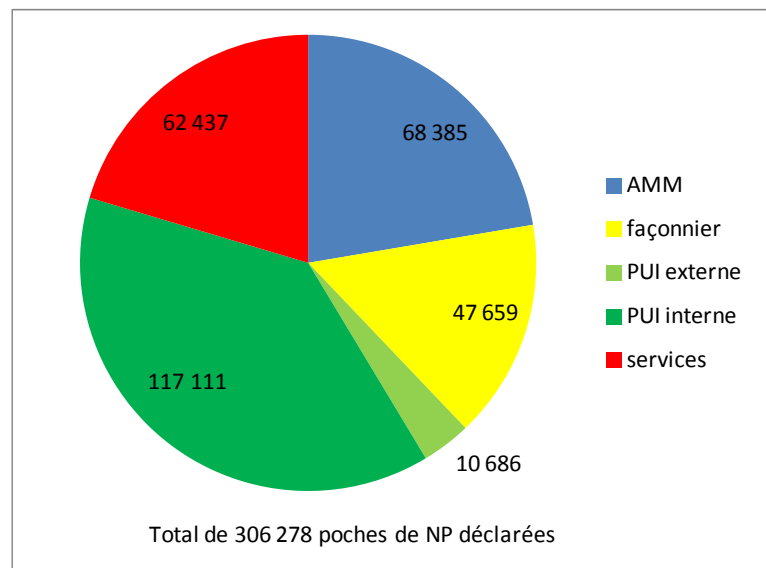
Si l'on distingue les activités de néonatalogie de celles de pédiatrie³⁸, deux choses sont constatées :

- les services de pédiatrie font davantage appel à des spécialités pharmaceutiques avec AMM qu'en néonatalogie ;
- les services de pédiatrie préparent en leur sein moins de 4% de leurs besoins en NP alors que cette pratique recouvre 20% des besoins en néonatalogie.

Ces différences entre la néonatalogie et la pédiatrie peuvent s'expliquer par un état clinique et nutritionnel des enfants hospitalisés plus instable en réanimation néonatale qu'en pédiatrie.

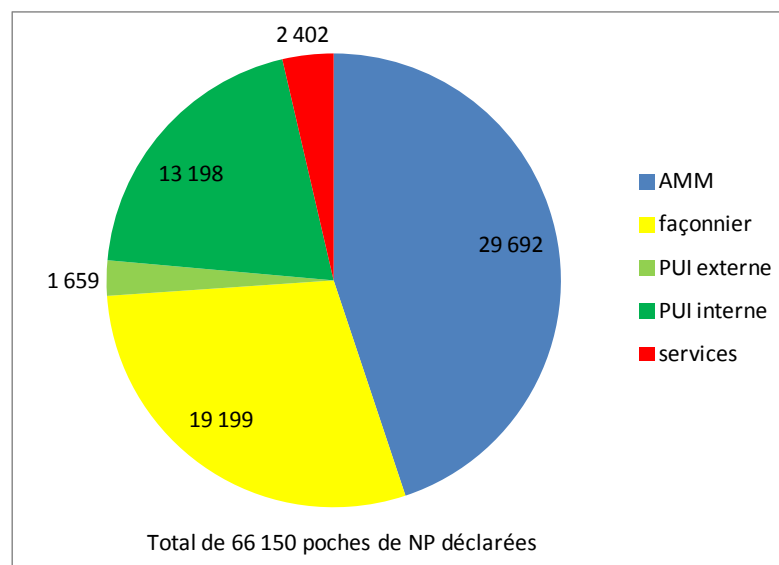
³⁸ Une comparaison quantitative des deux secteurs n'est pas possible compte tenu du fait que les établissements répondant à l'enquête ayant plusieurs services de pédiatrie, n'ont fourni les données que d'un seul service de pédiatrie (le plus consommateur de NP).

Graphique 41 : Répartition du nombre de poches de NP pédiatriques utilisées selon le mode d'approvisionnement pour les services de néonatalogie



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Graphique 42 : Répartition du nombre de poches de NP pédiatriques utilisées selon le mode d'approvisionnement pour les services de pédiatrie

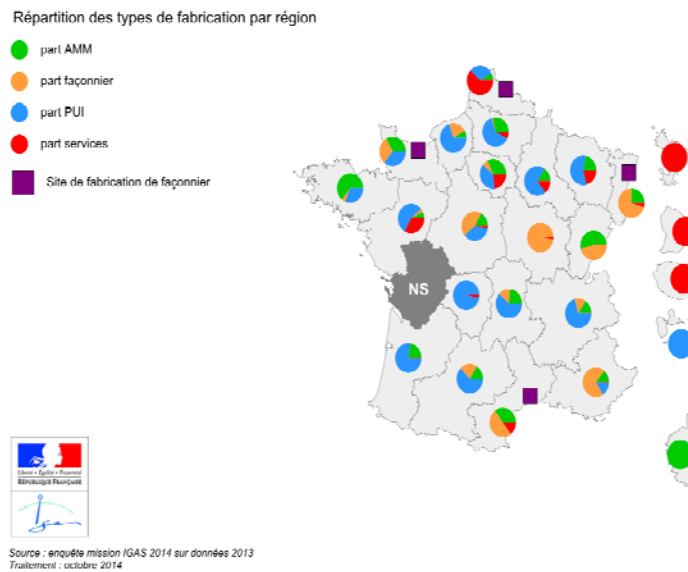


Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Cette répartition matérialisée par région sur une carte de France montre des disparités régionales importantes, liées sans doute à l'histoire des établissements, des activités internes de préparations pharmaceutiques qui s'y sont développées ou pas, ainsi qu'au développement de façonniers à proximité³⁹.

³⁹ La mission n'a pas fait apparaître les données de la région Poitou Charente, non significatives.

Carte 2 : Répartition des poches prescrites par type de fabrication par région

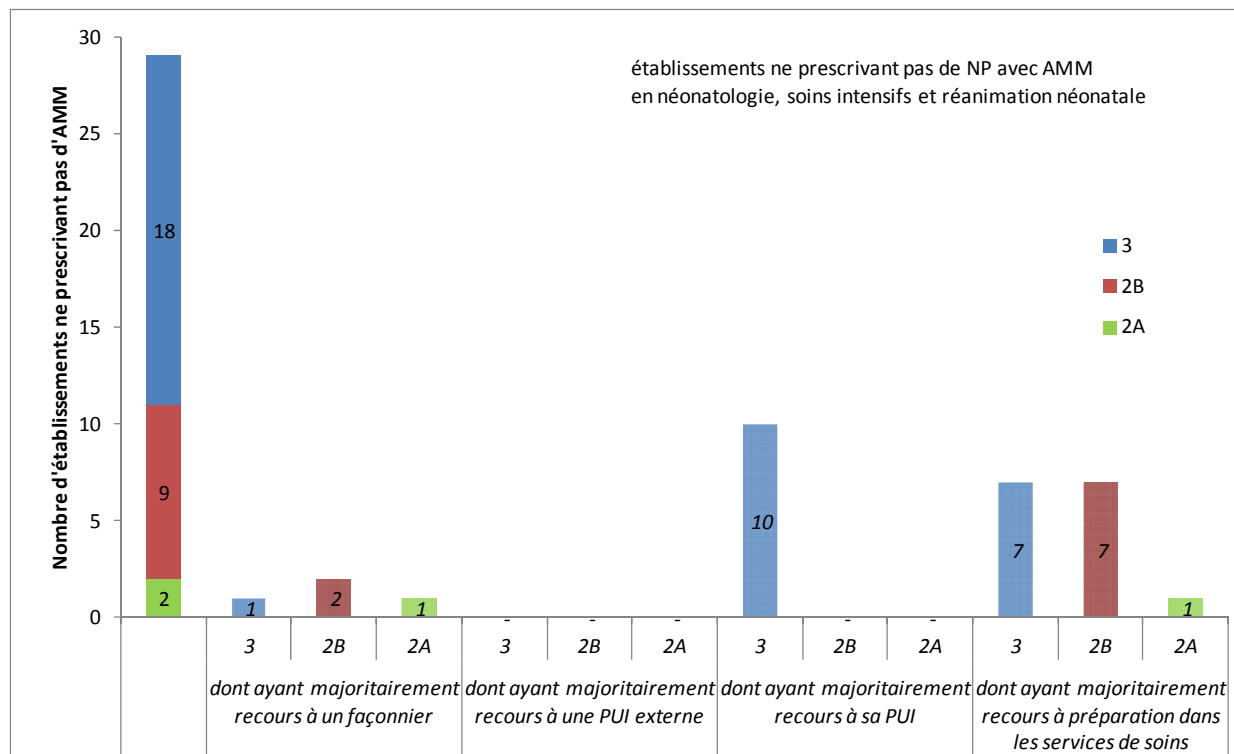


On observe en particulier l'influence de la présence de façonniers dans le sud, le nord-est et le nord-ouest de la France sur la part de production de NP attribuée à ce type de sous-traitant. Cette cartographie met également en évidence la part importante de production des NP pédiatriques dans les unités de soins dans certaines régions.

2.2.1 Un recours non réglementaire à des préparations

En observant de manière plus détaillée les réponses aux besoins exprimées par les établissements répondant à l'enquête en néonatalogie (réanimation, soins intensifs et soins courants en néonatalogie soit 82% du nombre de poches déclarées dans l'enquête), la mission constate que 29 établissements déclarent ne pas avoir utilisé de spécialités pharmaceutiques avec AMM pour répondre aux besoins en NP pour leurs services en 2013.

Graphique 43 : Mode d'approvisionnement principal en NP des établissements ne prescrivant pas de spécialités pharmaceutiques avec AMM en néonatalogie



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

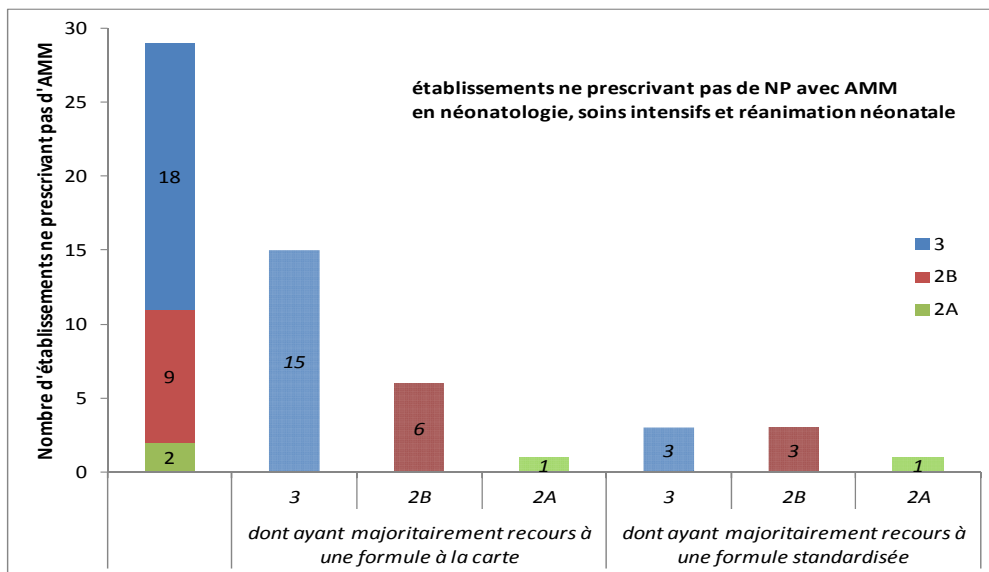
Sur les 29 établissements concernés par cette pratique excluant, *a priori*, les spécialités pharmaceutiques avec AMM, 10 d'entre eux (34%) ont une PUI avec unité de fabrication de NP et 15 (52%) fabriquent majoritairement⁴⁰ leurs NP dans les services de soins.

Plus précisément, sur les 18 établissements concernés avec maternité de niveau 3, 17 établissements ont comme mode d'approvisionnement majoritaire soit l'unité de fabrication au sein de leur propre PUI (10) soit une fabrication directement dans les unités de soins (7).

Cela confirme que pour ces services, le mode de production des NP a une influence sur les pratiques de prescription : les médecins ont à leur disposition un mode de préparation réactif et adapté au besoin, à proximité immédiate, (la PUI de l'établissement ou les infirmières du service).

⁴⁰ I.e. à plus de 50% des besoins.

Graphique 44 : Types de formules majoritairement utilisées dans les établissements ne prescrivant pas de spécialités pharmaceutiques avec AMM en néonatalogie



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Si l'on s'intéresse au type de poches prescrit majoritairement, on constate qu'il s'agit, pour la plupart de ces établissements (75% du total, 83% des établissements niveau 3), des formules à la carte.

Il convient de rappeler qu'une préparation ne doit être réalisée qu'en l'absence de spécialité pharmaceutique (AMM) adaptée disponible sur le marché⁴¹.

Les poches de NP autorisées en France chez l'enfant et chez le prématuré (AMM), apportant des garanties de sécurité plus élevées que les autres modes de préparation (aux niveaux clinique, microbiologique et en termes de stabilité physico-chimique), doivent pouvoir répondre à une partie des besoins de ces établissements et être privilégiées en première intention.

Recommandation n°15 : Référencer dans les livrets thérapeutiques des établissements de santé des poches de nutrition parentérale ayant l'autorisation de mise sur le marché pour les catégories de patients qu'ils prennent en charge de façon à ce que la démarche de prescription puisse faire et fasse toujours appel, en première intention, aux spécialités pharmaceutiques disponibles sur le marché ; le recours à une préparation ne devant être envisagé qu'en seconde intention, lorsque les spécialités pharmaceutiques ne sont pas adaptées aux besoins de l'enfant.

⁴¹ Article L.5121-1 CSP.

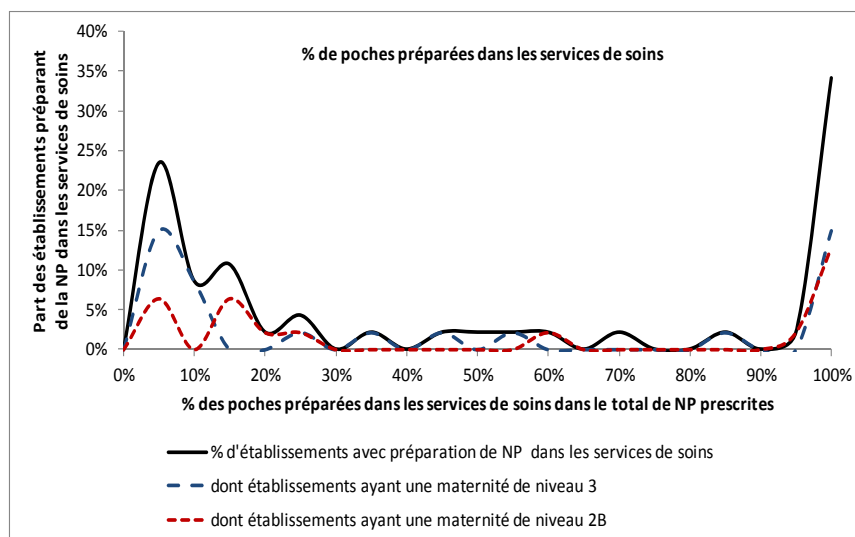
2.2.2 Des préparations en routine encore réalisées dans les services de soins

L'enquête menée auprès des établissements de santé a abordé la problématique de la préparation des nutriments parentéraux pédiatriques dans les services de soins pour en évaluer son importance. Les résultats de l'enquête montrent (paragraphe 2.2) que cette préparation en unités de soins représentait en 2013 environ 65 000 poches⁴². En pédiatrie, la part des NP préparées en unités de soins représente moins de 4% du total des besoins tandis qu'en néonatalogie, elle représente 20% du total des besoins.

Cette activité est déclarée par 43 établissements de santé parmi les établissements répondants à l'enquête soit un peu plus de 20%.

Pour détailler cette part importante de préparation dans les unités de soins, le graphique ci-dessous montre la part de cette pratique par rapport aux besoins totaux en NP déclarés pour ces services.

Graphique 45 : Répartition des établissements en pourcentage en fonction de la part de préparation de NP pédiatrique dans les services par rapport à leurs besoins totaux⁴³



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Note de lecture : exemple : les établissements répondants dont les poches de NP fabriquées dans les services de soins représentent 5% de leurs prescriptions totales représentent environ 25% des établissements.

⁴² Ce chiffre est minoré à la fois par le taux de réponse des établissements à l'enquête (environ 80%) et par le fait que les réponses concernant les services de pédiatrie ne sont pas exhaustives (il était demandé aux établissements concernés par la pédiatrie de déclarer les chiffres d'un seul service, le plus consommateur en NP).

⁴³ Ce graphique présente les courbes relatives à l'ensemble des établissements (courbe noire), à la sous population des établissements ayant une maternité de niveau 3 (courbe bleue) et à celle des établissements ayant une maternité de niveau 2b (courbe rouge), pour leurs services de pédiatrie et de néonatalogie (réanimation, soins intensifs et soins courants en néonatalogie). Le delta existant entre la courbe noire et le cumul des courbes bleue et rouge correspond aux sous populations des établissements ayant une maternité de niveau 2a et aux établissements exclusivement pédiatriques.

La mission observe que :

- pour 25% des établissements concernés par une activité de préparation de NP dans les unités de soins⁴⁴ (11 établissements), cette production correspond à moins de 7,5% des besoins totaux en NP déclarés pour leurs services.

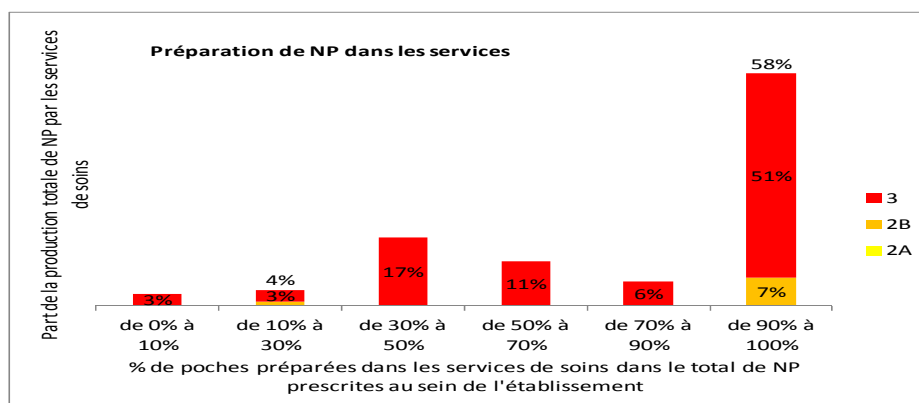
Cette pratique dans les services permet de répondre à des situations non programmées (par exemple une instabilité clinique ou métabolique de l'enfant rendant caduque la préparation programmée pour lui, survenant la nuit, le week-end ou les jours fériés) en dehors des heures de fonctionnement de la structure chargée de préparer les NP programmées (PUI interne ou externe, façonnier).

- en revanche, l'enquête montre également que cette pratique correspond au mode organisationnel de routine dans les services de certains établissements : en effet, pour plus de 35% des établissements se déclarant concernés par cette pratique, les services de soins concernés par l'enquête assurent les préparations de NP pour plus de 97,5% de leurs besoins. Cela concerne 16 établissements de santé parmi lesquels figurent 7 établissements de santé avec maternité de niveau 3, dont un CHU métropolitain et 6 établissements avec maternité de niveau 2b.

Si on observe plus précisément la répartition du volume total de NP préparées dans les services de néonatalogie en fonction de ce que les parts représentent par rapport à leur besoin total déclaré (graphique ci-dessous), la mission constate que :

- les NP faites dans les services de néonatalogie⁴⁵ en situations non programmées (répondant à moins de 10% des besoins totaux) ne représentent que 3% du total des poches (soit un peu moins de 1900 poches / an), c'est à dire environ 5 préparations de NP par jour en France ;
- en revanche, les NP préparées dans les services de néonatalogie pour répondre à plus de 90% des besoins totaux, représentent 58% du total des NP préparées dans les services de soins soit plus de 36 000 poches en 2013.

Graphique 46 : Répartition des établissements en fonction de la part de préparation de NP pédiatrique dans les services de néonatalogie par rapport à leurs besoins totaux



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

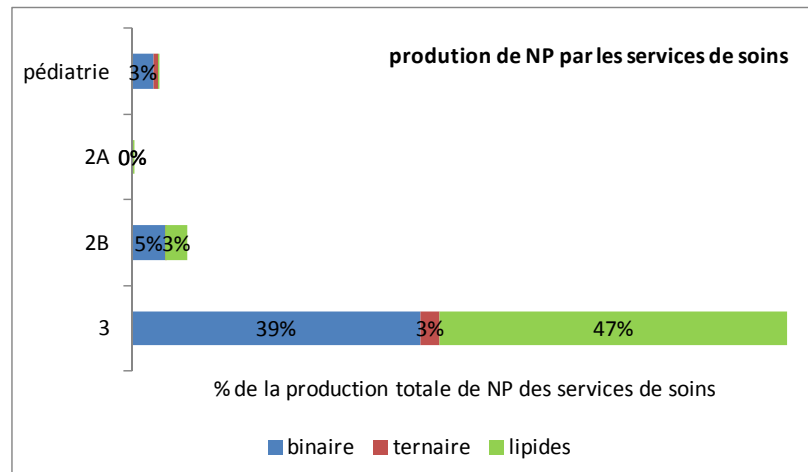
Note de lecture : exemple : les établissements répondants dont les poches de NP fabriquées dans les services de soins représentent entre 0 et 10% de leurs prescriptions totales représentent environ 3% de la production totale de NP par les services de soins.

⁴⁴ Services de réanimation, soins intensifs et soins courants en néonatalogie et pédiatrie.

⁴⁵ Services de réanimation, soins intensifs et soins courants en néonatalogie.

Concernant les types de mélanges réalisés dans les unités de soins, il s'agit essentiellement de préparation de mélanges binaires et de lipides séparés. Les mélanges ternaires représentent moins de 4% des préparations réalisées dans les unités de soins et ne sont observés qu'en services de pédiatrie et en réanimation néonatale.

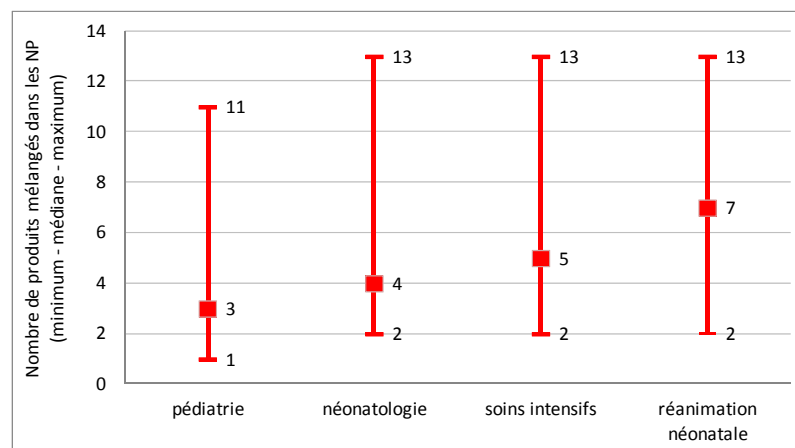
Graphique 47 : Répartition de la production des services de soins par activité et par type de formule



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

L'enquête montre que les préparations dans les services de soins sont des mélanges complexes contenant de 3 à 7 produits différents⁴⁶, avec un maximum de 13 produits. La complexité des mélanges augmente avec la fragilité des enfants et la complexité des soins qu'ils requièrent, allant d'une médiane de 3 produits mélangés en pédiatrie jusqu'à une médiane de 7 produits mélangés en réanimation néonatale.

Graphique 48 : Nombres minimum, maximum et médiane de produits mélangés dans les NP préparées dans les services de soins



Source : Enquête IGAS 2014

Note de lecture : exemple : s'agissant des services de réanimation néonatale, le nombre de maximum de produits mélangés dans les NP préparées dans les services de soins varie, selon les établissements répondants, de 2 à 13, avec une médiane à 7 produits.

⁴⁶ Médianes du nombre de produits entrant dans les NP préparées selon les différentes catégories de services.

La réalisation d'un mélange complexe, comme une nutrition parentérale, constituant un mélange non textuellement prévu par les résumés des caractéristiques produits des différents médicaments mélangés, relève, par défaut, au sens des BPP, d'une préparation sous la responsabilité d'un pharmacien. L'exclusion de la réalisation de ce type de préparation dans les services par les infirmières n'est pas prévue explicitement dans les textes réglementaires relatifs aux actes relevant de la responsabilité infirmière.

Par ailleurs, selon l'*United States Pharmacopeial Convention*⁴⁷, les NP sont des mélanges complexes⁴⁸ classées comme des préparations à niveau de risque de contamination microbiologique modéré et doivent être préparées en conditions aseptiques, dans un environnement contrôlé (hotte ou isolateur placés dans un environnement *a minima* de classe C). Cette classification prévoit deux dérogations aux conditions de préparation mais uniquement pour des préparations simples impliquant moins de trois matières premières (solvant inclus), de faible niveau de risque de contamination. Les NP ne correspondent pas à ces critères.

Dès lors, si l'on se réfère aux BPP et à ces recommandations, les NP, considérées comme des préparations complexes présentant un risque de contamination, ne doivent plus être réalisées dans les services de soins.

Recommandation n°16 : Cesser toute activité de préparation de nutrition parentérale en unité de soins, en faisant appel en première intention, aux spécialités pharmaceutiques avec AMM présentes sur le marché, et en seconde intention, à la réalisation de préparations en conditions sécurisées sous responsabilité pharmaceutique (PUI interne ou sous-traitants).

L'enquête s'est ensuite attachée à observer les conditions dans lesquelles les poches de NP étaient préparées en situation non programmée. La mission a extrapolé les réponses qualitatives déclarées en situations non programmées aux conditions générales de réalisation des NP en unités de soins.

Les principaux résultats de l'enquête portent sur trois conditions jugées par la mission comme défavorables pour la sécurité des préparations réalisées :

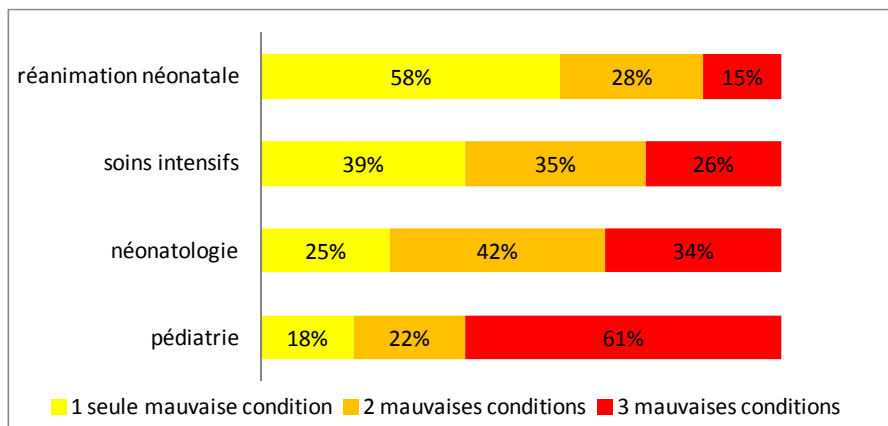
- un calcul manuel, à partir de la prescription libellée en mg ou mmol, des volumes des différentes matières premières à mélanger dans la NP, le calcul manuel étant, pour une NP, très complexe et source d'erreur ;
- la préparation en dehors d'une zone à atmosphère contrôlée susceptible d'augmenter le risque de contamination microbiologique ;
- l'absence de vérification de l'ensemble des étapes de la préparation par une seconde personne.

Le schéma ci-dessous montre qu'un pourcentage important d'unités de soins cumule plusieurs conditions de préparation jugées défavorables. On observe toutefois un gradient décroissant, de la réanimation néonatale vers les soins courants en néonatalogie puis vers la pédiatrie, inversement proportionnel à la place de ces préparations en unités de soins par rapport au besoin total en NP : les services de réanimation néonatale, davantage concernés par cette pratique d'un point de vue quantitatif, semblent s'être organisés pour sécuriser la préparation non programmée de NP en unités de soins.

⁴⁷ Cf. annexe 2.

⁴⁸ Les NP sont considérées comme telles car réalisées selon des processus au cours desquels de nombreuses matières premières sont mobilisées avec de multiples opérations de branchement de matières premières au dispositif de transfert ou à l'automate allant vers le contenant de la nutrition.

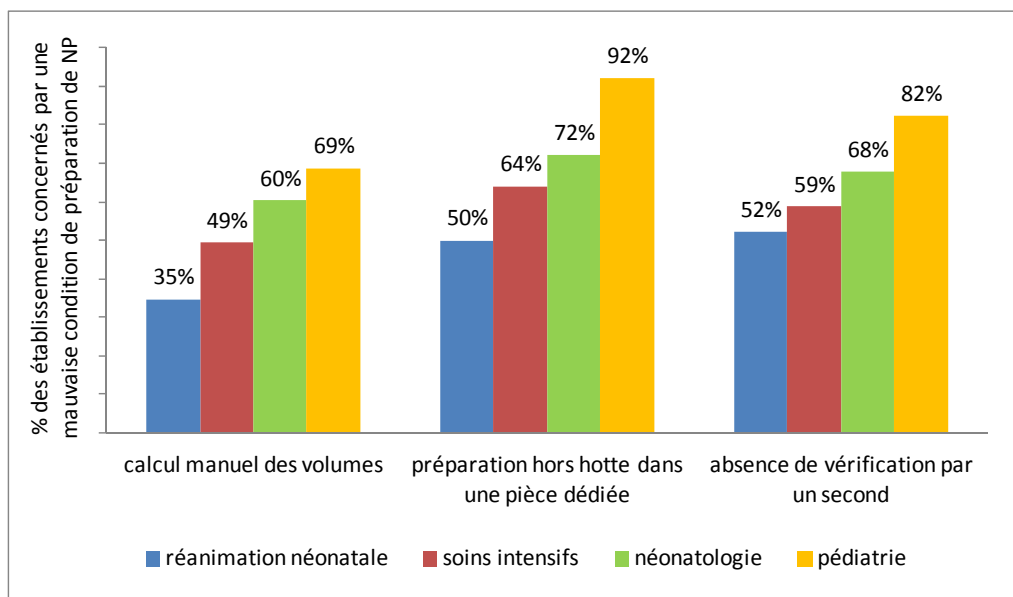
Graphique 49 : Répartition sur l'ensemble des établissements du cumul de ces mauvaises conditions de préparation de NP dans les unités de soins en situations non programmées



Source : Enquête IGAS 2014

Si on observe plus précisément le pourcentage d'unités de soins déclarant avoir l'une de ces conditions de préparation de NP, on constate ce même gradient décroissant pour les trois items, le calcul manuel des doses étant l'item le moins fréquemment rencontré des trois.

Graphique 50 : Conditions de préparation des NP dans les unités de soins en situation non programmée



Source : Enquête IGAS 2014

Les risques microbiologiques et d'erreur lors de la manipulation sont plus importants dans le cas précis des nutriments parentéraux par rapport à des préparations injectables médicamenteuses simples. En effet, le nombre parfois conséquent de produits différents à mélanger engendre à la fois un risque plus élevé de contamination microbiologique (le nombre de manipulations augmente ce risque), un risque d'erreur de doses dans la préparation (risque d'erreur dans le calcul complexe des doses et dans la mesure des quantités mélangées qui nécessitent une attention dédiée et non interrompue) et enfin un risque d'incompatibilité physico-chimique au sein du mélange complexe. De surcroît, le risque de contamination microbiologique du produit expose, en cas d'administration d'un produit contaminé à des patients fragiles et immunodéprimés, à un risque accru d'infection systémique associée.

Sur le plan de la compatibilité physico-chimique du mélange, le volume parfois contraint en regard des apports nutritifs à administrer à l'enfant, peut accentuer les risques d'instabilité du mélange. La compatibilité des différents produits mélangés dépend de plusieurs facteurs tels que le pH de la solution, la température, les matériaux composant le contenant, la présence d'oxygène dans la poche, l'exposition à la lumière, la composition notamment en oligo-éléments et en vitamines, la concentration relative de chaque ion, la nature des produits et notamment des sels utilisés, et l'ordre d'addition des ions divalents tels que le calcium⁴⁹.

Lorsque les NP sont réalisées dans les services de soins, les prescriptions ne sont pas systématiquement analysées par les pharmaciens et le risque d'instabilité physico-chimique n'est pas évalué. Ce dernier risque n'est pas négligeable quand on sait que des précipités, parfois invisibles à l'œil nu, peuvent entraîner l'obturation d'un cathéter impliquant des gestes consécutifs à risques chez des enfants fragiles (désobstruction ou remplacement du cathéter) voire des embolies pulmonaires⁵⁰.

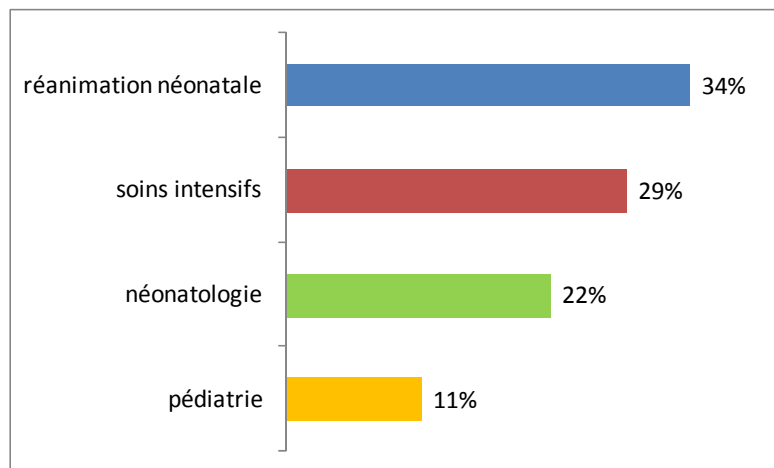
Pour ce qui concerne le risque infectieux, la partie de l'enquête relative aux préparations de NP en conditions non programmées montre qu'un certain nombre d'unités de soins se sont dotées de hottes à flux d'air laminaire. Sur 150 unités de soins ayant répondu à cette partie du questionnaire relative aux conditions de préparation des NP en conditions non programmées, 39 (26%) disposent d'une hotte à flux d'air laminaire. 95% d'entre elles sont situées dans une pièce dédiée. Elles sont plus souvent présentes dans les réanimations néonatales (34% des unités répondant à cet item en sont dotées) comme le montre le graphique ci-dessous :

⁴⁹ Driscoll DF, Newton DW, Bistrrian BR. *Precipitation of calcium phosphate from parenteral nutrient fluids. Am J Hosp Pharm* 1994 ; 51 : 2834-6.

Allwood MC and Kearney MC. *Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. Nutrition.* 1998; 14 : 697-706

⁵⁰ Hill SE, Heldman LS, Goo ED, et al. *Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. J Parenter Enteral Nutr.* 1996 ; 20: 81-7

Graphique 51 : Pourcentage d'unités de soins avec hotte à flux d'air laminaire en pièce dédiée



Source : Enquête IGAS 2014

Même si l'enquête n'allait pas à ce niveau de détail, lorsque les hottes sont installées dans des pièces dédiées, elles ne bénéficient pas pour autant des précautions nécessaires à une utilisation efficace (i.e. pièce avec atmosphère contrôlée, porte d'accès à la pièce ne donnant pas sur la hotte et ne s'ouvrant pas directement sur un couloir à fort passage, sas d'accès, pas de point d'eau à proximité de la hotte, fenêtres de la pièce scellées, *etc.*).

Les éléments recueillis par la mission lors de ses visites dans des centres hospitaliers montrent des avis partagés sur la présence des hottes à flux d'air laminaire dans les services de soins :

- certaines unités estiment avoir fortement progressé en matière de conditions de préparation : passées de préparations sur « paillasse », dans des postes de soins fortement fréquentés où le personnel de soins peut voir son attention détournée à de multiples reprises, ces unités ont mis en place une pièce dédiée équipée d'une hotte à flux d'air laminaire, qu'elles considèrent constituer un progrès notable tant sur la sécurité microbiologique que sur le risque d'erreur lors de la préparation ;
- d'autres équipes et notamment des équipes opérationnelles d'hygiène, estiment au contraire qu'une hotte dans une unité de soins peut constituer une fausse sécurité. Les hottes à flux d'air laminaire apportent une meilleure sécurité microbiologique seulement si elles sont installées et utilisées dans des conditions optimales. Au sein d'une PUI, l'installation d'une hotte à flux d'air laminaire pour la réalisation de préparation est soumise aux BPP et requière certaines conditions (pièce dédiée et adaptée, environnement contrôlé dans la pièce, maintenances préventives et curatives effectuées, vitesse et laminarité du flux contrôlées, filtres HEPA contrôlés et changés, qualifications de la pièce et des équipements, habillement adéquat des manipulateurs, gestuelle des manipulateurs et place des différents produits adaptés au type de flux, formation et validation de la gestuelle des manipulateurs, limitation de l'activité dans la pièce, nettoyage, *etc.*). Si toutes ces contraintes ne sont pas suffisamment prises en compte au sein de l'unité de soins, l'utilisation de la hotte à flux d'air laminaire peut être faussement sécurisante. De surcroît, certaines équipes ayant pris en compte, dans une certaine mesure, la lourdeur de l'utilisation de la hotte, ont concentré la préparation de l'ensemble des besoins programmés pour 24h, sur une plage horaire fixe qui mobilise un nombre important de personnel soignant (2 à 3 infirmières pendant 2 à 3 heures chaque jour). Ces infirmières sont, de fait, pendant ce temps dédié, indisponibles pour les soins aux nouveaux nés. Par ailleurs, cette pratique peut être considérée comme une activité à la frontière de ce qui relève de la responsabilité pharmaceutique avec la réalisation de préparations effectuées à

l'avance, par des infirmières différentes de celles qui procèdent ensuite à l'administration et avec, pour certaines préparations, une étape de stockage avant administration.

Dès lors, dans l'attente de la mise en place d'une solution pérenne pour répondre aux besoins des unités qui préparent les NP en leur sein, pendant la période transitoire jusqu'à la suppression de cette activité de préparation de NP dans les services de soins, toutes les précautions doivent être prises pour éviter les erreurs (calcul automatisé des volumes, double contrôle des différentes étapes de la préparation) et minimiser le risque infectieux. La pose de filtres particulaires en amont de la NP (0,22 µm ou 1,2 µm en cas d'administration d'une émulsion lipidique) doit être effectuée pour se prémunir de problèmes éventuels, notamment de particules, de précipités et des conséquences d'une contamination microbiologique⁵¹

Recommandation n°17 : Assurer, jusqu'à la suppression effective de la préparation de NP dans les services de soins, la mise en place de mesures de sécurisation et notamment, le calcul automatique des volumes à partir de la prescription médicale, l'analyse pharmaceutique systématique de cette prescription, le double contrôle, avec traçabilité, des différentes étapes de la préparation, et la pose de filtres particulaires en amont de la NP pour se prémunir de problèmes éventuels, notamment de particules, de précipités et des conséquences d'une contamination microbiologique.

Recommandation n°18 : Mettre en place une réflexion collective des sociétés savantes sur l'installation de hottes à flux d'air laminaire dans certaines unités de soins des établissements de santé pour définir :

- leur place éventuelle, notamment en regard du délai d'administration des produits préparés, de leur durée d'administration et de la définition réglementaire des préparations relevant de la responsabilité pharmaceutique ;
- les situations éventuelles dans lesquelles il serait préconisé de les utiliser ;
- le cas échéant, les conditions d'installation, d'utilisation et les responsabilités en termes d'utilisation, d'entretien et de maintenance.

2.2.3 La préparation des PUI pour les besoins de leurs propres établissements

La mission a relevé les données des établissements ayant déclaré avoir une unité de fabrication de NP pédiatrique en leur sein. Les données déclarées concernent seulement la NP pédiatrique. Il convient donc d'observer les données déclarées avec prudence compte tenu du fait que l'unité de préparation concernée peut avoir une activité de préparation de NP adultes et/ou de NP à domicile que la mission n'a pas pris en compte dans son analyse.

Sur les 188 établissements de santé ou sites répondants, 36 d'entre eux ont une PUI pourvue d'une unité de préparation de nutrition parentérale.

En ce qui concerne cette partie de l'enquête, on dénombre parmi les 36 établissements répondants, 19 CHU (deux d'entre eux ont respectivement deux et trois sites de préparation), 1 CHR, 12 CH, 1 ESPIC, 1 établissement de santé privé à but lucratif.

⁵¹ Cf. A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations », *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 26 novembre 2013.

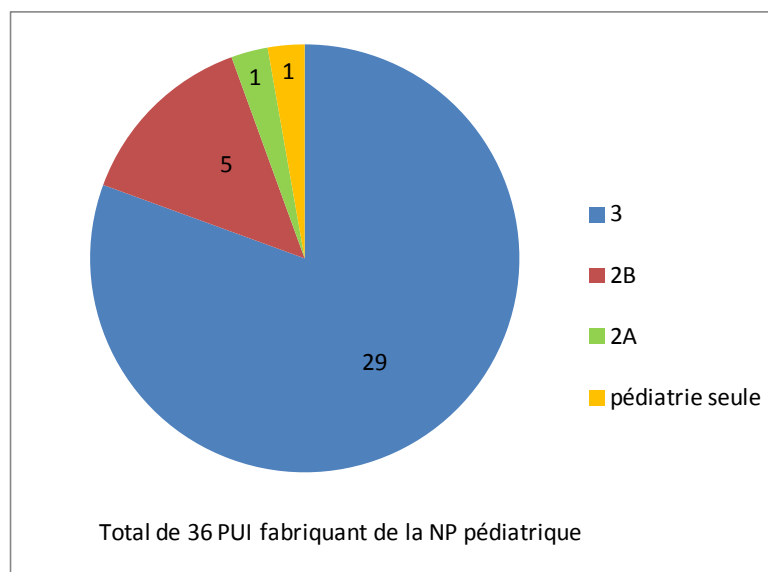
Tableau 3 : Répartition des établissements ayant une PUI équipée d'une unité de préparation de nutrition parentérale

Catégorie	CHU	CHR	CH	ESPIC	TOTAL
Nombre	19 (22 sites)	1	12	1	33 (36 sites)
Niveau de la maternité	3	2b	7 niveau 3 4 niveau 2b 1 niveau 2a	/ (pédiatrie)	/

Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Près de 80% des sites de fabrication sont situés dans des établissements ayant une maternité de niveau 3.

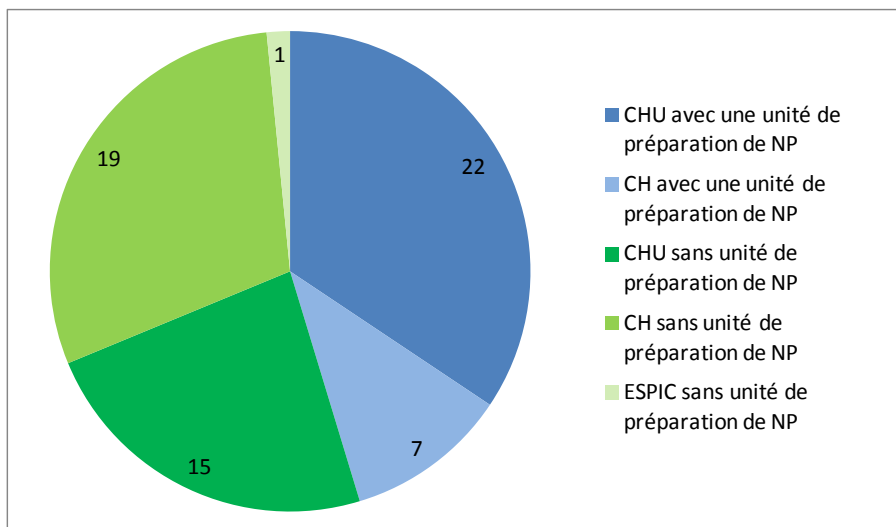
Graphique 52 : Répartition du nombre de PUI avec unité de préparation de NP selon le niveau de maternité de l'établissement



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

A contrario, parmi l'ensemble des répondants à l'enquête ayant une maternité de niveau 3 (64 établissements), on ne dénombre que 29 sites de préparation. Seuls 45% des établissements avec maternité de niveau 3 disposent donc d'une PUI avec unité de préparation de nutrition parentérale (59% des CHU et 27% des CH répondants).

Graphique 53 : Proportions de maternités de niveau 3 avec ou sans unité de préparation de NP pédiatriques au sein de leur PUI



Source : Enquête IGAS 2014

Par conséquent, 55% des établissements avec maternité de niveau 3 répondants à l'enquête (41% des CHU) ne disposent pas d'une unité de préparation de NP au sein de leur PUI.

L'activité globale de préparation de ces PUI est de plus de 160 000 poches de nutrition parentérale en 2013. Elle est majoritairement réalisée pour des besoins internes.

Rapportée au nombre total de poches de NP pédiatrique déclarées dans notre enquête pour 2013 (372 428 poches), l'activité des 36 unités de préparation en PUI (pour les besoins internes et pour les besoins d'autres établissements soit environ 142 000 poches), répond à près de 38% des besoins déclarés en NP en pédiatrie.

Tableau 4 : Nombre de poches de nutrition parentérale pédiatrique préparées par les PUI ayant une unité de préparation de poches.

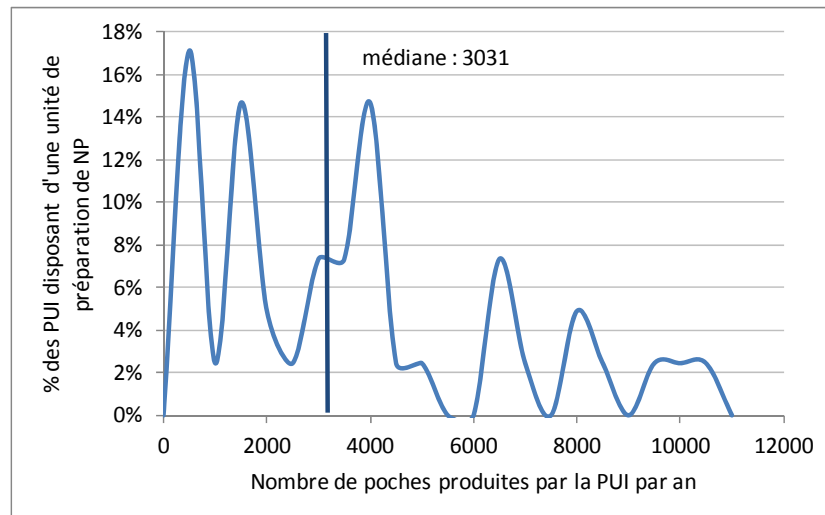
Statut	Pour les besoins internes	Pour d'autres établissements	Pour des patients à domicile	TOTAL
CH	16 419	658	0	17077
CHU OU CHR	114 359	8 398	21 553	144310
ESPIC	56	0	0	56
Privé à titre lucratif	1 900	0	0	1900
TOTAL	132 734	9 056	21 553	163 343

Source : Enquête IGAS 2014⁵², données 2013

⁵² Les chiffres répertoriés ici correspondent à la déclaration dans l'enquête IGAS du nombre de poches fabriquées par les PUI en 2013 (besoins internes + pour d'autres établissements = 141 790). Les chiffres présentés au chapitre 2.2 (graphique 40) correspondent aux nombres déclarés de poches utilisées en 2013 (PUI interne + PUI externe = 142 654).

Les unités de production de NP des PUI ont des volumes d'activité annuels très variables, allant d'environ 50 à plus de 10 000 poches pédiatriques par an (hors NP à domicile), la médiane étant située à un peu plus de 3 000 poches par an, ce qui correspond à environ 10 patients pris en charge chaque jour⁵³.

Graphique 54 : Nombre annuel de poches de NP pédiatrique préparées par les 36 PUI dotées d'une unité de préparation de NP (hors NPAD)



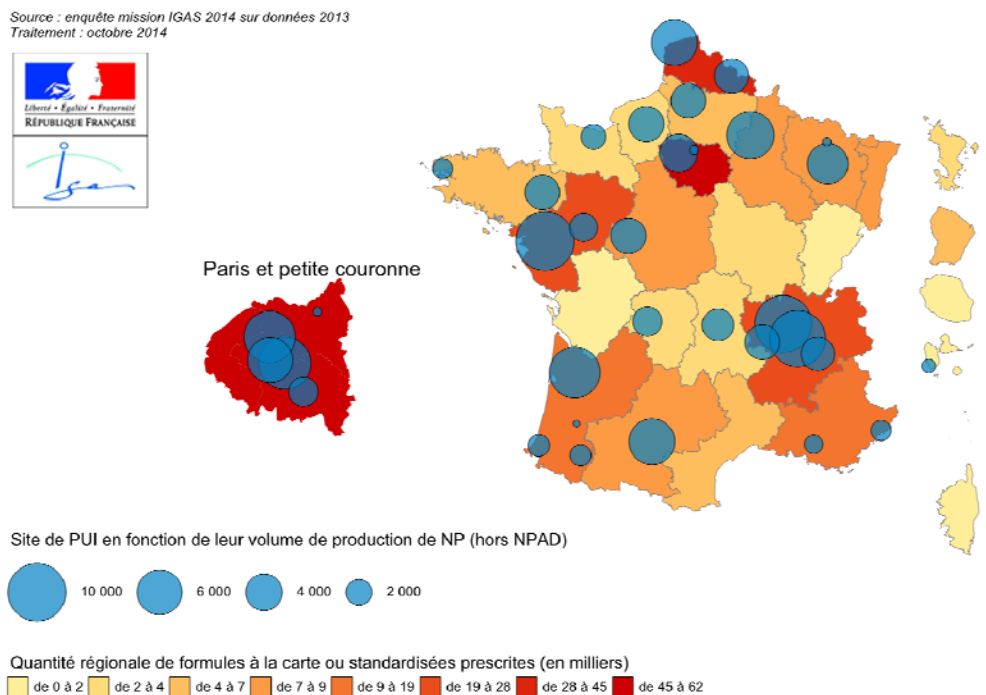
Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Note de lecture : exemple : les PUI dont l'unité de préparation de NP produit un volume d'environ 500 poches/an représentent 17% des PUI disposant d'une unité de préparation de NP.

La mission a pu cartographier les unités de préparation de nutrition parentérale pédiatrique en PUI sur le territoire (Cf. carte suivante).

⁵³ Sous réserve que les unités de préparation n'aient pas une activité de préparation de NP adultes.

Carte 3 : Répartition des prescriptions à la carte ou en formule standardisée en regard des sites et capacité de préparation de NP pédiatrique des PUI



Cette carte est une approche du paysage actuel de la nutrition parentérale pédiatrique sur le territoire. Elle est à regarder avec précaution puisque les couleurs du fond ne prennent pas en compte de manière exhaustive les quantités prescrites en pédiatrie et que la taille des points matérialisant les unités de préparations exclut l'activité éventuelle de préparation de NP adultes des unités.

En termes de localisation en France, plusieurs régions sont totalement dépourvues d'unités de préparation en PUI : c'est le cas des régions Alsace, Franche-Comté, Bourgogne, Languedoc-Roussillon qui ont développé une sous-traitance avec des façonniers implantés à proximité (en 2013, deux façonniers étaient présents sur le marché, à Courseulles-sur-Mer, Lille, Montpellier et Strasbourg). C'est également le cas de la région PACA, même si on recense, dans cette dernière, deux unités de préparation en PUI de très faible volume d'activité. Enfin, la Corse, Mayotte, la Guyane, la Guadeloupe et la Martinique ne déclarent pas non plus d'unité de préparation au sein de leurs établissements de santé.

Cette carte met donc en évidence des zones monopolistiques sans unité de préparation de NP en PUI, dépendante du seul façonnier restant sur le marché et montre le besoin minoré afférent.

On visualise également sur cette carte la présence d'unités de préparation de NP pédiatrique de très petit volume d'activité inférieur à 2000 poches par an voire inférieur ou égal à environ 250 poches par an⁵⁴ alors qu'existent, dans les régions concernées, des unités de préparation de NP de volume d'activité importants.

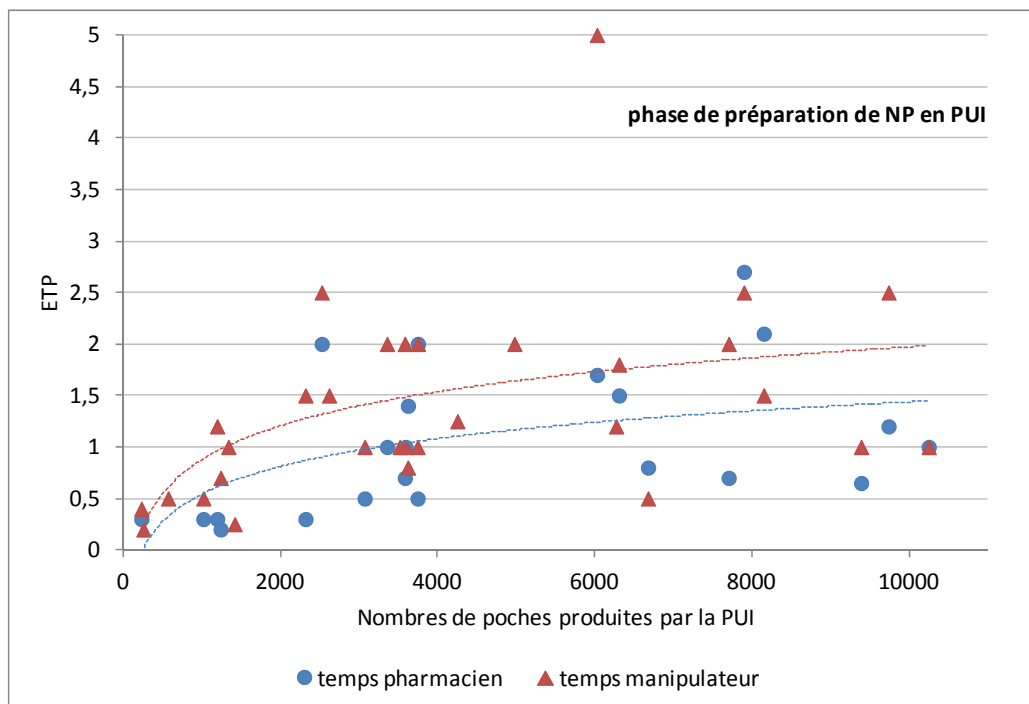
La présence d'une unité de préparation de NP sous responsabilité pharmaceutique ayant une faible production pose problème dès lors qu'elle ne répond pas aux normes en vigueur, ne pratique pas de manière journalière et/ou n'est pas en capacité de déployer de manière efficiente les moyens nécessaires pour garantir la sécurité et la qualité des préparations.

⁵⁴ Cela doit être mis en regard d'une éventuelle activité de préparation de nutrition parentérale adulte non prise en compte dans cette analyse.

L'enquête a abordé la question du temps pharmacien et du temps manipulateur dédiés à l'activité de préparation proprement dite et à l'activité de contrôle des produits finis.

Concernant le temps dédié à la gestion de la préparation et à la préparation proprement dite, on constate une disparité relativement importante d'une PUI à l'autre pour un volume d'activité similaire (par exemple moins de 0,5 à plus de 2 ETP de pharmacien pour des volumes d'environ 2000 préparations par an) et une absence de corrélation entre les effectifs mobilisés et les volumes de préparation. L'augmentation non linéaire des effectifs en fonction du volume met en évidence le « coût » en temps de gestion d'une telle unité quel que soit le volume de poches produit.

Graphique 55 : Lien entre les effectifs dédiés à la préparation des poches de NP pédiatrique (pharmacien et manipulateur) et le volume de NP préparé

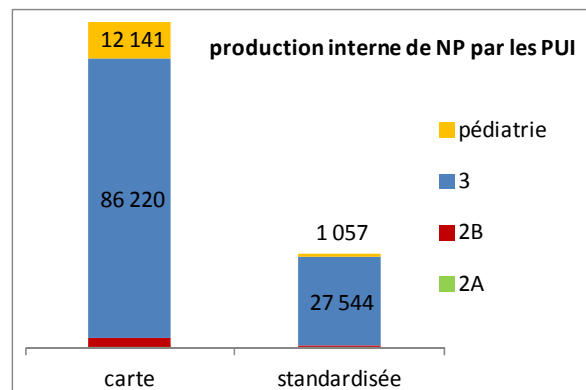


Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

D'un point de vue qualitatif, les productions des PUI pour les besoins de leurs propres établissements se portent essentiellement sur :

- des nutriments parentéraux à la carte pour environ 80% ;

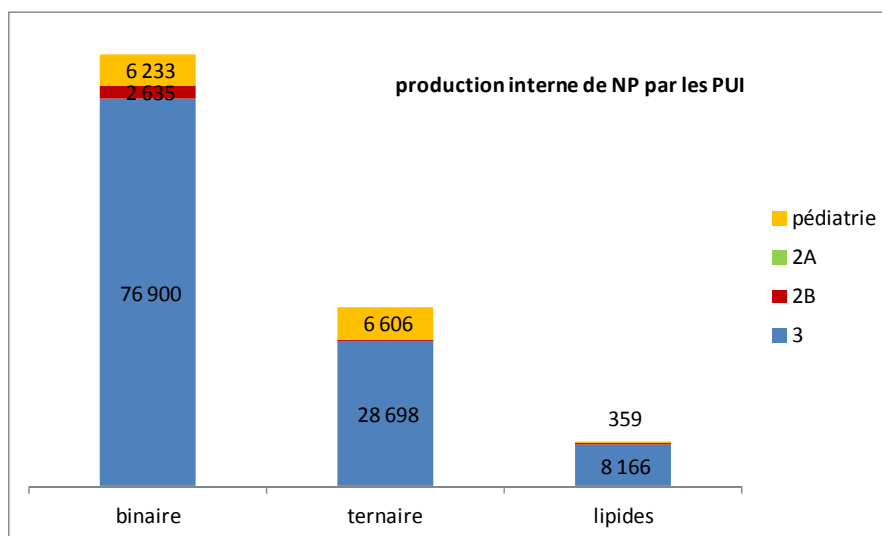
Graphique 56 : Nombre de poches de NP préparées par les PUI en interne par type de formule et par activité



Source : Mission IGAS 2014, données 2013

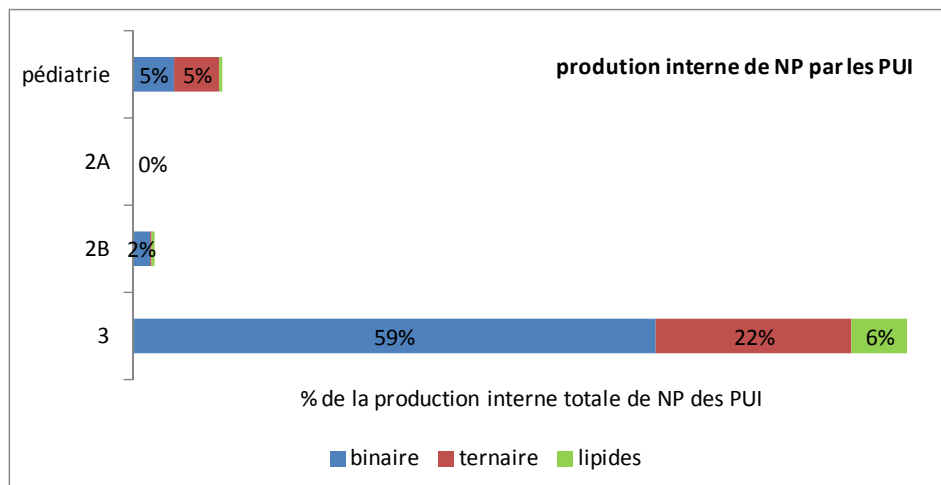
- des formules binaires pour environ 65%. La répartition entre formules binaires et formules ternaires est toutefois différente entre la pédiatrie (50/50) et la néonatalogie (70 binaire/30 ternaire).

Graphique 57 : Nombre de poches de NP produites par les PUI en interne par type de formule et par activité



Source : Mission IGAS 2014, données 2013

Graphique 58 : Répartition de la production interne de NP par les PUI par activité et par type de formule



Source : Mission IGAS 2014, données 2013

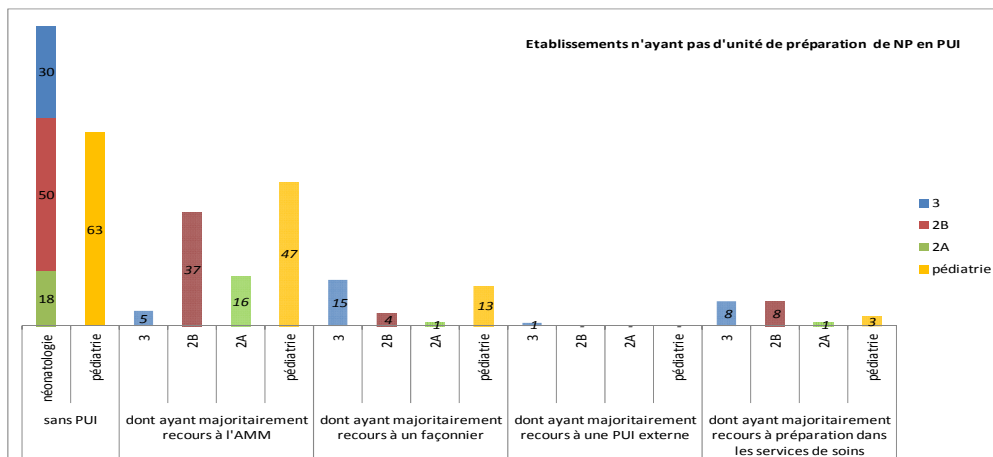
La faible quantité de préparations à base de lipides laisse à penser que les lipides sont souvent préparés directement dans l'unité de soins. La préparation de doses de lipides adaptées au poids de l'enfant pourrait être davantage développée par les PUI, notamment en néonatalogie où les conditionnements des spécialités pharmaceutiques ne sont pas adaptés aux petits poids des prématurés.

2.2.4 La préparation par sous-traitance : façonnier ou PUI

Globalement, le nombre de NP réalisées en sous-traitance représente 21% des NP prescrites en 2013 dans les établissements répondant à l'enquête.

Lorsque les établissements de santé ne disposent pas d'une unité centralisée de préparation de NP au sein de leur PUI, le schéma ci-dessous montre que, en dehors de ceux qui préparent leurs NP dans les unités de soins, la plupart des établissements de pédiatrie, des maternités de niveau 2a et de niveau 2b, font appel à des spécialités pharmaceutiques pour satisfaire majoritairement leurs besoins (à plus de 50%). En revanche, pour les maternités de niveau 3 n'ayant pas d'unité de préparation de NP au sein de leur PUI, leurs besoins, plus conséquents et spécifiques, sont majoritairement satisfaits en faisant appel à une sous-traitance auprès d'un façonnier.

Graphique 59 : Modes d'approvisionnement majoritaire des établissements dont la PUI ne dispose pas d'unité de préparation de NP



Source : Enquête IGAS 2014 - données 2013

Concernant l'ensemble des donneurs d'ordres, seuls 60 établissements sur 183 répondants à cette partie de l'enquête (32%) font appel à un sous traitant extérieur (PUI d'un autre établissement ou façonnier) pour répondre à leurs besoins en nutrition parentérale pédiatrique avec une proportion plus importante au sein de la catégorie CHU/CHR.

Tableau 5 : Etablissements faisant appel à un sous traitant extérieur (PUI extérieure ou façonnier) pour répondre aux besoins en nutrition parentérale

	CH	CHU/CHR	ESPIC	Privé lucratif	TOTAL
Nombre d'établissements	29	26	4	1	60
% de répondants	25%	58%	36%	8%	32%

Source : Enquête IGAS 2014

On constate que les donneurs d'ordres sont essentiellement des établissements de niveaux 3 et 2b (en lien avec l'importance et la spécificité des besoins déjà évoquée) (Cf. tableau ci-dessous).

Tableau 6 : Niveaux de soins des établissements faisant appel à un sous-traitant pour la NP

Niveau des maternités	3	2b	2a	Pédiatrie seule
Nombre d'établissements	34	18	6	2
	87 %		13 %	

Source : Enquête IGAS 2014

13 établissements donneurs d'ordres (3 CH et 10 CHU) possèdent une PUI pourvue d'une unité de préparation de NP. Le questionnaire de l'enquête ne permet pas de mettre en évidence si le recours à un sous traitant extérieur pour un établissement disposant d'une PUI avec unité de préparation de NP est réalisé compte tenu de l'incapacité de la PUI à répondre quantitativement à l'ensemble des besoins ou si cela est mis en place pour le recours à des besoins spécifiques auxquels la PUI ne souhaite pas ou ne peut répondre (par exemple des solutions standardisées ayant une péremption plus longue).

Concernant les sous-traitants, les résultats de l'enquête montrent que la sous-traitance est beaucoup plus souvent réalisée par un façonnier. Certains donneurs d'ordres associent parfois une sous-traitance auprès d'une PUI d'un autre établissement et auprès d'un façonnier.

Tableau 7 : Nombre d'établissement ayant une sous-traitance auprès d'une PUI extérieure ou auprès d'un façonnier par catégorie

CH		CHU/CHR		ESPIC		Privé lucratif		Total	
29		26		4		1		60	
dont PUI ext.	dont façon.	dont PUI ext.	dont façon.	dont PUI ext.	dont façon.	dont PUI ext.	dont façon.	dont PUI ext.	dont façon.
14	23	7	23	0	4	0	1	21	51

Source : Enquête IGAS 2014

D'un point de vue quantitatif (Cf. tableau ci-dessous), la sous-traitance est réalisée à 84% par des façonniers.

Elle porte à la fois sur des NP à la carte (47%) et des NP standardisées (53%).

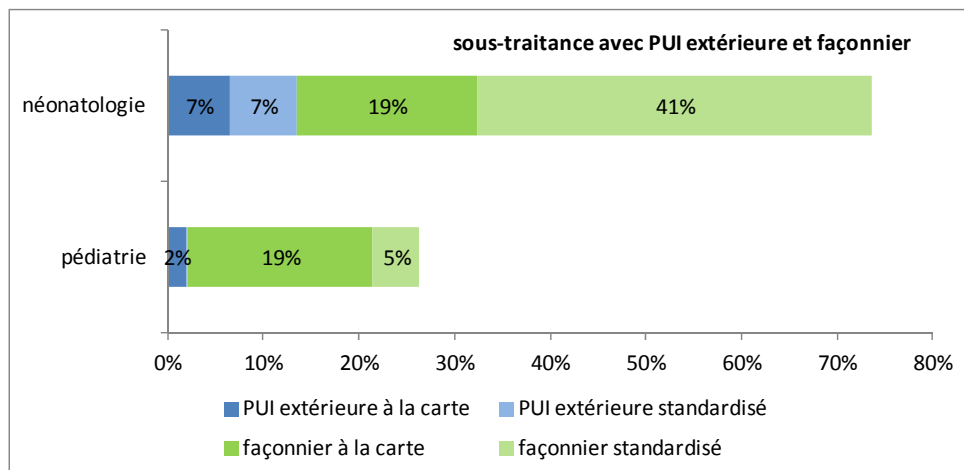
Tableau 8 : Répartition par type, du nombre de NP pédiatriques fabriquées en sous-traitance selon les types de sous-traitants et les catégories de donneurs d'ordres

	Sous-traitance PUI extérieure		Sous-traitance façonnier	
	NP à la carte	NP standardisée	NP à la carte	NP standardisée
CH	247	0	2°146	9 888
CHU OU CHR	6°427	5°671	23°143	25 265
ESPIC	0	0	5°037	1 264
Privé lucratif	0	0	0	115
TOTAL	6 674	5 671	30 326	36 532
	12°345 NP soit 16%		66°858 NP soit 84%	

Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Le graphique ci-dessous confirme la prédominance des façonniers, la sous-traitance entre PUI étant très minoritaire. Il montre également la prédominance des établissements ayant une activité de néonatalogie parmi les donneurs d'ordres. Enfin, ce graphique montre que la pédiatrie fait proportionnellement davantage appel à de la sous-traitance pour des NP à la carte et la néonatalogie pour des NP standardisées.

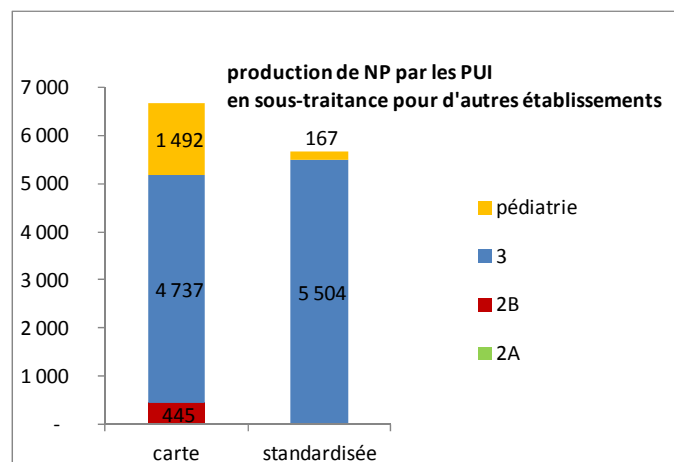
Graphique 60 : Répartition de la sous-traitance de fabrication par type de poches en fonction du niveau de maternité auxquels sont associés les services prescripteurs



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Pour ce qui concerne plus précisément l'activité des PUI sous-traitantes, on observe dans le graphique suivant, que leur production est assez également répartie entre des NP à la carte (54%) et des NP standardisées (46%). Leur activité est essentiellement tournée vers des établissements avec maternité de niveau 3 (83%) pour qui elles produisent, à l'inverse, 54% de NP standardisées et 46% de NP à la carte. Pour la pédiatrie et les établissements avec maternité de niveau 2b, elles préparent essentiellement des nutriments à la carte.

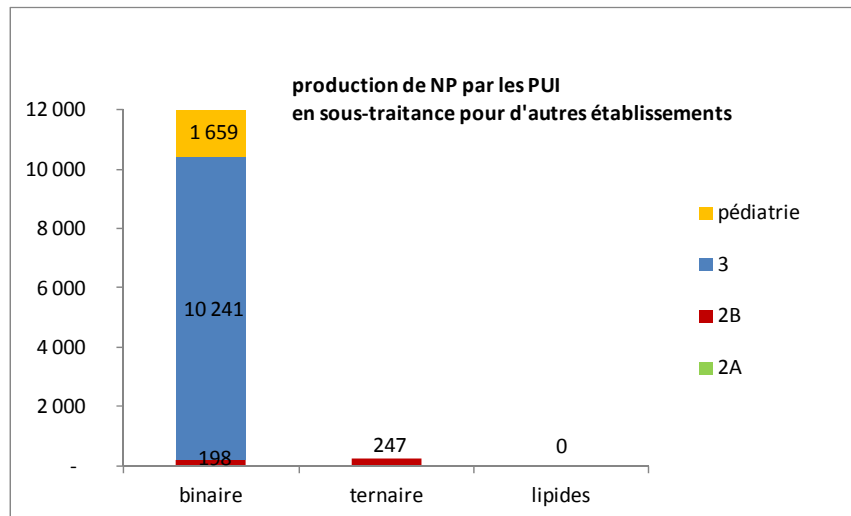
Graphique 61 : Répartition du nombre de poches de NP préparées par les PUI en sous-traitance pour d'autres établissements, par type de formule (carte/standardisée) et par catégorie d'établissement



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Le graphique suivant montre que les PUI, en sous-traitance pour d'autres établissements, font presque exclusivement des poches de NP binaires (98%).

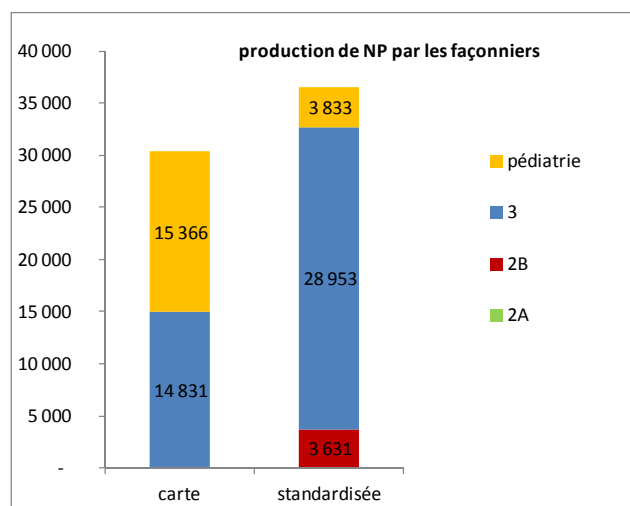
Graphique 62 : Répartition du nombre de poches de NP produites par les PUI en sous-traitance pour d'autres établissements, par type de formule (binaire/ternaire) et par catégorie d'établissement



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

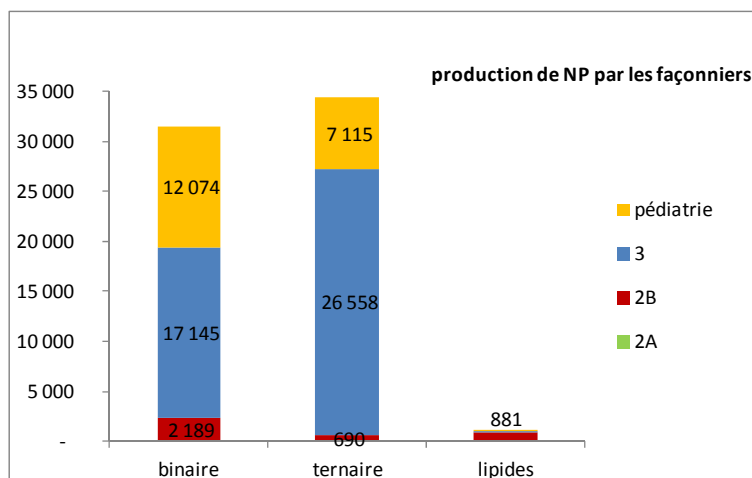
L'activité des façonniers, quantitativement beaucoup plus importante, est davantage répartie entre la pédiatrie (29%) et les établissements avec maternité de niveau 3 (66%). Les nutriments parentéraux à la carte sont répartis de manière égale entre ces deux catégories d'établissements tandis que les NP standardisées sont majoritairement préparées pour les établissements avec maternité de niveau 3. Ces établissements achètent deux fois plus de NP standardisées que de NP à la carte auprès des façonniers, ce qui n'est pas le cas avec les sous-traitances auprès des PUI. Cela peut être lié aux durées de péremption que les façonniers acceptent d'apposer sur leurs poches de NP standardisées (cf. ci-dessous).

Graphique 63 : Répartition du nombre de poches de NP produites par les façonniers en sous-traitance, par type de formule (carte/standardisée) et par catégorie d'établissement



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Graphique 64 : Répartition du nombre de poches de NP produites par les façonniers en sous-traitance, par type de formule (binaire/ternaire) et par catégorie d'établissement



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

D'un point de vue qualitatif, sur les 59 établissements déclarant une sous-traitance :

- 44 d'entre eux répondent quant au délai moyen entre la commande et la réception des poches. Ce délai est dans 48% des cas déclaré inférieur à 24 heures. La possibilité d'administrer le soir, une poche prescrite le matin même, n'est cependant envisageable que pour 25% des sous-traitances (délai inférieur à 12 heures).

Tableau 9 : Répartition des délais entre commande et réception

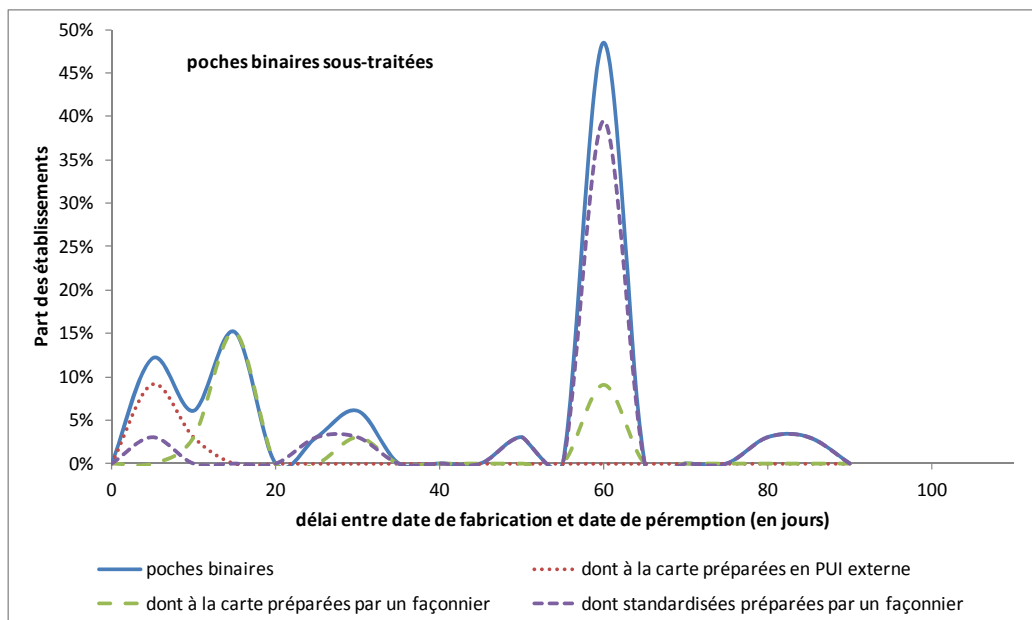
Délai entre commande et réception	Part des établissements
<=6 heures	21,2%
<=12 heures	3,8%
<=24 heures	48,1%
<=48 heures	26,9%

Source : Enquête IGAS 2014

- Concernant l'item relatif au nombre de jours entre la fabrication ou la préparation et la date de péremption des NP (durée de péremption des poches), l'enquête montre que certaines durées de péremption peuvent aller jusqu'à plus de trois mois.
 - Si on considère les poches binaires (associant glucides et protéides), avec ou sans vitamines, les deux graphiques suivants montrent que :
 - ✓ une grande partie des poches binaires sous-traitées ont une DLU à 60 jours quand les poches binaires avec vitamines ont une DLU à 15 jours ;
 - ✓ les PUI fixent des durées de péremption courtes à environ 4-5 jours pour les poches binaires à la carte ;
 - ✓ les façonniers en revanche fixent des durées de péremption beaucoup plus longues pour les poches binaires sans vitamines (15, 30 voire 60 jours pour les poches à la carte, souvent 60 jours voire davantage pour les poches standardisées) ; des valeurs de durée de péremption aussi élevées pour les poches à la carte sont surprenantes mais ont été intégrées dans les graphiques par la mission car déclarées comme telles. La mission a émis l'hypothèse que cela concerne des poches pour des patients en nutrition parentérale à

domicile. Pour les poches binaires avec vitamines, les durées de péremption sont souvent réduites à 15 jours ;

Graphique 65 : Répartition des durées de péremption (en jours) pour les poches binaires sans vitamines sous-traitées selon le type de poches et de sous-traitant⁵⁵

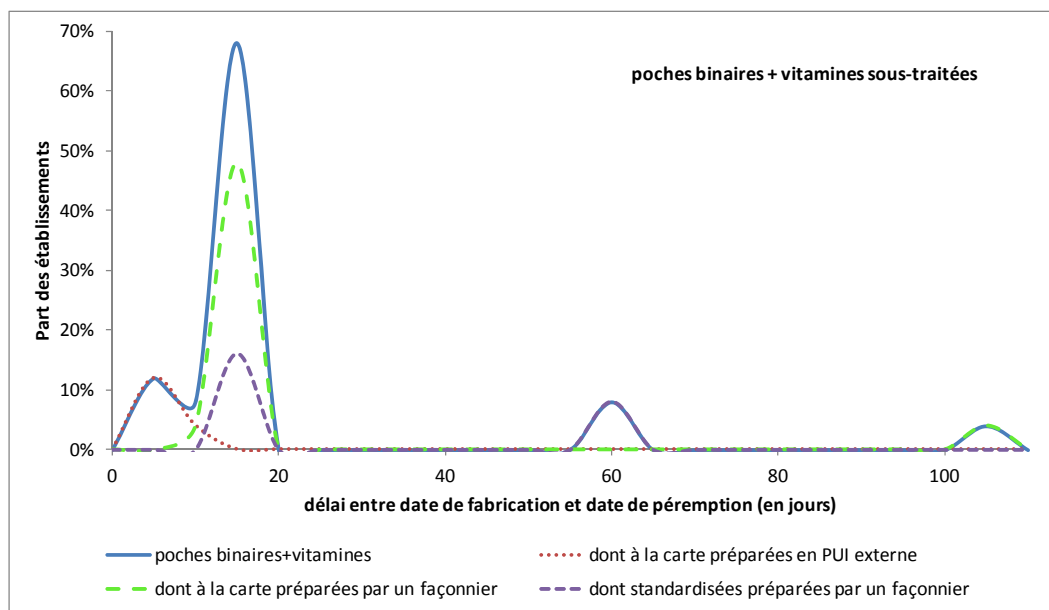


Source : Enquête IGAS 2014

Note de lecture : exemple : 50% des établissements ont un délai de péremption pour les poches binaires sous-traitées de 60 jours.

⁵⁵ Les préparations standardisées par les PUI ne sont pas représentées sur ce graphique compte tenu d'un faible nombre de réponses sur ce point.

Graphique 66 : Répartition des durées de péremption (en jours) pour les poches binaires avec vitamines sous-traitées selon le type de poches et de sous-traitant⁵⁶

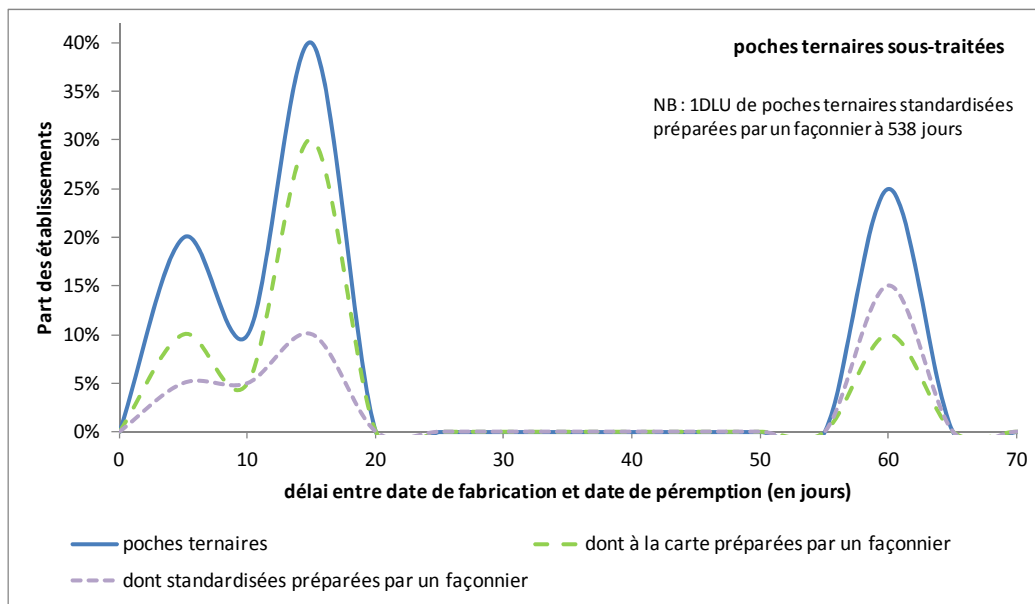


Source : Enquête IGAS 2014

- Si on considère à présent, les durées de péremption apposées sur les poches ternaires avec ou sans vitamines (cf. graphiques ci-dessous), les durées fixées par les façonniers et déclarées par les établissements de santé dans l'enquête montrent :
 - des durées de péremption à 5, 15 ou 60 jours pour les poches ternaires sans vitamines ;
 - des durées de péremption plus réduites à généralement 5 ou 15 jours pour les poches ternaires avec vitamines.
 - Là encore, des durées de péremption aussi importantes pour des poches à la carte.

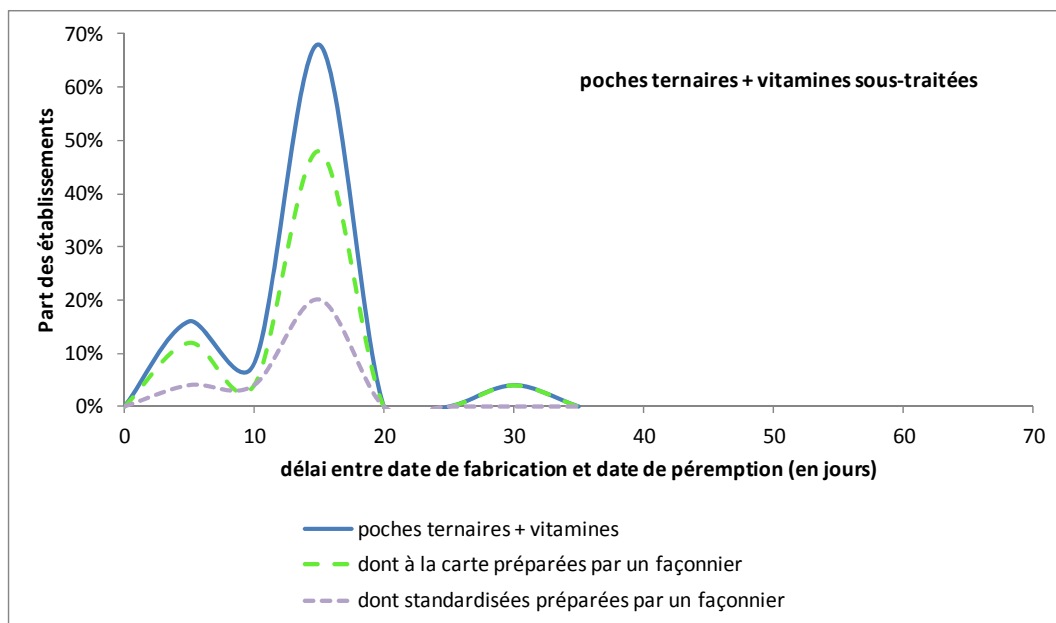
⁵⁶ Les préparations standardisées par les PUI ne sont pas représentées sur ce graphique compte tenu d'un faible nombre de réponses sur ce point. Par ailleurs, une durée de péremption de poches binaires + vitamines à la carte fabriquées par un façonnier a été déclarée à 538 jours et n'apparaît pas sur ce graphique.

Graphique 67 : Répartition des durées de péremption (en jours) pour les poches ternaires sans vitamines sous-traitées selon le type de poches et de sous-traitant⁵⁷



Source : Enquête IGAS 2014

Graphique 68 : Répartition des durées de péremption (en jours) pour les poches ternaires avec vitamines sous-traitées selon le type de poches et de sous-traitant⁵⁸



Source : Enquête IGAS 2014

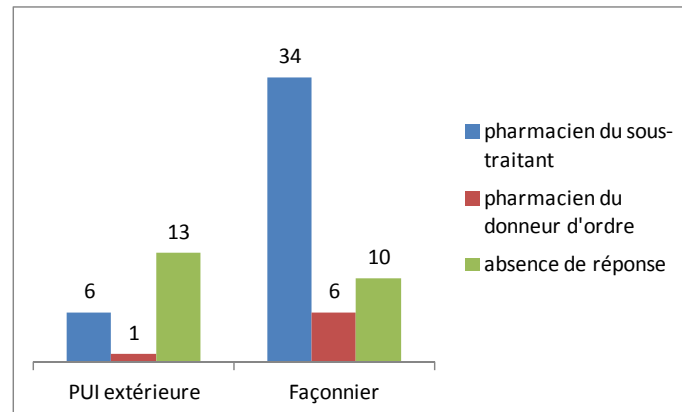
- à la question relative à la libération des poches, les établissements répondant à cet item ont désignés majoritairement le pharmacien du sous-traitant comme responsable de la

⁵⁷ Une durée de péremption de poches ternaires sans vitamines standardisées fixée par un façonnier a été déclarée à 538 jours (environ 18 mois) et n'apparaît pas sur ce graphique.

⁵⁸ Une durée de péremption de poches ternaires avec vitamines à la carte fixée par un façonnier a été déclarée à 260 jours (environ 37 semaines) et n'apparaît pas sur ce graphique.

libération des poches. Cependant, seule la moitié des établissements (29/59) déclarent avoir défini cette responsabilité dans le contrat de sous-traitance.

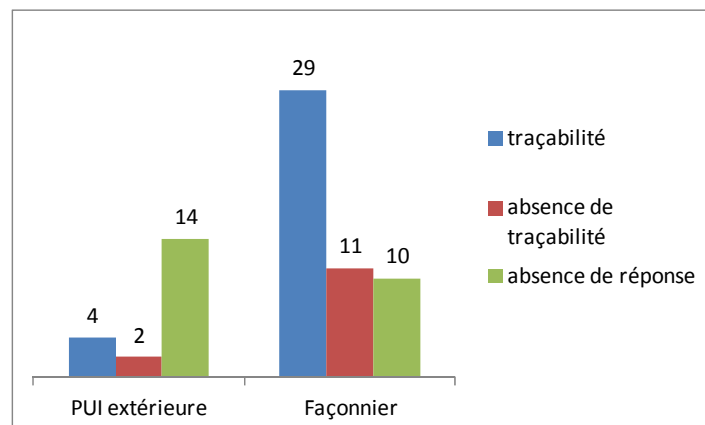
Graphique 69 : Pharmacien responsable de la libération des NP lors d'une sous-traitance (nombre d'établissements)



Source : Enquête IGAS 2014

- la traçabilité de la température de conservation des poches depuis la fin de la fabrication jusqu'à la réception par l'établissement semble plus souvent réalisée lors d'une sous-traitance auprès d'un façonnier que lors d'une sous-traitance entre deux PUI. Seuls 37% des établissements (22/59) déclarent avoir inscrit cette traçabilité dans le contrat de sous-traitance.

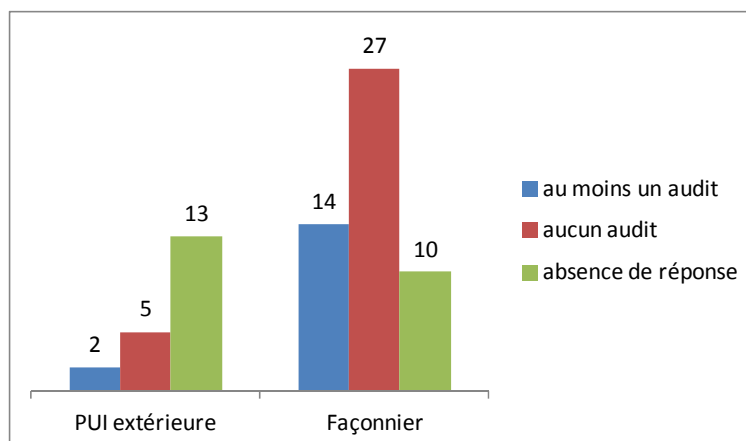
Graphique 70 : Traçabilité de la température de conservation des NP entre la fin de la fabrication et la réception dans l'établissement donneur d'ordre



Source : Enquête IGAS 2014

- en ce qui concerne les audits des sous-traitants, seuls 13 établissements déclarent avoir inscrit cette obligation dans le contrat de sous-traitance. Au cours des cinq dernières années (2009-2013), deux établissements donneurs d'ordre déclarent avoir audité la PUI auprès de laquelle ils sous traitent des NP et quatorze établissements déclarent avoir audité le façonnier auprès duquel ils sous-traitent.

Graphique 71 : Nombre d'établissements donneurs d'ordres ayant audité leur sous-traitant de NP pédiatrique entre 2009 et 2013



Source : Enquête IGAS 2014

- enfin, concernant le prix unitaire par poche, les prix indicatifs suivants peuvent être définis et montrent des écarts relativement importants pour un même type de poches. Les écarts sont sans doute en partie liés aux frais de transports et donc à la distance entre le donneur d'ordre et le sous-traitant.

Tableau 10 : Prix unitaire par poche de NP

		min	médiane	max
NP fabriquées par un façonnier	à la carte	50€	80€	90€
	standardisée	50€	70€	90€
NP fabriquées par des PUI	à la carte ou standardisée	50€	60€	80€

Source : Enquête IGAS 2014

2.3 Le rôle déterminant du pharmacien de l'établissement

Les préparations, qu'elles soient magistrales ou hospitalières, réalisées en interne au sein d'une unité sous la responsabilité pharmaceutique ou réalisées par un sous-traitant relèvent des missions réglementaires de la PUI et de la responsabilité de son pharmacien gérant. L'affaiblissement éventuel de cette responsabilité par les différents acteurs de l'établissement peut affecter la qualité et la sécurité des préparations réalisées.

L'enquête a montré (*cf. supra*) que le temps pharmaceutique dédié à une activité clinique est très réduit au sein d'unités de soins pédiatriques, et plus généralement dans les hôpitaux français. L'implication du pharmacien est probablement encore plus réduite lorsque les préparations sont réalisées dans les unités de soins. Dans ce cas de figure, l'organisation hospitalière devrait permettre au pharmacien d'exercer la responsabilité qui lui incombe.

En effet, que l'établissement ait recours à une sous-traitance ou que la PUI prenne en charge cette activité de préparation, le pharmacien est responsable du bon déroulé des opérations et, *in fine*, de la qualité des poches qu'il sera amené à délivrer.

Quelle que soit la modalité choisie, il doit intervenir à différents niveaux et en premier lieu, en amont, dans la définition des types de préparation réalisables par rapport aux demandes des prescripteurs (faisabilité de la préparation), dans les moyens techniques développés et dans le choix du process.

Plusieurs outils comme l'informatisation et l'automatisation peuvent permettre de sécuriser certaines étapes de la préparation.

Enfin, l'assurance qualité développée autour de l'activité de préparation est primordiale.

2.3.1 Le choix de l'environnement et du process

L'enquête montre qu'en matière d'équipement, les 36 sites de préparation de NP pédiatrique en PUI sont plus souvent équipés de hottes à flux d'air laminaire que d'isolateurs. Certaines PUI travaillent avec une hotte et avec un isolateur (3 unités en CHU/CHR).

Rapportée à la quantité de poches de NP préparées, environ trois quart de la production en NP pédiatrique des PUI est assuré sous hotte à flux d'air laminaire.

Tableau 11 : Equipement des unités de préparation de NP pédiatrique des PUI

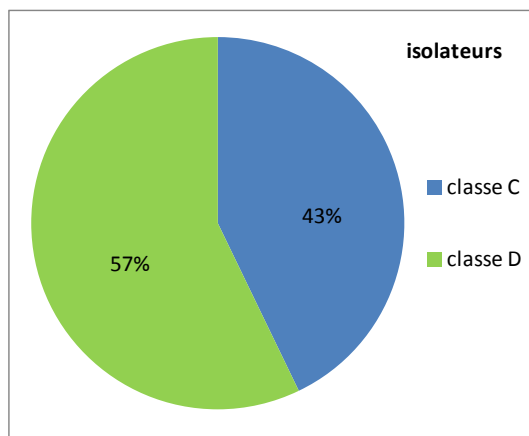
Nombre d'établissements	PUI équipées de hottes	Nombre de hottes	PUI équipées d'isolateurs	Nombre d'isolateurs
CHU/CHR	18 ⁵⁹	24	8 ⁶⁰	12
CH	5	8	6	6
ESPIC	-	-	1	1
Privés à but lucratif	-	-	-	-
TOTAL	23 soit 61%	32	15 soit 39%	19
Part de la production	Environ 74%		Environ 26%	

Source : Enquête IGAS 2014

Dans environ 75% des cas, les équipements sont dédiés à la préparation de NP. Dans les 25% d'unités de préparation restant, les équipements sont donc utilisés à la fois pour la NP et pour d'autres types de préparations.

Si on considère l'environnement dans lesquels ces équipements sont placés, on observe la répartition suivante :

Graphique 72 : Classification des zones à atmosphère contrôlée autour des isolateurs servant à la préparation de NP pédiatrique



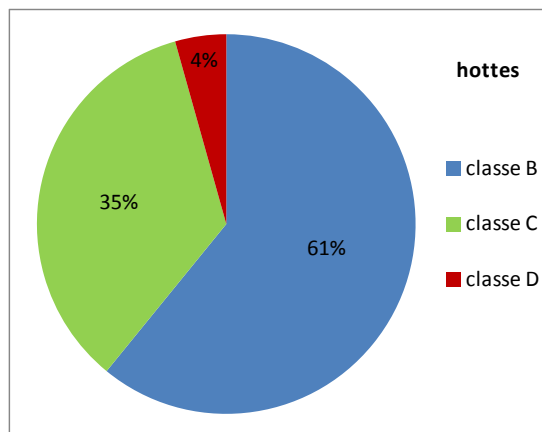
Source : Enquête IGAS 2014

⁵⁹ 3 de ces PUI ont également des isolateurs.

⁶⁰ 3 de ces PUI ont également des hottes.

Les isolateurs sont pour la majorité d'entre eux placés dans un environnement de classe D (comme requis par les BPP) mais une partie importante d'entre eux est placée dans un environnement de classe C. Ceci peut s'expliquer par le fait que certains isolateurs peuvent être placés à proximité de hottes qui requièrent un environnement de classe C.

Graphique 73 : Classification des zones à atmosphère contrôlée autour des hottes servant à la préparation de NP pédiatrique



Source : Enquête IGAS 2014

Pour ce qui concerne les hottes à flux d'air laminaire, une unité a placé sa hotte dans un environnement de classe D ce qui ne correspond pas aux bonnes pratiques de préparation pour des préparations de médicaments stériles. Pour les autres, 61% d'entre elles sont placées dans un environnement de classe B et 35% d'entre elles dans un environnement de classe C.

Cette répartition des environnements dans lesquels les hottes à flux d'air laminaire sont placées reflète l'imprécision des BPP sur ce sujet pour la préparation des médicaments stériles. En effet, les BPP préconisent de baser le choix de l'équipement et de l'environnement sur une évaluation du niveau de risques des préparations. Pour les préparations de NP⁶¹, il s'agit d'évaluer le risque de contamination microbiologique pour la préparation et le patient. L'évaluation du niveau de risques est basée, pour un procédé de préparation aseptique à partir de matières premières et de dispositifs stériles, sur les modalités de préparation en système clos (risque de contamination microbiologique faible) ou en système ouvert sur au moins une étape de la préparation (risque de contamination microbiologique élevé). Si le risque de contamination microbiologique est considéré comme faible, la hotte à flux d'air laminaire utilisée pour la préparation de médicaments stériles pourra être placée dans un environnement de classe C. Si au contraire, le risque de contamination microbiologique est considéré comme élevé, la hotte à flux d'air laminaire utilisée pour la préparation de médicaments stériles devra être placée dans un environnement de classe B⁶².

La problématique posée ici est la variabilité de l'évaluation du niveau de risque d'un établissement à l'autre, indépendamment du process utilisé⁶³. Les BPP donnent une définition large du système clos, tolérant le prélèvement d'une solution dans une ampoule⁶⁴, contrairement à la définition qu'en donne le guide produit par la conférence internationale des inspections pharmaceutiques PIC/S (Cf. encadré ci-dessous).

⁶¹ Préparations de médicaments stériles ne contenant pas de matières dangereuses pour le manipulateur ou l'environnement.

⁶² Les bonnes pratiques de fabrication requièrent un environnement de classe B.

⁶³ Une préparation entièrement manuelle nécessite plus d'opérations de prélèvements et d'ajouts qu'une préparation réalisée par le biais d'un automate de préparation de NP. Toutefois, même avec un automate, des opérations préalables de prélèvements de matières premières conditionnées en ampoules ou en flacons de petits volumes sont

Encadré 1 : Les différentes définitions de la préparation aseptique en système clos

Bonnes Pratiques de Préparation⁶⁵ (chapitre 6.2.2.3.1) : Le système clos est défini comme un « *procédé de répartition aseptique permettant le prélèvement et le transfert d'un produit stérile vers un autre contenant stérile dans lequel les systèmes de fermeture des contenants et le matériel de transfert restent en place pendant toute la durée du processus de transfert, uniquement assuré par une aiguille stérile, une tubulure stérile ou tout autre dispositif de transfert stérile. Le transfert du produit stérile est réalisé de telle manière qu'il ne soit jamais en contact avec l'environnement. Il peut être admis que le prélèvement d'une solution stérile à partir d'une ampoule dans un environnement de classe A peut être considéré comme un transfert en système clos si celui-ci est immédiat. Cependant, l'utilisation de flacons avec un bouchon en élastomère percutable quand ceux-ci existent doit être préférée.* »

PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments⁶⁶ (*closed procedure*): « Procédé par lequel un produit pharmaceutique stérile est préparé en transférant les matières premières stériles dans un récipient hermétique pré-stérilisé, soit directement, soit en utilisant un dispositif de transfert stérile, sans exposer la solution à l'environnement extérieur. »

797 Pharmaceutical compounding – sterile preparations (USPC)⁶⁷ : Le « *closed-system process* » n'est pas défini précisément et semble apprécié avec souplesse. Il est toutefois spécifié que le risque de contamination via les « sites critiques » (« *critical sites* », i.e. col des ampoules, bouchon de flacon, embout et piston de seringue, embout d'aiguille ou d'autre dispositif) augmente avec la surface de ce site, la densité ou la concentration de contaminants, et la durée d'exposition à de l'air d'une qualité inférieure à la classe ISO 5 (classe A).

Le PIC/S *guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments* recommande ainsi que la préparation aseptique de médicaments stériles (avec matières premières et dispositifs stériles) soit réalisée en isolateurs placés en environnement de classe C ou avec des hottes placées en environnement de classe B. Une classe inférieure peut être acceptée si cela est justifié et documenté après analyse de risques basée sur plusieurs critères, non exhaustifs :

- l'utilisation d'un système clos (selon la définition mentionnée dans l'encadré *supra*) ;
- le délai entre la préparation et l'administration ;
- la nature et la composition du produit.

Ce guide introduit donc deux notions qui n'apparaissent pas textuellement dans les BPP dans l'analyse de risques : la durée de conservation de la préparation avant administration ainsi que la nature et la composition du produit.

L'approche de l'évaluation des niveaux de risques de contamination microbiologique dans le guide USPC prend également en compte ce même type de critères sur la nature et la composition de la préparation (*Cf.* annexe 2) :

- le nombre de produits stériles entrant dans la composition de la préparation ;
- le nombre d'interventions sur le contenant.

nécessaires. De fait, la préparation « automatisée » est davantage en système clos qu'une préparation « manuelle » sans pour autant l'être à 100%.

⁶⁴ Une ampoule ouverte expose son contenu à l'environnement extérieur, ce qui peut être considéré comme une manipulation en système ouvert.

⁶⁵ Afssaps – 3 décembre 2007

⁶⁶ Pharmaceutical inspection convention pharmaceutical inspection co-operation scheme – PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-4 – 2014

⁶⁷ *The United States pharmacopeial convention (USPC) - 2008*

Selon l'approche américaine, une préparation de faible niveau de risque de contamination ne mobilise pas plus de trois composants, solvant inclus, et n'entraîne pas plus de deux entrées dans le contenant ; de fait, les préparations aseptiques de NP, utilisant plus de trois matières premières stériles, sont considérées comme des préparations complexes de niveau de risque de contamination modéré (entre faible et élevé).

Les deux approches introduisent la prise en compte d'un facteur relatif à la durée de conservation de la préparation avant administration (délai entre la préparation et l'administration) dans l'appréciation du niveau de risques de contamination microbiologique de la préparation (et donc des exigences environnementales à appliquer).

Dès lors, des critères plus précis devant obligatoirement être pris en considérations dans l'analyse du niveau de risque microbiologique des préparations devraient être définis dans les BPP pour harmoniser cette analyse au sein des sites de préparation.

Par ailleurs, au-delà du choix des équipements et de l'environnement requis pour la préparation, le pharmacien doit décider du process à mettre en œuvre pour répondre à la demande de préparation.

Dans son enquête, la mission n'a pas interrogé les établissements de santé sur le détail du procédé utilisé pour la préparation des poches de nutrition parentérale, partant du postulat que cette préparation faisait généralement appel à un mode de répartition aseptique, à partir de spécialités pharmaceutiques stériles. C'est le mode de fabrication que la mission a en effet rencontré au cours des visites qu'elle a menées en France ainsi que celui des deux façonniers qui exerçaient cette activité en 2013. Par ailleurs, le recours à des spécialités pharmaceutiques injectables stériles est recommandé par les BPP pour les préparations injectables comme les nutriments parentéraux⁶⁸.

Néanmoins, une ARS a informé la mission de l'existence d'autres modes de préparation dans un établissement de sa région. Ces procédés de préparation de mélanges en grandes quantités dans des cuves, font appel, soit à des matières premières et des matériels non stériles soit à une manipulation des produits mélangés en système ouvert, avec mise en œuvre d'une étape de filtration stérilisante du mélange dans les contenants. L'ARS souligne certaines difficultés liées à ces types de productions :

- ce type de procédé de préparation, impliquant des matières premières non stériles et/ou avec des manipulations en système totalement ouvert, pose la question du choix et de la validation du process alors que l'alternative consistant en une préparation aseptique en systèmes clos à partir de spécialités pharmaceutiques stériles existe. Cette question est encore plus prégnante pour l'une des préparations effectuées par cette PUI, dont la formule serait, selon les écrits de l'ARS⁶⁹, « *quasi similaire* » à des spécialités pharmaceutiques avec AMM. Le choix de recourir à ce type de solutions pourrait faire appel à la volonté de maîtriser en interne un process, un coût de revient et de développer la recherche ou l'innovation pharmaceutique universitaires. Toutefois, ces critères de choix ne paraissent pas suffisants à la mission pour recourir à une production interne si le besoin peut être satisfait par une spécialité pharmaceutique avec AMM ou si un process en système clos à partir de matières premières stériles peut être mis en œuvre ;
- les PUI ont un régime d'autorisation basé sur une autorisation initiale (pour les PM) ou sur une autorisation optionnelle (pour les PH) à durée illimitée, sans procédures de renouvellement. En dehors des inspections, ce type de production, non soumise à une autorisation préalable, peut se développer ;
- enfin, la réglementation applicable à ces productions n'apparaît pas adaptée : dans le cas décrit par cette ARS, les NP sont fabriquées en séries de tailles plus ou moins importantes

⁶⁸ BPP chapitre 1.2.1.

⁶⁹ Note ARS adressée à la mission IGAS en date du 8 avril 2014.

mais toujours inférieures à 300 unités galéniques par lot de sorte que la PUI concernée est soumise aux BPP et non aux BPF. Pourtant, le process plus « industriel », par mélange en cuve réparti dans des contenants, conduisant à des productions conséquentes, devrait alors relever des BPF.

Avec cet exemple, on comprend que la volonté du législateur d'éviter la réalisation dans les établissements de santé de préparations à grande échelle, qui échapperaient au régime des autorisations de mise sur le marché et aux études cliniques afférentes, en fixant un seuil quantitatif de 300 unités galéniques par lot, est contournable. Ce critère, déterminant la réglementation applicable aux PUI (BPP ou BPF), devrait être revu, notamment en tenant compte d'autres critères comme la quantité annuelle de préparation réalisée, le process utilisé (matières premières mobilisées stériles ou non, qualité de l'environnement, survenue d'une rupture de stérilité au cours du process), l'évaluation précise du niveau de risques, la complexité de la préparation (nombre de composants notamment), la durée de conservation envisagée, la durée d'administration de la préparation, la population cible et l'indication.

Recommandation n°19 : Réviser la réglementation et les bonnes pratiques opposables relatives aux préparations injectables, notamment pour :

- **déterminer plus finement les critères permettant d'apprécier le niveau de risque microbiologique des préparations de NP, notamment au regard des différentes modalités de préparation existantes ;**
- **déterminer en conséquence plus finement les critères conduisant à l'application des BPF aux PUI ; cela pourrait inclure une révision du régime d'autorisation des PUI concernant les préparations.**

Sans aller jusqu'à l'utilisation de matières premières non stériles, la mission a rencontré un autre mode de préparation aseptique de NP utilisant des préparations hospitalières préparées en conditions aseptiques comme matières premières pour la réalisation de NP personnalisées. L'un des procédés observés consiste à préparer à l'avance un mélange de formulation standardisée (préparation hospitalière réalisée en PUI ou chez un façonnier), puis à utiliser ce mélange comme matière première pour la préparation aseptique d'une nutrition parentérale plus ou moins personnalisée (préparation magistrale à la carte). La formule standard développée dans ce cas de figure n'est donc destinée à être administrée directement à l'enfant. Les risques microbiologiques relatifs à la réalisation d'une NP sont, dans ce cas de figure, cumulés par une deuxième manipulation de la préparation hospitalière.

Dans le cadre de la sous-traitance, les données en possession de la mission montrent que 120 formules différentes de NP standardisées pédiatriques sont fabriquées pour 24 établissements donneurs d'ordre (soit en moyenne 5 formules différentes par établissement). L'analyse de ces différentes formules standards montre à la fois une certaine convergence vers les formules de solutions pédiatriques avec AMM comme le Pediaven® et en même temps de gros écarts pour certaines d'entre elles. Cela reflète la diversité des indications dans lesquelles des formules standards définies sont utilisées : certaines d'entre elles sont destinées à être administrées, telles quelles, directement chez l'enfant dans des situations bien précises tandis que d'autres servent de matières premières à la réalisation de préparations individualisées.

Recommandation n°20 : Définir dans les BPP, la place et les conditions dans lesquelles des préparations hospitalières préparées en conditions aseptiques peuvent être utilisées comme matières premières à la réalisation de préparations.

Toujours sur le plan technique, la mission a été confrontée à plusieurs approches concernant l'utilisation de filtres à 0,22 µm au cours du procédé de préparation en conditions aseptiques. Certaines équipes pharmaceutiques, en préparation manuelle, effectuent une filtration des matières premières, notamment celles prélevées dans des ampoules ou petits flacons ou celles prélevées dans des seringues pour plus de précision (petits volumes). Ce procédé permet essentiellement, selon elles, de se prémunir de la présence éventuelle de particules. Il permet aussi, dans une certaine mesure, de pallier l'absence de continuité absolue du système clos au cours du process lors de ces prélèvements⁷⁰. D'autres équipes estiment cette pratique inutile. L'ANSM considère qu'elle implique des manipulations supplémentaires et expose la préparation à un risque plus important⁷¹.

De même, l'utilisation du site d'injection des poches vides utilisées pour la préparation des NP fait débat, certaines équipes utilisant ce site pour le prélèvement des poches en vue d'analyses, d'autres équipes utilisant un système Vacutainer® relié à la tubulure de remplissage pour éviter toute effraction de la poche.

Si le choix des équipements, de l'environnement, du procédé de préparation, des techniques et gestuelles utilisées sont des éléments intimement liés entre eux et à l'histoire locale, aux types et à la quantité de poches produites, la mission considère opportun qu'un travail soit initié en vue de réviser les bonnes pratiques opposables pour les préparations injectables et de parvenir à un consensus professionnel sur certaines questions techniques comme celles-ci.

Recommandation n°21 : Parvenir à un consensus professionnel sur certaines pratiques en matière de préparation injectable, notamment comme l'utilisation de filtres à 0,22 µm au cours du procédé de préparation en conditions aseptiques ou du site d'injection des poches pour les prélèvements.

2.3.2 L'analyse pharmaceutique et les outils de sécurisation

2.3.2.1 Analyse de la prescription et de la faisabilité de la préparation

Lorsque le pharmacien reçoit une prescription de préparation, il doit, dans un premier temps, analyser la prescription et la faisabilité de la préparation.

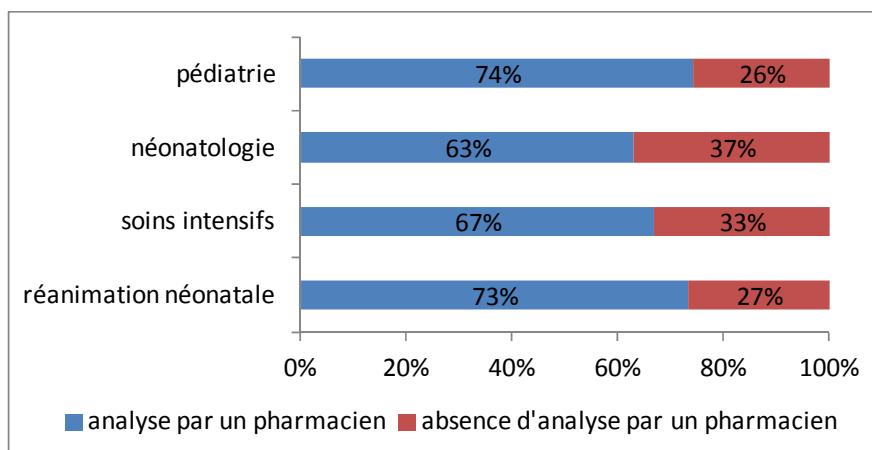
Cette démarche devrait être réalisée pour chaque prescription de NP à la carte. Pour les NP standardisées, la formulation est réfléchie et définie en amont entre les prescripteurs et les pharmaciens.

L'enquête montre que les prescriptions de NP ne sont cependant pas toutes analysées par un pharmacien.

⁷⁰ C'est ce que préconisaient les pharmaciens de la SFNEP dans leurs recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale en 2005 en cas de manipulation en système ouvert. *Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale, nutrition clinique et métabolisme*, 19 (2005) 30-55.

⁷¹ Réponse ANSM au paragraphe 701 du rapport IGAS sur « Le contrôle du circuit de gestion des poches de nutrition parentérale pédiatrique au CH de Chambéry ». L'utilisation d'un filtre à 0,22µm peut, d'après l'ANSM, générer un risque de contamination en raison des connexions/déconnexions des filtres et un risque de perte de produit (notamment par adsorption sur les filtres).

Graphique 74 : Répartition des unités de soins répondant à l'enquête, en pourcentage, sur l'analyse des prescriptions de NP par un pharmacien



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Le pharmacien a le pouvoir de décision sur l'exécution de la préparation quelle qu'elle soit en fonction de critères de faisabilité définis⁷². L'évaluation de la faisabilité doit mettre en évidence les points justifiant la décision de faire ou de ne pas faire la préparation.

Parmi les critères de faisabilité figurent l'évaluation du risque sanitaire vis-à-vis du patient, l'évaluation de la galénique et des éléments de réalisation technique (formulation, personnel, matériels, locaux), ainsi que les aspects réglementaires comme la disponibilité d'une spécialité pharmaceutique susceptible de répondre au besoin du patient.

L'analyse de la formulation prescrite amène le pharmacien à effectuer deux types d'analyses :

- une analyse clinique de la prescription en vérifiant les posologies prescrites des différents éléments en vue de détecter d'éventuelles anomalies en regard des recommandations en la matière et de la prescription de la veille ;
- une analyse complexe de sécurité et de cohérence de la formulation en évaluant la compatibilité des différents éléments les uns par rapport aux autres, comme par exemple, la réponse à des questions du type :
 - la prescription conduira-t-elle à des concentrations de certains éléments risquant d'engendrer des précipités (comme le risque de précipité phosphocalcique par exemple) ou des réactions de dégradation ?
 - la prescription conduira-t-elle à une osmolarité compatible avec la voie veineuse en place chez le patient ?
 - les quantités d'éléments prescrits sont-elles compatibles avec le volume prescrit, qui peut dans certaines situations être réduit du fait d'une restriction hydrique du patient ?

Le cas échéant, le pharmacien peut être amené à proposer au prescripteur des modifications pour une optimisation de la formule. Toute modification doit être notifiée dans le dossier du patient de façon à permettre à tous les soignants intervenant auprès de l'enfant d'en être informés.

⁷² BPP – Afssaps 03/2007 – chapitre 3.1.2.1

L'ASPEN⁷³ ainsi que les pharmaciens de la SFNEP⁷⁴ insistent sur la nécessité, pour le pharmacien qui vérifie ce type d'ordonnance, d'être formé à la spécificité des NP et aux questions de stabilité et de compatibilité physico-chimique des NP ainsi qu'aux interactions avec les médicaments.

Recommandation n°22 : Faire réaliser une analyse pharmaceutique de toutes les prescriptions de nutrition parentérale par un pharmacien formé et entraîné à ce type d'analyse.

La mission avait également souhaité savoir si les PUI ajoutaient d'autres éléments dans les nutriments parentéraux à la carte, en dehors des éléments nutritifs constituant la base des nutriments parentéraux (glucides, protéides, lipides, sels) :

- l'enquête montre que les vitamines et oligoéléments, considérés comme des éléments de base du mélange nutritif, sont des éléments intégrés dans les NP à la carte par la plupart des unités de préparation de NP ;
- en revanche, l'ajout d'autres éléments non nutritifs au sein de la NP à la carte apparaît moins consensuel au sein des unités de préparation : l'ajout d'antiacides est réalisé par 2/5^{ème} des unités de préparation, la vancomycine par 1/4 des unités, l'héparine par 1/5^{ème} des unités tandis que l'adjonction d'EPO est très rarement pratiquée. Neuf unités de préparation ont déclaré procéder à l'adjonction d'autres éléments sans toutefois préciser lesquels.

Les incompatibilités entre médicaments et nutriments sont de deux ordres, physiques ou chimiques. Les incompatibilités physiques sont caractérisées par l'apparition d'un trouble ou précipité (lors d'un mélange mais aussi par simple contact avec la NP de médicaments administrés en Y), un changement de couleur, la formation d'un gaz (contact entre la NP et certains excipients de médicaments comme les bicarbonates) ou, pour les mélanges ternaires, à une dénaturation de l'émulsion lipidique⁷⁵. Enfin, les incompatibilités chimiques peuvent entraîner la dégradation du principe actif médicamenteux (et donc un sous traitement du patient) voire l'apparition de produits de dégradation toxiques. Des conséquences associées sont rapportées comme des dommages aux tissus hépatiques et pulmonaires (gros globules liés à une déstabilisation de l'émulsion lipidique) et des embolies pulmonaires fatales (précipités)⁷⁶. Des décès d'enfants associés à la présence de précipités de ceftriaxone dans les parenchymes rénaux et pulmonaires ont également été relevés et reliés à l'administration concomitante, mais pas forcément par la même voie, de ceftriaxone et de NP⁷⁷.

⁷³ American Society for parenteral and enteral nutrition « A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations », *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 26 novembre 2013

⁷⁴ *Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. Nutrition clinique et métabolisme*, 19 (2005) 30-55.

⁷⁵ La détection d'une incompatibilité est très difficile dans un mélange ternaire opaque en raison de l'émulsion lipidique qu'il contient. La stabilité physique de l'émulsion lipidique peut être perturbée par le PH de la solution médicamenteuse administrée concomitamment (si PH <6 ou PH > 9) et par la présence d'électrolytes (notamment les cations di et tri-valents).

⁷⁶ Hill SE, Heldman LS, Goo ED, et al. *Fatal microvascular pulmonary emboli from precipitation of a total nutrient admixture solution. J Parenter Enteral Nutr.* 1996 ; 20: 81-7;

⁷⁷ Accidents mortels sous ceftriaxone (Rocephine® IV). *Rev. Prescr.* 1997;175:506-7.

C'est la raison pour laquelle le club des pharmaciens de la SFNEP déconseille de mélanger des médicaments directement dans la NP même en présence de données de stabilité⁷⁸. Lorsqu'aucune alternative n'est envisageable (autre voie, interruption de la NP avec rinçage de la voie, administration du médicament et rinçage de la voie avant de rebrancher la NP), des données de stabilité doivent être recherchées dans la littérature. La pratique de mettre l'insuline et l'héparine dans la NP est parfois documentée par le fabricant mais reste une pratique à risque et la connaissance de la compatibilité du mélange NP-héparine ou NP-insuline avec d'autres médicaments passés en Y est plus compliquée. Si aucune donnée de stabilité n'est documentée, une évaluation du risque doit être faite en prenant en compte certaines données galéniques du médicament à administrer (notamment son PH, la présence d'adjuvants au médicament).

De même, pour l'ASPEN citée supra, l'adjonction de médicaments non nutritifs dans la prescription de NP devrait être évitée. Si aucune alternative n'existe, elle ne devrait se faire que sur la base de données de compatibilité et de stabilité, ce qui est difficile dans le cas des nutriments parentéraux à la carte. L'ASPEN considère que les ordonnances de NP devraient être effectuées selon un modèle ne comportant pas la possibilité d'y prescrire des médicaments.

Recommandation n°23 : Proscrire l'adjonction de médicaments non nutritifs dans la poche de NP en phase de préparation.

2.3.2.2 Outils d'aide et de sécurisation

Dans son exercice, le pharmacien dispose de plusieurs outils d'aide et de sécurisation dans le cadre des prescriptions de NP. Au premier plan figure l'informatisation de la prescription.

Dans un premier temps et tel que préconisé par le consensus sur la sécurité des nutriments parentéraux de l'ASPEN,⁷⁹ la prescription devrait être réalisée selon un modèle défini :

- présentant les éléments à prescrire toujours dans le même ordre, sans laisser la possibilité de prescription de médicaments non nutritifs ;
- fixant les unités de mesure pour chaque élément prescrit : sur ce point, la prescription en millimol et milligramme est à privilégier, les volumes étant à proscrire ;
- prévoyant la prescription du volume total souhaité pour la NP, du débit de perfusion et de la pose ou non d'un filtre lors de l'administration.

Ceci doit permettre au pharmacien de vérifier que rien n'a été omis involontairement dans la prescription et de faciliter la lecture et l'analyse. Ceci suppose par conséquent que le pharmacien travaille collégalement avec les différentes unités de soins prescriptrices de NP pour harmoniser les pratiques et définir le modèle de prescription.

Pour réaliser l'analyse de la prescription et de la faisabilité de la préparation, plusieurs cas de figure peuvent exister :

- dans le cas le plus courant, la prescription médicale est rédigée en milligramme ou millimol par kilogramme de poids et le pharmacien doit transformer la prescription en volume de matières premières à mélanger ;
- la prescription médicale est déjà rédigée en volume (millilitre) d'éléments à apporter dans la NP ; ceci ne correspond cependant pas aux recommandations de l'ASPEN citées supra.

Dans un système idéal :

⁷⁸ Nutrition clinique et métabolisme 27 (2013) 263–268. Nutrition parentérale et médicaments : modalités d'une administration concomitante Lucie Bouchoud, Marie-Laure Duchêne, Odile Corriol, Sébastien Neuville.

⁷⁹ « A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations », *Journal of parenteral and enteral nutrition*, 26 november 2013.

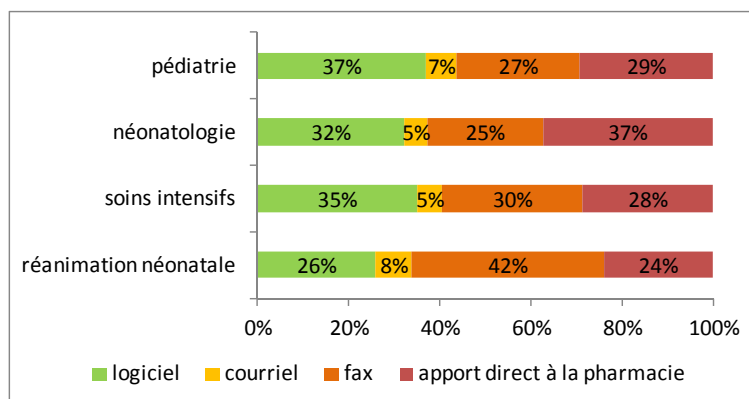
- la prescription est informatisée sur un système intégré permettant au pharmacien une lecture et une analyse (avec des alertes relatives aux doses et des aides concernant l'osmolalité et les risques de précipitation phospho-calcique par exemple) et permettant au médecin de rédiger sa prescription, d'être alerté en cas de dépassement de doses définies dans un référentiel et de modifier sa prescription si des problématiques sont relevées par le pharmacien ;
- la modification de la prescription est bloquée à partir du moment où le pharmacien l'a validée et a lancé la préparation ;
- le système permet l'édition d'une fiche de fabrication (mentionnant les volumes de matières premières à mélanger) et, le cas échéant, transfère directement l'ordre de fabrication à l'automate de préparation ; toute retranscription de la prescription est évitée ; aucun calcul manuel de volume ou de conversion d'unités de mesure n'est requis ;
- le modèle de prescription présente les éléments à prescrire dans le même ordre que celui de la préparation ; le système génère automatiquement des étiquettes à apposer sur les préparations, reprenant les éléments prescrits dans le même ordre que la prescription pour faciliter la vérification par la pharmacie lors des contrôles de libération du produit puis par les soignants lors de l'étape d'administration ;
- des alarmes permettent d'alerter prescripteur et pharmacien sur les dépassements de doses usuelles des différents éléments, sur des concentrations susceptibles d'entraîner des précipités, *etc* ;
- le système intégré permet au personnel soignant chargé de l'administration de vérifier aisément l'étiquette de la NP à administrer avec la prescription et d'en tracer l'administration.

Dans les faits, de nombreuses configurations, insatisfaisantes, peuvent exister, impliquant par exemple une retranscription de la prescription, par la pharmacie ou le façonnier, dans le système automatisé (logiciel ou fichier excel ou application locale) qui permet d'éditer une fiche de fabrication et/ou, le cas échéant, de transférer les données à l'automate de préparation. Une retranscription de la prescription par le prescripteur peut également arriver, la prescription restant dans l'unité de soins et la retranscription étant transmise à la pharmacie. Le cas d'une prescription informatisée parvenant à la pharmacie mais devant être retranscrite pour être « lisible » par l'automate de préparation, peut également être rencontré.

Ainsi, dans l'enquête, la mission observe que si l'informatisation de la prescription⁸⁰ est relativement élevée (53% en pédiatrie à 78% en réanimation néonatale), les systèmes « informatisés » développés ne sont souvent pas suffisamment intégrés pour permettre une transmission informatisée de la prescription au pharmacien, comme le montre le graphique ci-dessous :

⁸⁰ Cf. supra.

Graphique 75 : Répartition des modalités de transmission de la prescription de NP à la pharmacie selon les activités cliniques



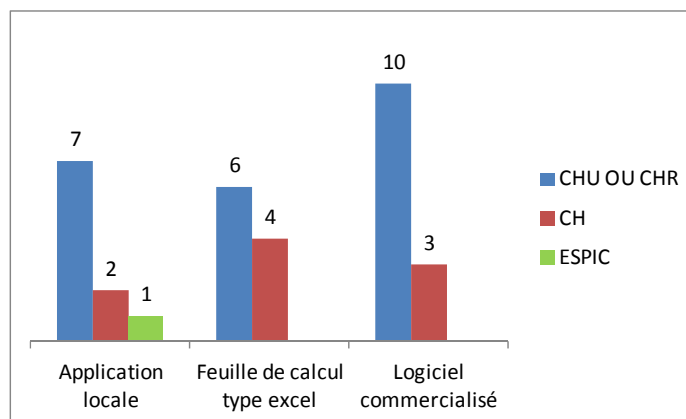
Source : Enquête IGAS 2014

Lorsque la transmission de la prescription à la pharmacie est réalisée de manière informatisée, elle l'est à près de 90% grâce à un logiciel commercialisé. Mais de fait, la transmission « artisanale » de la prescription par apport direct à la pharmacie, par courriel ou télécopie est la plus courante. Ce défaut de système intégré explique sans doute que les pharmaciens n'ont pas accès à l'ensemble des prescriptions (et n'en font pas l'analyse), notamment lorsque l'organisation locale ne requiert pas leur expertise (préparation des NP dans les unités de soins par exemple).

Par conséquent, une retranscription des données de prescription est très souvent nécessaire. La mission n'a pas analysé cette étape en cas de sous-traitance. En revanche, cela se confirme en cas de préparation par la PUI : en effet, sur les 36 unités de préparations de NP observées dans l'enquête, 10 d'entre elles reçoivent des prescriptions de NP manuscrites. Parmi celles qui reçoivent des prescriptions informatisées, l'édition d'une fiche de fabrication à partir du logiciel de prescription n'est possible que pour la moitié d'entre elles (13). Dès lors 23 unités de fabrication sur les 36 de l'enquête (soit 64%) déclarent devoir procéder à une retranscription de la prescription en vue de la préparation.

Là encore, l'outil utilisé pour transformer la prescription médicale en fiche de fabrication est plus souvent un outil développé localement (fichier excel ou application locale) qu'un logiciel industriel validé et certifié comme le montre le graphique ci-dessous.

Graphique 76 : Outil utilisé par les PUI pour éditer une fiche de fabrication à partir de la prescription



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

Sur les 23 unités de préparation en PUI concernées par une retranscription de la prescription, 18 d'entre elles (près de 80%⁸¹) procèdent à un double contrôle de la saisie ce qui permet de minimiser le risque inhérent à cette opération. Cependant, la re-saisie et le contrôle sont doublement chronophages comparés à un processus entièrement informatisé. Le double contrôle, pour être efficace, doit être réalisé par une personne différente de celle qui a procédé à la saisie des données, dans un temps différent, et doit faire l'objet d'une traçabilité.

Enfin, l'enquête montre que 23 unités de préparation en PUI (soit 64%) (dont 87% de CHU/CHR et 13% de CH) disposent d'automates de préparation (29 automates recensés dans l'enquête). Cependant, l'interfaçage de l'automate avec la prescription, évitant le recopiage de la prescription, n'est présent que dans 9 unités (toutes au sein de CHU/CHR) soit dans moins de 40% des cas.

Les automates de préparation permettent de réduire les erreurs humaines lors de la préparation « à la chaîne » de mélanges complexes comme les NP. Leur précision apporte une plus-value d'autant plus importante en néonatalogie compte tenu des petits volumes de NP prescrits. Ils présentent de surcroît des avantages en termes d'ergonomie et réduisent la fatigabilité des opérateurs. Le coût unitaire d'un automate est compris entre 30 000 € et 50 000 €

Recommandation n°24 : Mettre en place un automate de préparation de NP pour les unités de préparation qui n'en sont pas pourvues.

Recommandation n°25 : Mettre en place un système informatique intégré sur l'ensemble des étapes de la chaîne allant de la prescription médicale jusqu'à l'administration des NP, en passant par la préparation et le cas échéant par l'automate de préparation, permettant de sécuriser l'ensemble de la chaîne sans retranscription de données.

Recommandation n°26 : Dans l'attente de cette informatisation, sécuriser le processus de préparation des NP sous la responsabilité du pharmacien, notamment par la modélisation de la prescription, la transmission des prescriptions au pharmacien pour en permettre l'analyse et les doubles contrôles, avec traçabilité, des opérations à risque.

2.3.3 Les contrôles de l'environnement et du produit fini

Dans le cadre de l'activité de préparation, le pharmacien doit garantir l'assurance de la qualité des préparations qu'il effectue. Pour ce faire, il détermine notamment un certain nombre de contrôles entrant à la fois dans le cadre de la surveillance microbiologique et particulière de l'air et des surfaces et dans le cadre des contrôles qualité du produit fini. L'ensemble des résultats de ces contrôles sont nécessaires pour décider de la libération du lot du produit préparé, préalable à sa dispensation ou sa délivrance.

Pour ce qui concerne le temps dédié aux opérations de contrôle, les analyses des données de l'enquête montrent une dispersion encore plus importante des temps pharmaceutiques et non pharmaceutiques dédiés à cette activité, sans corrélation claire ni avec le volume ni avec la réalisation, ou pas, de contrôles directement à la PUI (osmomètre ou appareil de dosage physico-chimique présents à la PUI).

⁸¹ Pour les 20% restants, on dénombre un établissement ne procédant pas à ce contrôle, une absence de réponse et trois réponses incohérentes.

2.3.3.1 Les contrôles environnementaux

Le pharmacien, lorsqu'il est chargé de réaliser des préparations, met en œuvre un certain nombre de contrôles environnementaux permettant de surveiller la qualité microbiologique et particulière de l'air et des surfaces.

Les BPP fixent les cibles à atteindre au niveau de la qualité particulière de l'air et des résultats microbiologiques selon la classe de zone à atmosphère contrôlée considérée (BPP, chapitre 6.4.1). Ainsi, à titre d'exemple, l'air dans une zone en classe A au repos ne doit pas contenir plus de 3520 particules de taille égale ou supérieure à 0,5 µm et pas plus de 20 particules de taille égale ou supérieure à 5 µm. De même, les limites de contamination microbiologique lors de contrôles en classe A (prélèvement d'air, gélose d'exposition, gélose contact ou empreintes de gants) doivent être inférieure strictement à 1 unité formant colonie.

Cependant, les BPP ne prévoient pas de recommandation en termes de fréquence des contrôles à réaliser. Les pharmaciens de la SFNEP avaient émis des recommandations en 2005⁸² donnant certaines cibles sur les qualifications et maintenances des ZAC mais pas concernant les contrôles environnementaux.

La conférence internationale des inspections pharmaceutiques a élaboré un guide de bonnes pratiques pour la préparation des médicaments dans les établissements ou structures de santé. Ce guide donne notamment des recommandations en matière de surveillance environnementale des salles de préparations de médicaments stériles⁸³.

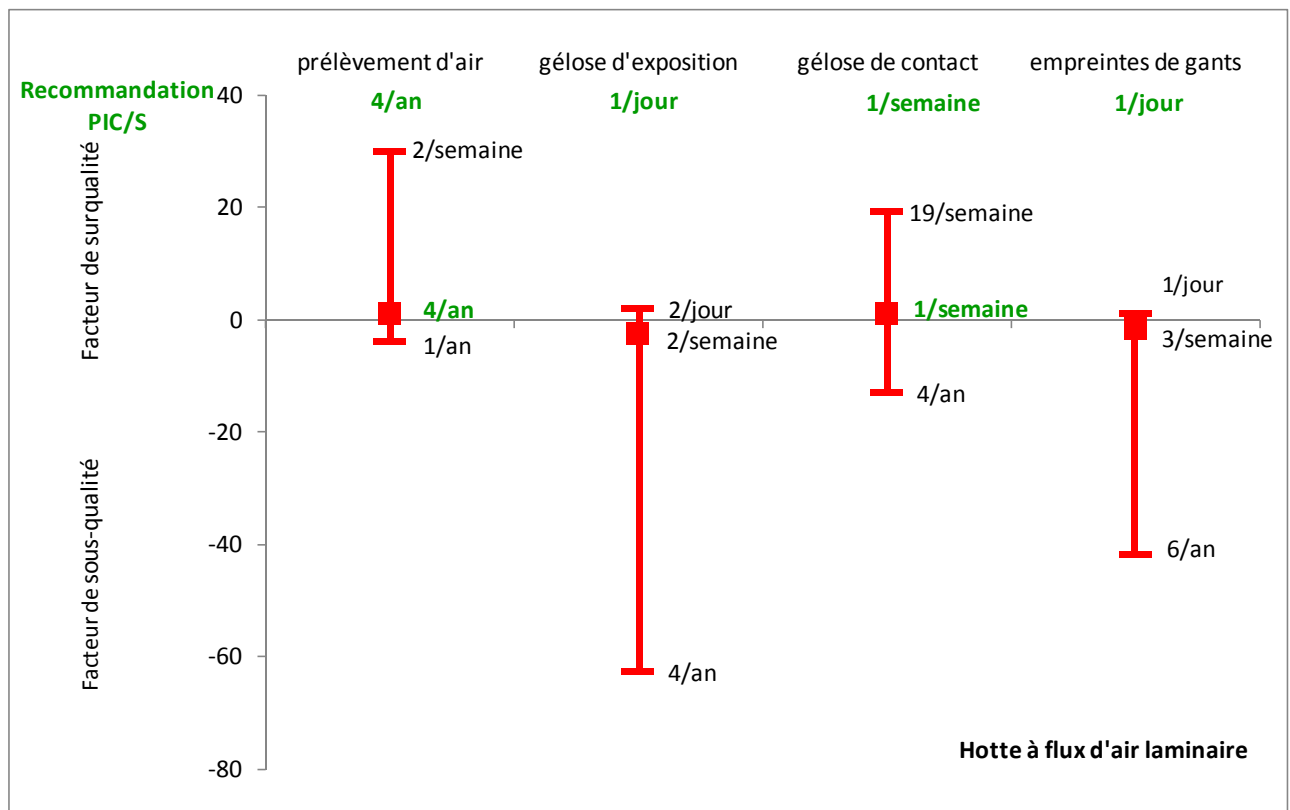
La mission, dans son enquête, a demandé les fréquences de contrôles microbiologiques des hottes à flux d'air laminaire et des isolateurs. Elle a analysé ces réponses en regard des éléments de recommandation du PIC/S. Les résultats sont présentés dans les graphiques suivants qui montrent, pour chaque type de contrôle, la position de la médiane de fréquence de contrôle observée et les fréquences de contrôle maximale et minimale par rapport aux recommandations PIC/S (qui figurent en vert).

On observe que les fréquences de contrôle sont variables au sein des établissements selon la nature du contrôle.

⁸² *Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. Nutrition clinique et métabolisme, 19 (2005) 30-55.*

⁸³ Cf. annexe 3.

Graphique 77 : Fréquence des contrôles environnementaux par rapport aux recommandations PIC/S pour les hottes à flux d'air laminaire

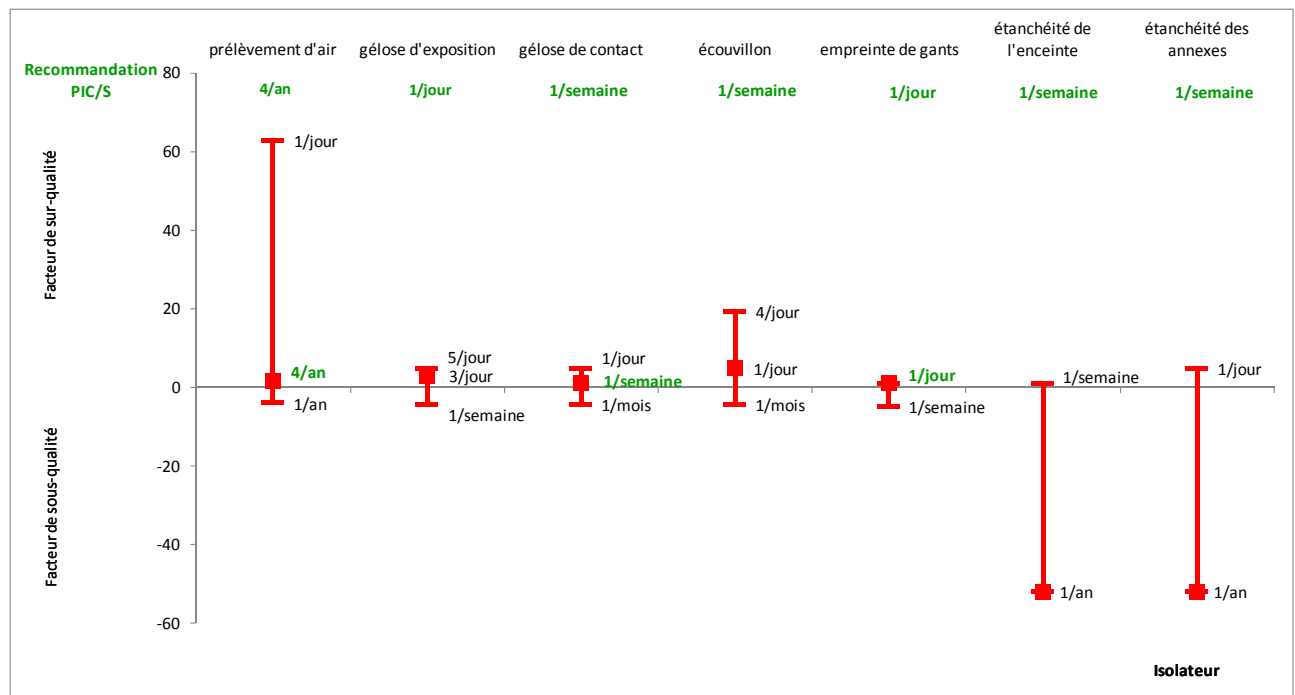


Source : Enquête IGAS 2014

Note de lecture : exemple : s'agissant des prélèvements d'air, le PIC/S recommande un contrôle des hottes à flux d'air laminaire à une fréquence trimestrielle ; pour les établissements pratiquant ce contrôle, sa fréquence varie, selon les établissements entre 1/an (soit 4 fois moins souvent que recommandé par le PIC/S) et 2/semaine (soit environ 25 fois trop souvent par rapport au PIC/S), avec une médiane à 4/an.

Concernant les hottes à flux d'air laminaire, la médiane des fréquences de contrôles observées correspond à la fréquence recommandée dans le PIC/S pour les prélèvements d'air et les prélèvements de surface par gélose contact. En revanche, les établissements réalisent moins souvent que recommandé dans le guide PIC/S les analyses d'air par gélose d'exposition et les analyses d'empreintes de gants.

Graphique 78 : Fréquence des contrôles environnementaux par rapport aux recommandations PICS pour les isolateurs



Source : Enquête IGAS 2014

Note de lecture : exemple : s'agissant des prélèvements d'air, le PIC/S recommande un contrôle des isolateurs à une fréquence trimestrielle ; pour les établissements pratiquant ce contrôle, sa fréquence varie, selon les établissements, entre 1/an (soit 4 fois moins souvent que recommandé par le PIC/S) et 1/jour (soit environ 60 fois plus souvent que recommandé par le PIC/S), avec une médiane à 4/an.

Concernant les isolateurs, la médiane des fréquences de contrôles observées correspond à la fréquence recommandée dans le PICS pour les prélèvements d'air et les prélèvements de surface par gélose contact (comme pour les hottes) mais également en ce qui concerne les analyses d'empreintes de gants. Les établissements réalisent plus souvent que recommandé dans le guide PICS les analyses de surface par écouvillon et les analyses d'air par gélose d'exposition. En revanche, ils ne réalisent des tests d'étanchéité des enceintes principale et annexes qu'une fois par an tandis que le PICS le recommande à fréquence hebdomadaire.

Recommandation n°27 : Renforcer les BPP par la présence de recommandations sur les fréquences cibles de contrôles environnementaux des zones à atmosphère contrôlée.

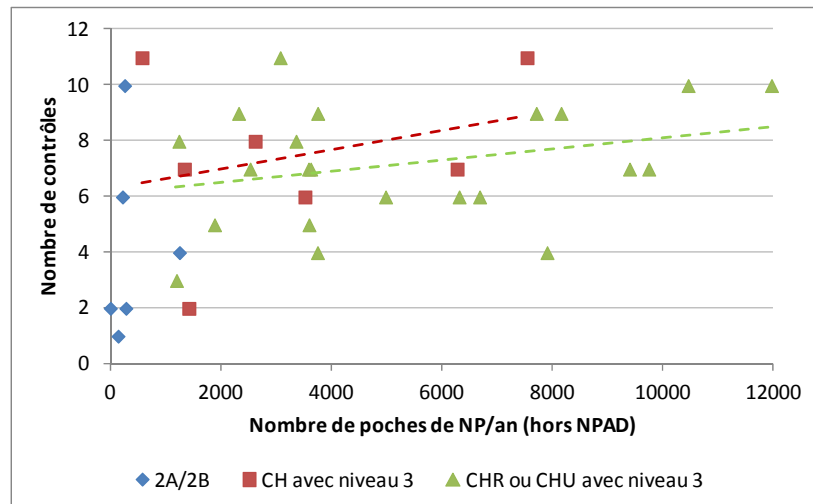
Enfin, il est primordial que les pharmaciens déterminent, dans leur suivi environnemental, des seuils d'alerte et d'action par rapport aux cibles avec une traçabilité permettant de suivre la mise en œuvre des actions correctrices déclenchées à la suite des dépassements des seuils.

2.3.3.2 Les contrôles du produit fini

La préparation réalisée, un certain nombre de contrôles du produit fini doivent être réalisés avant que le pharmacien ne puisse prendre la décision de libérer la préparation en vue de sa dispensation ou sa délivrance.

La mission a regardé si globalement, un lien existait entre le nombre de contrôles réalisés et l'activité de la PUI. Le graphique ci-dessous montre qu'aucune corrélation n'est observée entre le volume d'activité de préparation de NP pédiatriques de la PUI et le nombre de contrôles sur le produit fini.

Graphique 79 : Lien entre le volume d'activité de l'unité de préparation de NP de la PUI et le nombre de contrôles du produit fini réalisés selon le statut des établissements

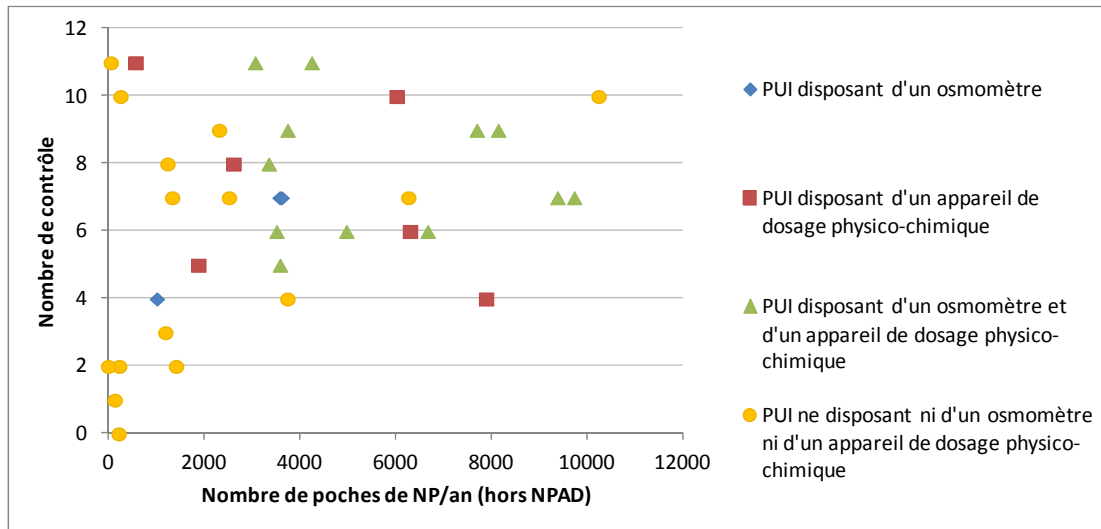


Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

En évaluant le lien éventuel entre le nombre de contrôles effectués sur le produit fini et le niveau d'équipement de la PUI (osmomètre et/ ou appareil de dosage physico-chimique), on observe sur le graphique suivant un seuil, situé aux environs de 3 000 unités produites /an⁸⁴ au-delà duquel les PUI semblent davantage équipées en interne d'appareils de contrôle. Cependant, aucune corrélation directe n'existe entre le nombre de contrôle du produit fini et le niveau d'équipement des PUI, les PUI non équipées en interne faisant appel à des sous-traitants pour le contrôle (laboratoire de l'établissement par exemple).

⁸⁴ Cette analyse est effectuée avec les données à disposition de la mission, sous réserve de l'ensemble de l'activité de l'unité de préparation de la PUI.

Graphique 80 : Lien entre niveau d'équipement de la PUI et nombre de contrôles du produit fini



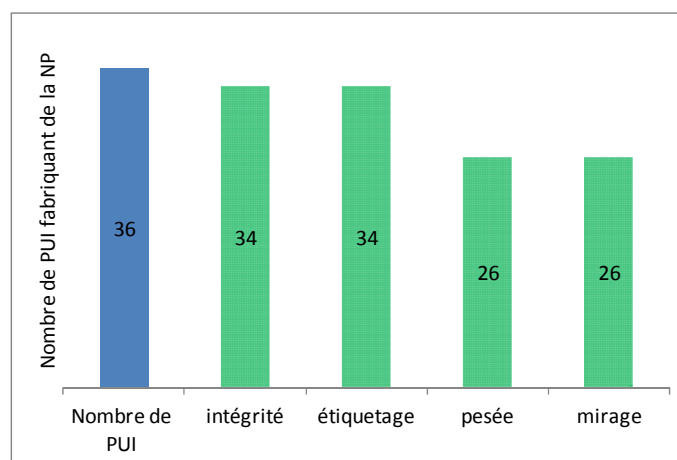
Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

La mission a distingué trois types de contrôles :

- des contrôles qualitatifs comme le contrôle de l'étiquetage, du poids, de l'intégrité et le mirage de la poche ;
- des contrôles quantitatifs comme le dosage de certains éléments et la mesure de l'osmolalité ;
- des contrôles microbiologiques et d'endotoxine.

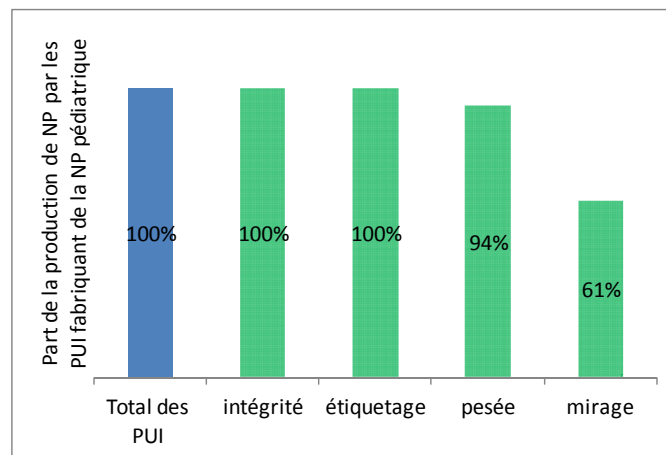
Si on observe en premier lieu les contrôles qualitatifs ne demandant, en dehors de temps préparateur et pharmacien, aucun moyen technique pour les réaliser, on observe sur le graphique suivant qu'ils ne sont pas pour autant systématiquement réalisés sur les poches. Si la vérification de l'intégrité et de l'étiquetage sont quasiment réalisés par toutes les PUI (presque 100% de la production), la pesée et le mirage sont inégalement réalisés. Ainsi, 39% de la production de NP ne subit pas de mirage avant libération.

Graphique 81 : Nombre de PUI réalisant des contrôles qualitatifs systématiques sur les poches de NP pédiatriques préparées



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

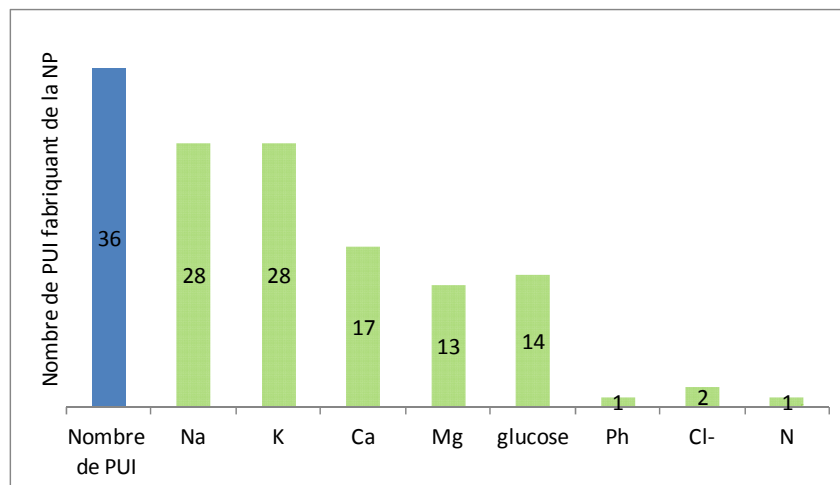
Graphique 82 : Part de la production de NP pédiatrique des PUI subissant des contrôles qualitatifs systématiques



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

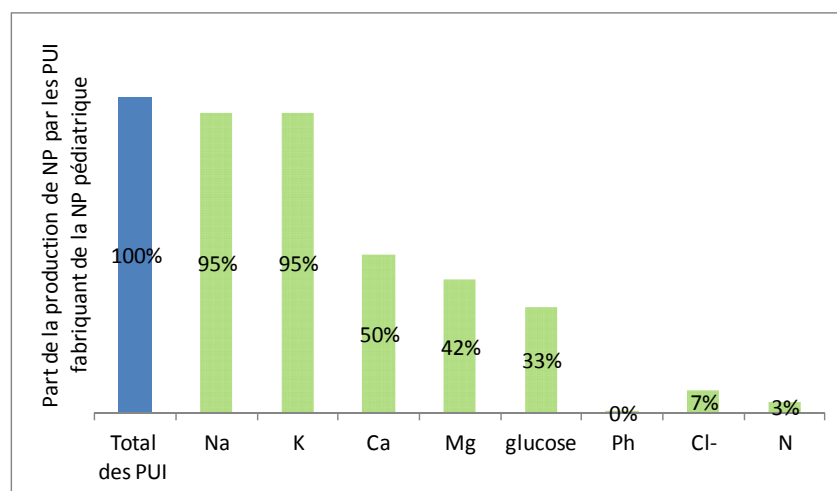
En ce qui concerne les dosages quantitatifs d'éléments constituant les poches, l'enquête montre que de nombreuses PUI procèdent à des contrôles du sodium et du potassium contenu dans la poche touchant la quasi-totalité de la production des PUI. Pour ce qui est des dosages d'autres éléments comme le calcium, le magnésium ou le glucose, ils sont mis en œuvre de manière inégale par les PUI et concernent moins de 50% de la production.

Graphique 83 : Nombre de PUI réalisant des contrôles quantitatifs systématiques d'éléments dans les poches de NP pédiatriques préparées



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

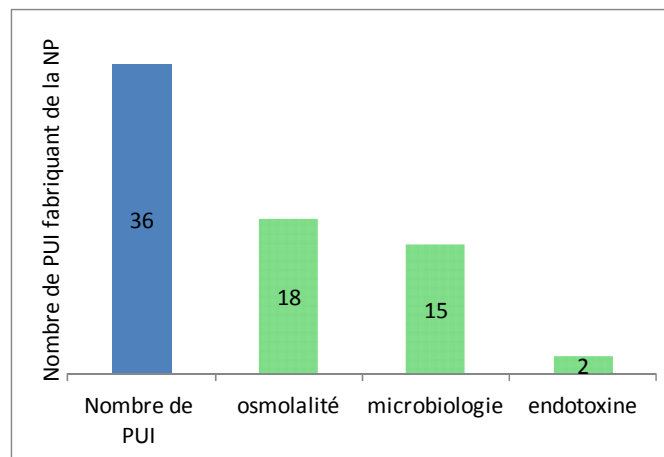
Graphique 84 : Part de la production de NP pédiatrique des PUI subissant des contrôles quantitatifs systématiques d'éléments



Source : Enquête IGAS 2014, données 2013

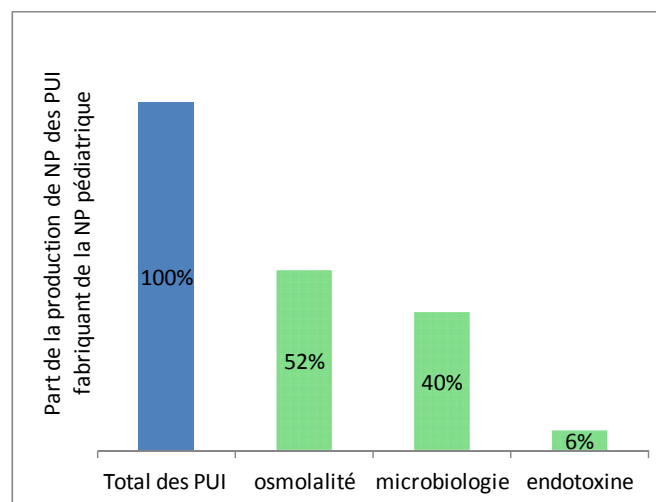
Enfin, concernant les contrôles de l'osmolalité, les graphes ci-dessous montrent que la moitié seulement des PUI procèdent à un contrôle de ce paramètre (cela concerne un peu plus de la moitié de la production).

Graphique 85 : Nombre de PUI réalisant certains contrôles systématiques sur les poches de NP pédiatriques préparées



Source : Enquête IGAS 2014

Graphique 86 : Part de la production de NP pédiatrique des PUI subissant des contrôles qualitatifs systématiques



Source : Enquête IGAS 2014

Par ailleurs, 15 PUI déclarent réaliser des contrôles microbiologiques sur leurs poches. 2 PUI déclarent également procéder à des dosages des endotoxines. Ces résultats de l'enquête sont toutefois difficiles à interpréter sans connaître les méthodes utilisées pour ces contrôles. En effet, le processus habituellement utilisé pour la préparation des poches de NP ne s'adapte pas aux essais de stérilité définis dans la pharmacopée. Devant les difficultés liées aux méthodes à appliquer, certaines PUI conservent des échantillons de chaque poche pendant une durée déterminée afin d'être en capacité de faire procéder à des analyses bactériologiques en cas de suspicion d'une poche.

L'enquête montre que les contrôles réalisés sur les produits finis sont inégalement réalisés d'une PUI à l'autre. Chaque contrôle effectué est le reflet d'un aspect de la préparation.

De même que pour les contrôles environnementaux, les BPP ne définissent pas le type de contrôles à réaliser sur les préparations injectables de ce type.

Une réflexion de l'ANSM et des sociétés savantes pourrait permettre de préciser les BPP en éclairant les professionnels sur les types de contrôles à mettre en œuvre pour les NP et, le cas échéant de définir et valider les méthodes adaptées à ce type de préparation (pharmacopée), notamment pour les contrôles microbiologiques et endotoxiniques.

Recommandation n°28 : Définir, par le biais du consensus professionnel et/ou de la modification des BPP, les types de contrôles à réaliser sur les préparations de NP et, le cas échéant, la méthode validée à appliquer, notamment pour les contrôles microbiologiques et endotoxiniques.

2.3.4 Le transport, le stockage et la durée de conservation

2.3.4.1 Le transport et le stockage

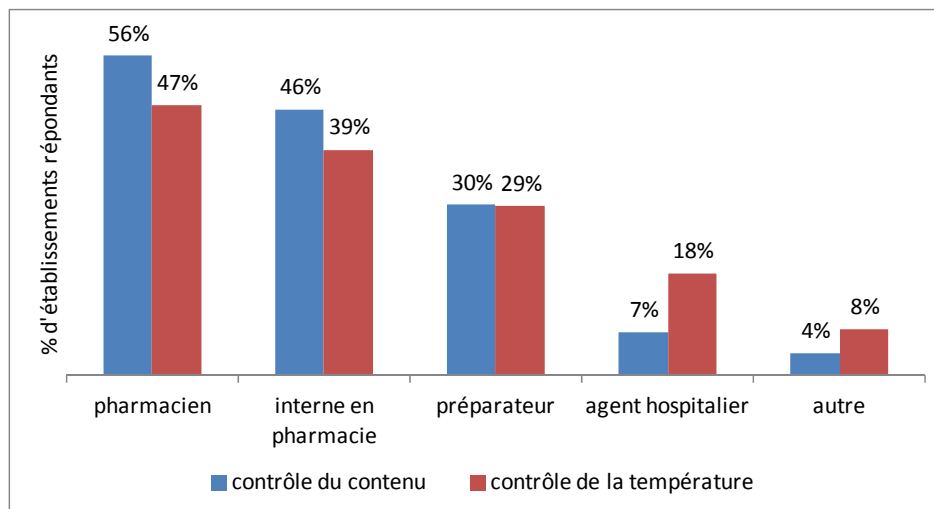
Le transport et le stockage peuvent être des étapes à risque si les conditions et les durées de conservation ne sont pas respectées.

En cas de sous-traitance, une traçabilité de la température durant le transport n'est pas systématiquement réalisée (*Cf. supra* traçabilité réalisée dans 58% des cas lors d'une sous-traitance par un façonnier et dans 31% des cas lors d'une sous-traitance par une PUI extérieure). Pourtant, comme vu *supra*, la sous-traitance organisée selon une modalité rapide (délai entre commande et réception court) est une modalité minoritaire. De fait, dès lors que l'administration n'est pas consécutive de la préparation, un mode de conservation réfrigéré est requis. Le transport doit alors ensuite être réalisé dans le respect de la chaîne du froid. Un système d'enregistrement continu de la température doit permettre d'en assurer une traçabilité.

Par ailleurs, l'enquête s'est attachée à savoir si des livraisons directes de NP du sous-traitant vers les services de soins utilisateurs existaient. Les résultats de l'enquête montrent que seuls trois établissements ont cette pratique non conforme aux BPP (1 CH pour son service de pédiatrie, 1 autre CH pour ses services de néonatalogie et soins intensifs et un CHU pour ses services de néonatalogie, soins intensifs et réanimation néonatales).

La réception des poches venant du sous-traitant est donc majoritairement assurée par la pharmacie. Lorsque les poches sont réceptionnées par la pharmacie, le graphique ci-dessous montre qu'elles le sont généralement par des préparateurs, pharmaciens ou internes. 35% des établissements donneurs d'ordres répondent toutefois faire également appel à des agents hospitaliers ou à d'autres catégories de personnels pour la réception des poches. En revanche, ils ne sont respectivement plus que 26% et 12% à déclarer faire contrôler la température et le contenu par des personnels non qualifiés (agents hospitaliers ou autres catégories).

Graphique 87 : Catégories professionnelles chargées du contrôle de la température de transport et du contenu lors de la réception des poches de NP à la PUI en cas de sous-traitance (en pourcentage d'établissements)



Source : Enquête IGAS 2014

Si on considère à présent le stockage primaire de poches de NP au sein de la PUI, on constate qu'environ 66% des établissements stockent des NP au sein de leur PUI⁸⁵. Comme le montre le tableau suivant, le pourcentage d'établissements procédant à un stockage des poches de NP tend à augmenter dans la sous-population des établissements disposant d'une unité de préparation de NP au sein de leur PUI et dans la sous-population des établissements faisant appel à un sous-traitant.

Tableau 12 : Pourcentage d'établissements procédant à un stockage de NP en PUI selon leur mode d'approvisionnement en NP

Population d'établissements de santé	Types de poche	Pourcentage d'établissements	
		Stockage en PUI	Absence de stockage en PUI
Tous établissements	Tous types de NP	66%	31%
	NP à la carte	30%	70%
	NP standardisée	54%	46%
Etablissements avec unité de préparation en PUI	Tous types de NP	74%	26%
	NP à la carte	49%	51%
	NP standardisée	57%	43%
Etablissements donneurs d'ordre (façonnier ou PUI extérieure)	Tous types de NP	88%	12%
	NP à la carte	44%	56%
	NP standardisée	69%	31%

Source : Enquête IGAS 2014

⁸⁵ Pour les 34% restants, il n'y a pas de stockage en PUI soit en raison d'une préparation directement réalisée dans les unités de soins soit en raison d'un stockage dans les unités de soins.

Le suivi de la température de stockage dans les PUI est réalisé dans 82% des établissements par une sonde. L'enquête de la mission n'est toutefois pas allée jusqu'à savoir si les sondes étaient vérifiées et étalonnées. Les sondes de suivi de température des PUI qui en sont équipées, sont reliées à une alarme se déclenchant en cas d'excursion de la température dans 88% des cas. En conclusion, le stockage des NP en PUI est optimal⁸⁶ avec sonde de suivi de température reliée à une alarme dans 72% des établissements répondant.

Enfin, seuls 54 % des établissements déclarent avoir défini, au sein de la PUI, une procédure sur la conduite à tenir en cas de non-conformité du suivi de la température de stockage des poches.

Concernant le transport des poches entre la PUI et les services de soins, l'enquête montre qu'il est très majoritairement assuré soit par le service logistique de l'établissement soit le personnel propre de la PUI. Si cette tâche est assez également répartie entre la PUI et la logistique dans les CHU et CH, elle est largement portée par les PUI dans les établissements ESPIC et privés à but lucratif. Dans 90% des cas, les établissements déclarent que le délai de transport entre la PUI et les services est inférieur à une heure. De fait, 92% des établissements déclarent ne pas effectuer de traçabilité de la température pour cette étape. Sur 151 établissements répondants à cet item, seuls 14 déclarent effectuer une traçabilité de la température, manuelle la plupart du temps (3 déclarent toutefois le faire à l'aide d'un enregistreur de température).

La réception dans les services est massivement réalisée par des infirmières ou cadres des unités de soins. 13% des établissements déclarent que la réception peut parfois être réalisée par un médecin, un interne ou une sage-femme. 18% des établissements déclarent également faire réaliser la réception des poches par des ASH ou autres catégories de personnels non qualifiés pour cette tâche. Le personnel chargé de cette réception n'est que minoritairement (à moins de 25%) désigné comme responsable de cette tâche.

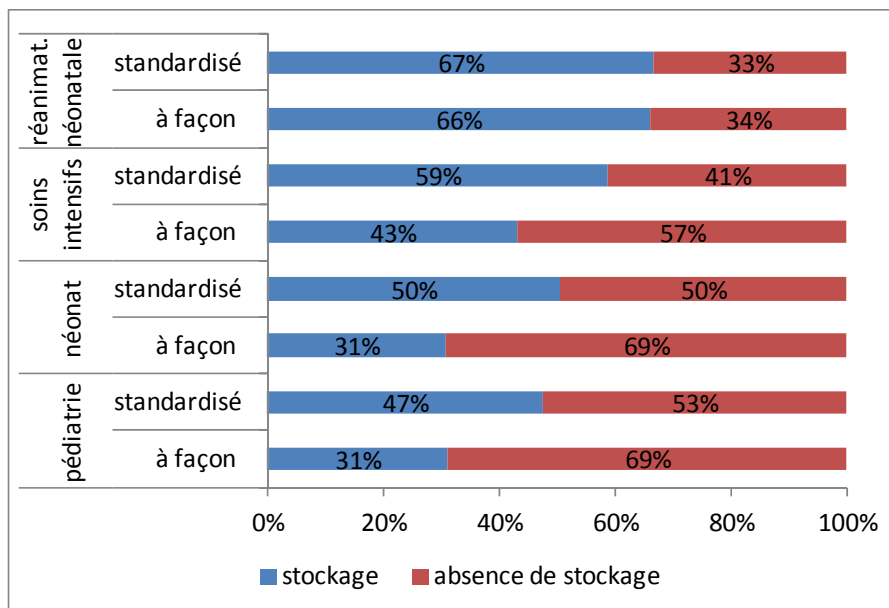
Si les infirmières, cadres ou sages-femmes sont sensibilisées aux risques et aux conditions de conservation des poches ainsi qu'à la règle de rangement FIFO⁸⁷, la réception, le contrôle, le rangement et le stockage des poches de NP sont des étapes qui nécessitent un socle de formation. Le fait de désigner la ou les personnes responsables de la réception des poches de NP, permet de réaliser des formations ciblées sur les personnels qui en sont chargés.

Concernant le stockage secondaire des NP dans les services de soins, l'enquête montre qu'un pourcentage compris entre 30 et près de 70% des unités de soins selon le type d'activité, est concerné par un stockage de NP. Le schéma ci-dessous montre de surcroît que le stockage de NP standardisées est plus fréquent que celui de poches à la carte (stockage les week-ends et jours fériés lors de la livraison par un façonnier ou lorsque la PUI ne délivre pas au jour le jour). D'autre part, on constate que le pourcentage d'unités concernées par un stockage de NP augmente avec la technicité des soins (les réanimations néonatales sont plus nombreuses à stocker des NP que les services de néonatalogie).

⁸⁶ Sous réserve de la qualification régulière des sondes.

⁸⁷ Selon la règle de rangement « first in, first out », les produits ayant la péremption la plus courte doivent être rangés de telle manière qu'ils seront les premiers sortants.

Graphique 88 : Unités de soins concernées par un stockage secondaire de NP selon le type de poches et l'activité



Source : Mission IGAS 2014, données 2013

L'enquête montre que la surveillance des conditions de conservation des poches stockées dans les services n'est pas optimale. En effet, seules 28% des unités de soins répondant à l'enquête ont des réfrigérateurs équipés de sondes de suivi de la température. De fait, la surveillance de la température de stockage est très souvent manuelle, par un relevé quotidien pour 56% des unités répondant à cet item. Parmi les unités de soins équipées de sondes de suivi de la température de stockage des poches de NP, seules 54% sont dotées d'un système d'alarme en cas d'excursion de la température. En conclusion, seulement 15% des unités de soins répondant à cet item de l'enquête ont un système de surveillance de la température de stockage permettant d'en garantir la qualité.

Enfin, comme déjà évoqué, un stockage relativement fréquent de poches standardisées dans les unités de soins est observé dans l'enquête. Ce stockage de préparations hospitalières correspond à une délivrance, à l'avance, par la PUI, de poches standardisées dans les unités de soins, ce qui n'est pas réglementairement prévu dans les textes. Chaque préparation hospitalière devant être délivrée sur la base d'une prescription nominative, ce stockage expose à un risque de perte d'information. Cela suppose donc que le pharmacien et le responsable de l'unité de soins aient défini au préalable une dotation et que le pharmacien effectue une traçabilité complète avec prescription médicale et éléments relatifs à l'administration (date, numéro d'identification de la poche). Les résultats de l'enquête montrent que seules 43% des unités de soins réalisent la traçabilité de l'administration d'une poche standardisée par inscription du numéro de lot dans le dossier du patient, et seules 54% de ces unités de soins transmettent cette traçabilité à la PUI. La traçabilité de l'administration auprès de la PUI des NP standardisées n'est donc pas systématiquement réalisée ce qui ne permet pas de renseigner l'ordonnancier tel que requis dans les BPP.

En conclusion, il apparaît que les conditions de transport et de stockage des poches de NP ne respectent pas systématiquement les spécifications relatives à leur stabilité qui imposent une conservation en conditions réfrigérées.

Recommandation n°29 : Conserver les préparations de NP en conditions réfrigérées garantissant un suivi en continu de la température avec traçabilité et système d'alarme (sondes qualifiées régulièrement).

De fait, pour respecter ces dispositions dans tous les dispositifs de stockage en PUI et en unités de soins, le nombre de sites de stockage doit être rationalisé. Le stockage en unités de soins doit être réduit au strict minimum requis par les patients.

Recommandation n°30 : Rendre le temps de transport des poches de NP le plus court possible et dans le respect de la chaîne du froid avec traçabilité de la température de conservation.

Recommandation n°31 : Confier la réception et le rangement des poches de NP dans des dispositifs de stockage, à la pharmacie ou en unités de soins, à des personnels qualifiés, désignés et formés.

Recommandation n°32 : Faire réaliser, par les pharmaciens, la traçabilité complète des préparations délivrées et une vérification régulière des conditions de stockage des NP dans les unités de soins.

2.3.4.2 La durée de conservation des poches de NP

L'analyse pharmaceutique de la prescription et de la faisabilité de la préparation conduisent à la détermination de la date limite d'utilisation (DLU) de la préparation.

La détermination de la DLU dépend de plusieurs critères et renvoie à plusieurs éléments de contexte :

- La durée limite d'utilisation d'une préparation injectable comprend à la fois la durée pendant laquelle la stabilité physico-chimique du mélange est garantie (niveau toléré de dégradation des principes actifs, absence de produits de dégradation toxiques) et le risque microbiologique (en fonction de ce niveau de risque, le risque de prolifération bactérienne et de développement d'endotoxines dépendent de la durée et des conditions de conservation) ;
- Les éléments de contexte sont importants à prendre en compte :
 - d'un point de vue général, il n'est pas utile de déployer des études de stabilité sur une durée importante pour une NP à la carte (PM) destinée à être administrée très rapidement après la préparation ; *a contrario*, la durée de stabilité étudiée pour une préparation standardisée (PH) sera plus grande.
 - l'appréciation du risque microbiologique doit prendre en compte plusieurs éléments comme le type de préparation (mélange complexe de nombreuses matières premières), le niveau de risque microbiologique associé, l'environnement dans lequel la préparation est réalisée (respect des normes, résultats de la surveillance environnementale par exemple), le mode de conservation, le transport éventuel et les conditions de ce transport, les conditions de stockage, la durée avant utilisation, la durée et les conditions d'administration et enfin, le nombre et le profil des patients à qui les préparations sont destinées (enfants, de surcroît fragiles et immunodéprimés) ;
 - l'appréciation du risque d'instabilité physico-chimique doit prendre en compte, au-delà de la formulation de la préparation, les matériaux constituant le contenant (interactions contenu-contenant, perméabilité du contenant), les conditions de conservation et de transport des préparations (température, lumière), mais également la durée avant utilisation, la durée et les conditions d'administration.

Les études de stabilité sont des études complexes à réaliser, d'autant plus que le mélange à étudier est complexe comme une NP.

L'enquête menée par la mission ne s'est pas directement intéressée à cette question des DLU. Cependant, dans le cas des sous-traitances, la mission a interrogé les établissements afin de connaître les DLU fixées aux préparations réalisées dans ce cadre. Nous avons vu *supra* que ces durées pouvaient aller de quelques jours à plus de 3 mois.

Les BPP⁸⁸ précisent à ce sujet les éléments suivants : « *la DLU est fixée à la suite d'études bibliographiques et/ou d'essais de stabilité. A défaut, la DLU ne peut dépasser un mois. Cette limite peut être réduite en fonction de la stabilité de la préparation.* » Ces éléments n'apparaissent pas du tout adaptés à des préparations stériles, de surcroît à des préparations complexes comme des nutrition parentérales.

Les pharmaciens de la SFNEP avaient émis des recommandations⁸⁹ relatives à l'analyse de la compatibilité des nutriments et à la stabilité physico-chimique des mélanges de NP. La détermination théorique d'une date limite d'utilisation, basée sur des données bibliographiques, introduit, à des degrés variables, un risque d'erreur et d'inexactitude. Le degré d'erreur ou d'inexactitude dépend de l'étendue des différences entre les caractéristiques de la NP considérée (composition, concentration des différents composants, volume, type de contenant, etc.) et les caractéristiques du produit à partir duquel sont issus les données bibliographiques de stabilité.

Pour les NP à la carte, dont la formule destinée à un patient est susceptible de varier tous les jours, la réalisation d'études de stabilité est très rarement envisageable. La détermination des DLU fait alors appel à des données bibliographiques et à une méthode empirique basée sur l'organisation interne de préparation des NP : une NP préparée le matin est destinée à être administrée le soir même, sauf pour les fins de semaine ou les jours fériés. Dans ces cas, les DLU sont fixées à 3 ou 4 jours pour couvrir les week-end et jours fériés. C'est ce qu'on observe dans les DLU déclarées en cas de sous-traitance de NP à la carte par les PUI.

Pour ce qui concerne les NP standardisées (préparations hospitalières), la détermination de la DLU devrait s'appuyer sur des études de stabilité. Cependant, les éléments recueillis par la mission dans ses investigations et rencontres, montrent que ces études de stabilité ne sont pas souvent réalisées pour étayer les DLU. L'analyse des rapports d'inspection du laboratoire Marettte montre que les DLU n'étaient pas étayées par des études de stabilité. De même, le laboratoire Fasonut, dans une récente injonction de l'ANSM⁹⁰, s'est vu fixer un délai pour valider la durée de stabilité et de stérilité des préparations qu'il fabrique. Ces DLU sont en effet, dans certains cas et comme pour les NP à la carte, fixées sur la base de données bibliographiques et de considérations organisationnelles et économiques (les établissements stockent des formules standardisées pendant une durée leur permettant d'avoir le moins de périmés possibles).

En l'absence de test de stérilité, et dans l'hypothèse où des données de stabilité physico-chimique n'en diminuerait encore la portée, l'United States Pharmacopeial Convention a établi des préconisations, présentées dans le tableau ci-dessous, en matière de durées de conservation des préparations stériles selon les niveaux de risques de contamination microbiologique des préparations.

⁸⁸ Bonnes pratiques de préparation chapitre 1.5.2.

⁸⁹ *Recommandations pour la préparation des mélanges de nutrition parentérale. Nutrition clinique et métabolisme, 19 (2005) 30-55.*

⁹⁰ Injonction ANSM n° 14IPP196-INJ à l'entreprise Laboratoire Fasonut du 20 octobre 2014.

Tableau 13 : Durées de conservation avant administration recommandées pour les préparations stériles selon les niveaux de risques de contamination des préparations, en l'absence de test de stérilité (hors stabilité physico-chimique)

Risque microbiologique	Conditions de conservation		
	Température ambiante	2° à 8°C	-25° à -10°C
Risque faible	< 48 heures	< 14 jours	< 45 jours
Risque modéré	< 30 heures	< 9 jours	< 45 jours
Risque élevé	< 24 heures	< 3 jours	< 45 jours

Source : *Pharmaceutical compounding – sterile preparations - USPC*

Selon la classification de l'USPC, des nutrition parentérales préparées en conditions aseptiques à partir de matières premières stériles, dans une zone à atmosphère contrôlée, sont des préparations de niveau de risque de contamination microbiologique modéré. Selon ces recommandations, la durée de conservation en conditions réfrigérées ne devrait pas dépasser 9 jours.

Ainsi, la durée de stabilité physico-chimique et de stérilité (selon un process et des conditions environnementales définies) des préparations réalisées doit être démontrée et validée par des études de stabilité. A défaut, la durée limite d'utilisation des NP devrait être très limitée et établie sur la base d'une analyse de risques prenant en compte l'ensemble des critères dont la définition est recommandée par la mission (recommandation 19).

Recommandation n°33 : Fixer les dates limites d'utilisation des préparations de NP sur la base d'études de stabilité physico-chimique et de stérilité.

2.3.5 Les contrats et les audits en cas de sous-traitance

Le pharmacien ne peut se soustraire à l'acte de préparation que dans certains cas d'impossibilité⁹¹ parmi lesquels figurent le défaut de moyens techniques adaptés. Dans ce cas précis, la sous-traitance peut-être envisagée entre établissements autorisés moyennant la définition du partage des responsabilités.

Si, en cas de sous-traitance, le pharmacien ne procède pas lui-même à la réalisation des préparations, sa responsabilité est totalement engagée dans l'ensemble du processus et au moment où il est amené à dispenser ou délivrer les poches préparées.

Afin d'exercer pleinement cette responsabilité, il doit pouvoir apporter son expertise dans la définition du cahier des charges et être partie prenante dans le choix du sous-traitant.

En effet, la qualité et la garantie de la stérilité des préparations réalisées dépendent d'un ensemble de conditions et de paramètres dont le respect doit pouvoir être vérifié par le pharmacien donneur d'ordre lors d'audits. Il est donc nécessaire de définir clairement ces conditions et paramètres dans le contrat.

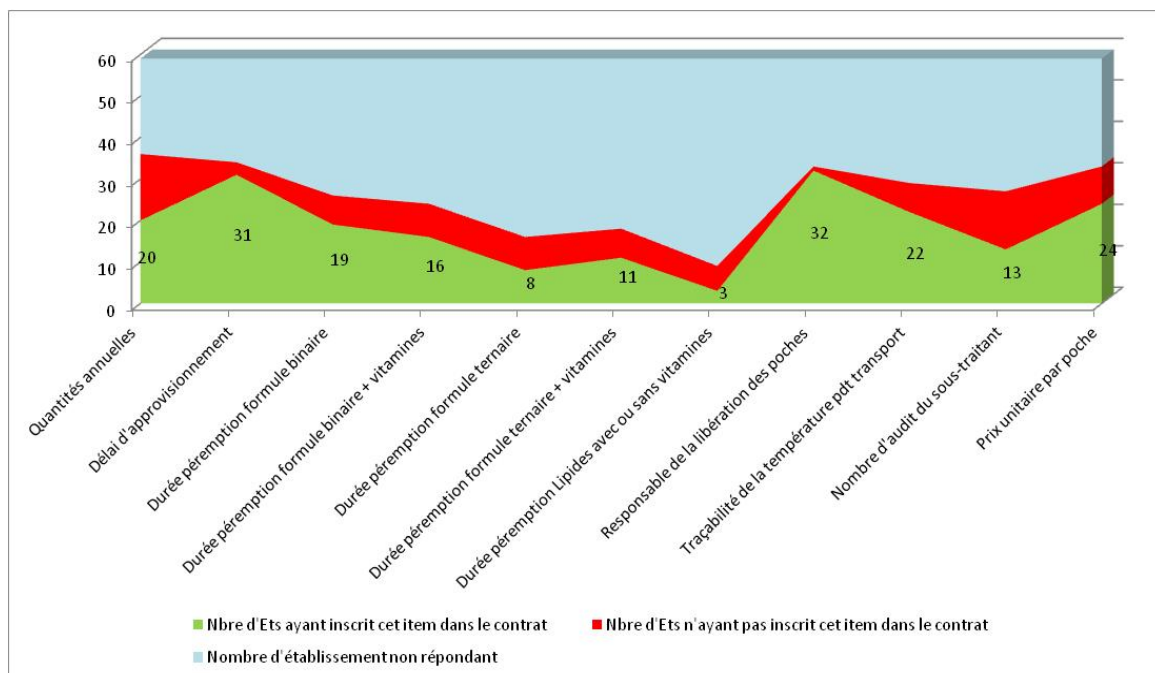
⁹¹ BPP Afssaps 03/2007. « Le pharmacien ne peut se soustraire à l'acte de préparation qu'en cas d'impossibilité découlant des textes en vigueur, ou lorsque la préparation est dangereuse ou non conforme à l'état des connaissances scientifiques, médicales et techniques, ou par défaut de moyens techniques adaptés. »

Parmi ces paramètres et conditions, figurent notamment les éléments vus *supra* à savoir, la définition du process envisagé pour les préparations (auquel sont liés les conditions environnementales et les contrôles de la qualité), la quantité annuelle prévisionnelle de poches à préparer et en conséquence les moyens du sous-traitant pour y faire face, la qualification et la formation (initiale et continue) des opérateurs, la qualité de l'environnement dans lequel les préparations seront réalisées et les modalités de sa surveillance, la sécurisation des étapes clés comme la transmission de la prescription et les conditions d'une éventuelle retranscription des données, les contrôles et les méthodes afférentes réalisés en vue de la libération des produits finis, les conditions de transport, de conservation et la DLU envisagée ainsi que les données sur lesquelles la DLU est basée.

Dans l'enquête, la mission s'est attachée à connaître la présence de certains items dans les contrats de sous-traitance des établissements de santé concernés.

Le graphique ci-dessous montre dans un premier temps un nombre important d'établissements non répondants à ces questions (environ 35%). Ceci peut laisser à penser qu'un contrat de sous-traitance n'est pas systématiquement signé entre donneur d'ordre et sous-traitant.

Graphique 89 : Items inscrits dans les contrats de sous-traitance de préparations de NP



Source : Enquête IGAS 2014

Note de lecture : La partie bleue concerne les établissements non répondants pour chaque item présenté. Ces non répondants peuvent être des établissements non concernés par l'item (par exemple pour les DLU de formules ternaires ou de lipides si l'établissement n'en utilise pas).

La mission observe ensuite que les délais d'approvisionnement et la désignation du responsable de la libération des préparations sont les items les plus fréquemment abordés dans les contrats.

En revanche, les quantités annuelles prévisionnelles ne sont pas systématiquement inscrites au contrat. De même, les durées de péremption apposées sur les poches ne semblent pas systématiquement définies dans les contrats. De fait, les paramètres utilisés pour définir ces durées de péremption ne doivent pas non plus y être définis. Enfin, les audits du sous-traitant par le donneur d'ordre ne sont pas systématiquement abordés dans les contrats.

La mission constate donc que la présence de contrats de sous-traitance n'est pas toujours de mise ou que ces contrats, lorsqu'ils existent, ne cadrent pas précisément la sous-traitance.

Les BPP (chapitre 5) prévoient pourtant qu'un contrat entre « *les représentants des parties concernées* » soit signé et précise « *les rôles de l'établissement prestataire et de l'établissement bénéficiaire* ». Elles précisent également qu'une annexe technique comporte, pour les préparations réalisées, les formes pharmaceutiques, les délais de réalisation, de libération, les conditions et délais de conservation ainsi que les modalités de transport. Enfin, les BPP précisent que les procédures et instructions relatives à toutes les étapes de préparation, de contrôles et de transport soient rédigées, connues et approuvées par les co-contractants. Enfin, le sous-traitant doit fournir au pharmacien donneur d'ordres la garantie de la mise en place d'un système d'assurance de la qualité.

Le point relatif à l'approbation mutuelle des procédures et instructions devrait permettre au donneur d'ordre, s'il était respecté, de connaître et d'apprécier les conditions de réalisation des préparations par son sous-traitant.

Cependant, les BPP ne prévoient pas, dans leur rédaction actuelle, les différents points critiques incontournables à mentionner dans le contrat et pourraient être renforcées par un contrat type. De même, les BPP ne mentionnent pas textuellement, comme c'est le cas dans les BPPH pour la sous-traitance de la stérilisation, que les pharmaciens responsables des deux établissements soient signataires du contrat de sous-traitance, ce qui, compte tenu des responsabilités mutuelles engagées, apparaît indispensable. Enfin, la rédaction du chapitre relatif aux sous-traitances dans les BPP et celui relatif aux activités externalisées dans les BPF pourraient converger, notamment pour rendre la réalisation d'audits du sous-traitant par le donneur d'ordre obligatoire.

Recommandation n°34 : Respecter les bonnes pratiques en vigueur relatives aux sous-traitances de préparations, notamment par la mise en place systématique d'un contrat définissant les responsabilités de chacune des parties.

Recommandation n°35 : Faire converger les exigences du chapitre relatif aux sous-traitances dans les BPP et celui relatif aux activités externalisées dans les BPF et les renforcer par la définition d'un contrat type de sous-traitance intégrant l'obligation de co-signature des pharmaciens responsables des deux parties.

Recommandation n°36 : Prévoir la réalisation, par le donneur d'ordres, d'audits réguliers du sous-traitant.

2.4 Une rationalisation et une sécurisation nécessaires de la préparation

L'enquête de la mission a montré que les bonnes pratiques et recommandations en vigueur ne sont pas toujours respectées dans le cadre des préparations de NP.

Recommandation n°37 : Mettre toute activité de préparation de NP sous responsabilité pharmaceutique et faire respecter la totalité des normes et Bonnes Pratiques en vigueur.

Une campagne d'inspection ciblant à la fois le niveau de conformité des unités de préparation existantes mais également, les conditions de préparation et d'administration des nutriments parentéraux dans les unités de soins doit être menée, en considérant que la présence d'une unité de préparation dans un établissement n'exclut pas la réalisation, en quantité importante, de NP dans certaines unités de soins.

Recommandation n°38 : Etablir un programme pluriannuel d'inspection ciblé sur les conditions de préparation des NP dans les établissements de santé pour évaluer le niveau de conformité des unités de préparation des NP ainsi que les conditions de préparation et d'administration dans les unités de soins.

L'enquête a également montré l'existence, dans les établissements de santé, d'unités de préparations de NP de très faible activité, parfois à proximité d'unités plus importantes. *A contrario*, certains établissements très prescripteurs de NP comme des établissements avec maternités de niveau 3 ne disposent pas d'unité de préparation de NP en leur sein. Il existe de fait des régions présentant une dépendance au seul façonnier existant sur le marché.

Par ailleurs, l'exemple de Chambéry montre que certains établissements, par choix ou par contrainte, contractualisent avec un sous-traitant très éloigné d'eux, entraînant des durées importantes de transport et un stockage conséquent de poches de NP.

Il est par conséquent nécessaire d'évaluer le besoin de l'ensemble des établissements pour mener des réflexions locorégionales, sous l'égide des ARS, afin de conduire à des remises aux normes ciblées et efficaces des unités de préparation. Il convient parallèlement de mettre en place les coopérations hospitalières et les sous-traitances nécessaires, à la fois pour reprendre l'activité de préparation de NP réalisée dans certaines unités de soins, mais également l'activité d'unités de préparation dont la fermeture serait envisagée. Enfin, l'accès à des préparations à la carte doit être garanti, notamment pour la réanimation néonatale.

Recommandation n°39 : Réorganiser le dispositif de préparation des NP par les PUI sur la base des indicateurs cibles suivants :

- **la distance entre le lieu de production de la poche et le lieu d'administration doit être compatible avec une organisation de la « prescription-production-branchement de la NP » dans un délai d'environ 8 heures ;**
- **dans chaque région, toute situation d'approvisionnement monopolistique, soit par une seule unité en PUI soit par le seul façonnier, doit être écartée pour des raisons de santé publique liées à la sécurité d'approvisionnement ;**
- **des unités de préparation dont l'activité, suffisamment conséquente et régulière, devra permettre de garantir la qualité requise de la production.**

Recommandation n°40 : Créer les conditions permettant aux ARS de procéder à une réorganisation régionale de l'activité de préparation des poches de NP par les PUI en fonction de ces critères.

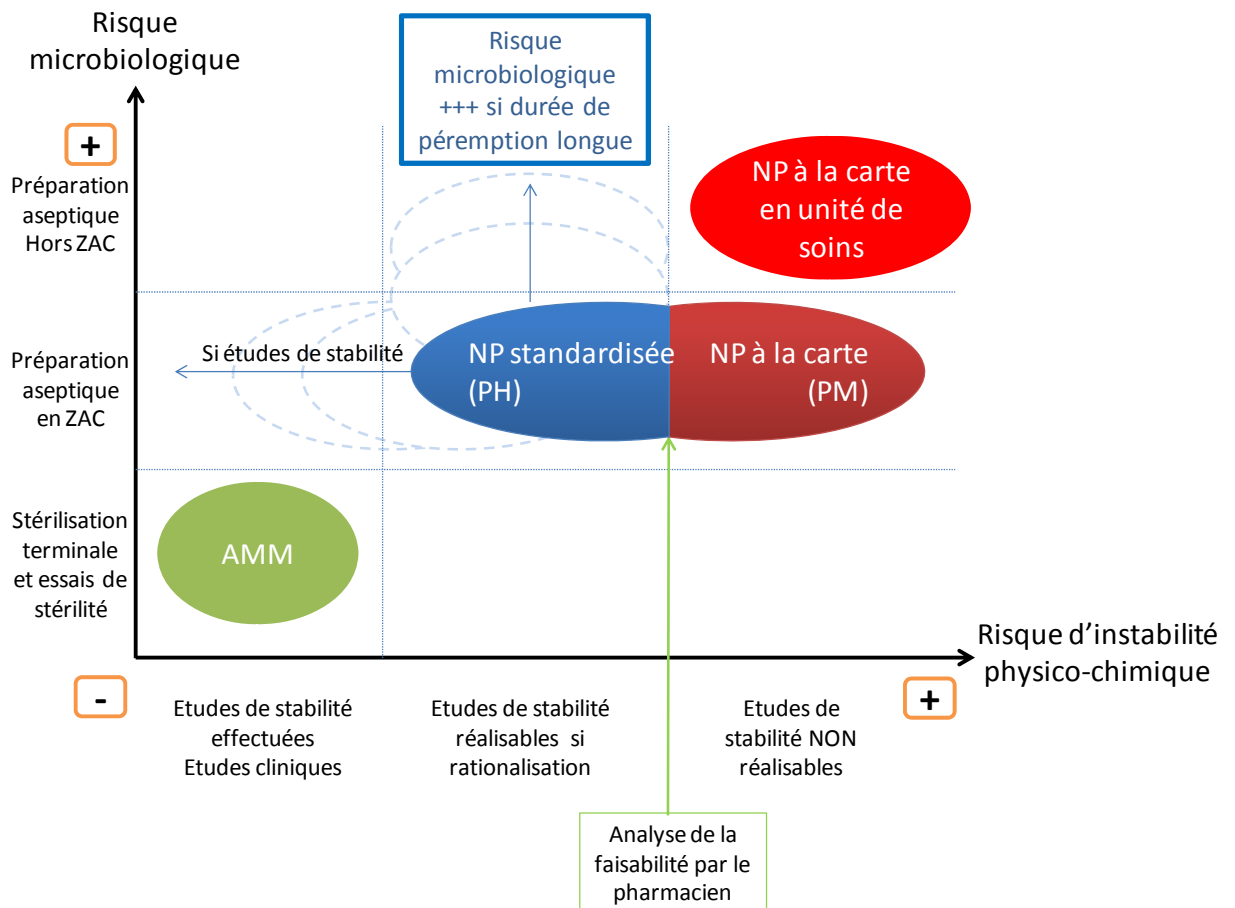
En matière de risque physico-chimique et microbiologique, l'enquête a montré que les DLU des préparations n'étaient pas systématiquement fixées sur la base de données de stabilité validées.

Par ailleurs, les critères d'appréciation du risque microbiologique des préparations injectables et notamment des préparations de NP nécessitent d'être revus.

De même, le constat de la production d'un nombre important de préparations hospitalières de NP de formules différentes, en quantité parfois importante, en contournant la réglementation (critère de passage de l'application des BPF aux PUI) montre que des progrès sont nécessaires à ce sujet.

Le schéma suivant permet de visualiser le positionnement des différents types de poches de NP à disposition des prescripteurs en fonction du risque microbiologique et d'instabilité physico-chimique.

Schéma 2 : Risques microbiologiques et d'instabilité physico-chimique des poches de NP à disposition des prescripteurs



Source : Mission IGAS

Les poches de NP avec AMM bénéficient d'une sécurité importante en termes de stabilité physico-chimique et de stérilité, sous réserve du respect des conditions aseptiques et des restrictions prévues à l'AMM lors de leur administration. Elles sont par conséquent à privilégier en première intention.

À l'opposé, les NP à la carte préparées en unité de soins sont les préparations les plus à risque.

Figurent ensuite les poches de NP standardisées ou à la carte préparées dans le respect des bonnes pratiques en vigueur. La rationalisation des formules standard dont les prescripteurs ont besoin pour répondre aux besoins des enfants, afin d'en définir un nombre limité, permettrait de mutualiser la réalisation des études de stabilité physico-chimiques. Ceci permettrait d'assurer une meilleure stabilité physico-chimique de ces préparations. L'inscription au formulaire national de ce nombre limité de formules standardisées de NP permettrait, conformément aux articles R. 5112-2 et -4 CSP de rendre leur application obligatoire. Le recueil des déclarations de préparations hospitalières auprès de l'ANSM permettrait d'en détecter les dérives et, le cas échéant, de faire évoluer le formulaire national.

Recommandation n°41 : Inscrire au formulaire national de la pharmacopée française les préparations standardisées de NP après définition d'un nombre limité de formules.

La définition d'un nombre limité de formules adaptées, la réalisation des études de stabilité afférentes et l'inscription au formulaire national, la surveillance *via* les déclarations des préparations hospitalières à l'ANSM constitue une solution suffisamment souple pour permettre l'adaptation des formules définies à l'évolution des recommandations en termes d'apport nutritifs aux enfants.

Le fait d'harmoniser et « concentrer » les prescriptions de préparations standardisées sur un nombre limité de formules aura pour effet d'augmenter la quantité de poches préparées de chacune de ces formules. Si certaines d'entre elles sont plus particulièrement utilisées, elles pourraient évoluer, à terme, vers des spécialités pharmaceutiques avec AMM.

3 CONCLUSION

Au terme de l'analyse des pratiques professionnelles cliniques et pharmaceutiques relatives à la nutrition parentérale pédiatrique au sein des établissements de santé, la mission dégage quatre axes de travail pour améliorer leur qualité et leur sécurité :

- l'harmonisation et la hiérarchisation des prescriptions de NP ;
- l'amélioration de la qualité des processus de prescription et d'administration ;
- l'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des NP ;
- la réorganisation de l'offre territoriale en matière de préparation de NP.

3.1 L'harmonisation et la hiérarchisation des prescriptions de NP

Les prescriptions sont sous la responsabilité des médecins. Elles dépendent du diagnostic médical en réponse aux besoins nutritionnels, métaboliques et médicaux des enfants.

Le constat dressé par la mission montre une hétérogénéité des prescriptions qui ne s'explique pas uniquement par des différences cliniques.

Les principes à partir desquels sont rédigées les prescriptions doivent faire l'objet d'un consensus, sous l'égide de la HAS, afin de dégager rapidement des recommandations relatives aux prescriptions de NP hospitalières pour la néonatalogie et la pédiatrie. Ces recommandations doivent aboutir à un arbre décisionnel permettant de :

- **définir les critères d'introduction précoce et rapide de la nutrition entérale pour restreindre le recours à la NP au strict nécessaire et en limiter sa durée (sevrage précoce et progressif de la NP) ;**
- **quand la prescription de NP est indispensable, définir les critères de choix du type de poche afin de :**
 - **privilégier le recours à des poches ayant l'AMM compte tenu de leur sécurité de fabrication ;**
 - **quand le recours à l'AMM ne répond pas aux besoins de l'enfant, définir les critères permettant le recours à des poches standardisées sous les conditions suivantes :**
 - ✓ **des formules prêtes à l'emploi (sans ajout ou supplémentation) ;**
 - ✓ **un nombre de formules limité, validées nationalement ;**
 - **dans les cas spécifiques de besoins auxquels ne répondent ni l'AMM ni les formules définies nationalement, définir les critères autorisant le recours à des prescriptions personnalisées à la carte.**

(Recommandations n°1)

3.2 L'amélioration de la qualité des processus de prescription et d'administration

3.2.1 Une informatisation de la prescription sécurisée et intégrée

Le constat de la mission montre que la part d'informatisation de la prescription selon les unités de soins est très variable même si 75% des services de réanimation sont informatisés. Il ressort toutefois que moins d'une unité de réanimation sur 5 utilise un logiciel commercialisé et certifié.

Des travaux sont en cours pour disposer nationalement d'un logiciel certifié.

Ces travaux doivent associer les sociétés françaises de néonatalogie, de pédiatrie, de nutrition clinique et métabolisme et de pharmacie clinique.

La mission recommande que la DGOS coordonne les travaux relatifs au développement d'un module sécurisé de prescription informatisée de nutrition parentérale de pédiatrie et de réanimation néonatale. Ce module doit également permettre la sécurisation du circuit de la préparation des NP jusqu'à leur administration (interfaçages avec les divers autres logiciels notamment de préparation). Ce module doit être compatible avec le logiciel de prescription médicamenteuse. Enfin, il doit être intégré dans le système d'information hospitalier.

La prescription de la nutrition parentérale et le dossier médical doivent être informatisés dans tous les services de pédiatrie et de néonatalogie.

(Recommandations n°6 et 7)

3.2.2 La présence effective de pharmaciens cliniciens au sein des services de soins

La mission a constaté la faiblesse du temps pharmaceutique dédié dans les services cliniques malgré les études réalisées et les préconisations antérieures d'un rapport IGAS.

La mission insiste sur le rapprochement nécessaire du clinicien et du pharmacien au sein des services de soins, permettant de développer la qualité de l'analyse pharmaceutique et l'optimisation de l'utilisation des médicaments.

La mission recommande d'augmenter le temps de pharmacien clinicien dans les services de soins, notamment en réanimation néonatale et en pédiatrie.

(Recommandation n°5)

3.2.3 La standardisation des pratiques professionnelles pour l'administration

L'administration de poches de NP aux enfants dans les services de soins constitue une étape à risque qui s'appuie sur une prescription médicale. **Compte tenu de sa complexité, la prescription médicale de NP doit être systématiquement validée par un médecin sénior.**

(Recommandation n°4)

3.2.3.1 Des ajouts de médicaments directement dans les poches de NP à proscrire

Pour répondre aux besoins nutritifs des enfants ou à leur état clinique, les équipes peuvent être amenées à compléter les poches ou à administrer des médicaments *via* le mélange nutritif.

Dans le cadre des bonnes pratiques professionnelles au sein des services cliniques, la mission fait une distinction entre la notion de supplémentation de la NP en nutriments et l'ajout de médicaments dans la NP.

En matière de supplémentation, la mission rappelle les conditions strictes précisées par l'industriel concernant les poches bénéficiant d'une AMM, tant en matière de stabilité physico-chimique qu'en matière de risque bactériologique.

La mission recommande la réalisation d'évaluations des pratiques professionnelles, au sein des établissements de santé, sur le respect des conditions de supplémentation prévues dans l'AMM des poches de NP.

(Recommandation n°2)

L'ajout de médicaments dans les poches au sein des unités de soins concerne un nombre non négligeable de services y compris dans les unités de réanimation néonatale. Cette pratique doit être proscrite compte tenu des risques potentiels et dans la mesure où l'ajout de médicament peut se faire en dérivation.

La mission recommande que tout médicament non nutritif soit administré séparément de la poche de NP, notamment par le biais d'une dérivation.

(Recommandation n°3)

3.2.3.2 La formation des personnels soignants, point clé pour la qualité des pratiques

Les données recueillies dans l'enquête montrent une insuffisance de formation des soignants au sein des services qui prescrivent et administrent des poches de NP.

La mission recommande que tous les personnels soignants amenés à administrer des poches de NP soient formés à cette pratique et que l'acquisition de leurs compétences fasse l'objet d'une évaluation.

(Recommandation n°8)

3.2.3.3 Une organisation des services hétérogène

La mission a fait le constat de différences organisationnelles importantes lors de la pose d'une poche de NP sur le cathéter central.

Concernant le branchement de la poche de NP au cathéter central, certaines unités de soins prévoient l'affectation de deux soignants (infirmières) auprès de l'enfant pour réaliser ce geste. Dans d'autres unités identiques (réanimation néonatale par exemple), ce geste est réalisé par un seul opérateur.

La mission recommande que soient définis, par les sociétés savantes, le nombre d'intervenants nécessaire pour garantir la sécurité au moment de la pose de la poche de NP et, le cas échéant, le rôle de chacun des opérateurs dans ce geste.

(Recommandation n°9)

3.2.3.4 Des écarts entre les pratiques françaises et les recommandations internationales sur la filtration des NP

Les préconisations internationales recommandent de filtrer les poches de NP lors de leur administration chez les patients les plus à risque. La mission a pu faire le constat que près de 70% des services ne posent pas de filtres sur la ligne de perfusion de la NP.

La mission recommande d'appliquer les recommandations internationales de pose d'un filtre sur la ligne de perfusion de la NP au plus près de l'enfant.

(Recommandation n°12)

3.2.3.5 Des contrôles des poches de NP préalables à l'administration insuffisamment tracés dans le dossier patient

Cinq contrôles doivent être réalisés systématiquement sur une poche de NP avant son administration par les soignants au lit de l'enfant : l'identification de l'enfant, la date de péremption, l'intégrité de la poche, l'aspect du contenu (mirage), et l'adéquation du contenu avec la prescription.

La mission a constaté que les établissements déclarent réaliser ces contrôles. En revanche, la procédure écrite qui demande l'exécution de ces contrôles est souvent absente et la traçabilité de la réalisation de ces contrôles dans le dossier patient n'est pas systématiquement réalisée.

La mission recommande une amélioration de ces deux points.

(Recommandations n° 10 et 11)

3.2.3.6 Une traçabilité de la poche de NP dans le dossier patient insuffisante

Les poches standardisées présentent un numéro de lot de préparation ou d'ordonnancier. Cette information est précieuse pour retrouver l'origine d'une poche et les conditions de sa production lorsque cela s'avère nécessaire.

La mission a constaté que cette pratique n'était pas considérée comme essentielle quelle que soit les services étudiés dans l'enquête.

En conséquence, **la mission recommande d'inscrire systématiquement dans le dossier patient le numéro d'identification de la poche administrée.**

(Recommandation n°13)

3.2.3.7 En conclusion :

Des recommandations de bonnes pratiques professionnelles relatives à l'administration de mélanges nutritifs et de médicaments pour tout enfant hospitalisé doivent être établies pour garantir la qualité et la sécurité de cette étape.

(Recommandation n° 14)

3.3 L'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des NP

3.3.1 Le rôle du pharmacien dans l'établissement à conforter

Le pharmacien, de par la responsabilité qui lui incombe en matière de préparation, est un professionnel dont le rôle doit être conforté et qui doit pouvoir s'appuyer sur des outils d'aide et de sécurisation.

L'enquête montre que certaines activités de préparation de mélanges complexes comme des NP échappent, dans certains établissements, au contrôle du pharmacien.

De surcroît, toutes les prescriptions de NP ne sont pas analysées par un pharmacien. La prescription médicale devrait pourtant être systématiquement transmise à la PUI en vue de son analyse. La PUI pourrait alors se baser sur cette prescription pour préparer la poche ou, le cas échéant, la transférer au façonnier. Le défaut actuel d'informatisation de la prescription explique partiellement cet état de fait.

L'analyse pharmaceutique de la prescription et de la faisabilité de la préparation est une étape complexe nécessitant formation et expérience, notamment sur les problématiques liées aux incompatibilités physico-chimiques (notamment entre les différents composants de la NP ou entre les composants de la NP et les médicaments susceptibles d'être administrés aux patients).

La mission recommande que toutes les prescriptions de nutrition parentérale soient analysées par un pharmacien formé et entraîné à ce type d'analyse.

(Recommandation n° 22)

Par ailleurs, la mission a constaté que le faible taux d'informatisation du processus ou l'absence d'intégration de l'informatisation sur l'ensemble de ce processus, conduit très fréquemment à des retranscriptions manuelles de données de prescription qui, dans le cas des NP, sont nombreuses et complexes.

Cette pratique présente des risques importants d'erreurs aux conséquences potentiellement graves.

Pour y remédier, **la mission recommande la mise en place d'un système informatique intégré sur l'ensemble des étapes de la chaîne allant de la prescription médicale jusqu'à l'administration des NP, en passant par la préparation et le cas échéant par l'automate de préparation, permettant de sécuriser l'ensemble de la chaîne, sans retranscription de données.**

Dans l'attente de la mise en place de cette informatisation, la mission recommande de sécuriser le processus de préparation des NP sous la responsabilité du pharmacien, notamment par :

- **la modélisation de la prescription ;**
- **l'analyse pharmaceutique systématique des prescriptions ;**
- **un double contrôle, avec traçabilité, des opérations à risque.**

(Recommandations n° 25 et 26)

Enfin, l'automatisation des étapes de remplissage des poches par un automate de préparation de NP permet d'améliorer la sécurité lors de la préparation et l'ergonomie de travail des manipulateurs.

La mise en place d'un automate de préparation de NP est recommandée pour les unités qui n'en sont pas pourvues.

(Recommandation n° 24)

3.3.2 Du respect des BPP actuelles à une évolution des bonnes pratiques

À partir de l'enquête, la mission a fait le constat que les bonnes pratiques en vigueur ne sont pas systématiquement respectées dans le cadre de la préparation de NP.

La mission recommande que toute activité de préparation de NP soit sous responsabilité pharmaceutique et réponde à la totalité des normes et bonnes pratiques en vigueur.

Un programme pluriannuel d'inspection ciblé sur les conditions de préparation des NP dans les établissements de santé devra notamment permettre d'évaluer le niveau de conformité des unités de préparation.

(Recommandations n° 37, 38)

Si certaines non-conformités peuvent être corrigées par la stricte application des bonnes pratiques actuelles, la mission considère que les bonnes pratiques pourraient évoluer sur certains points, soit pour orienter les pharmaciens dans leur exercice, soit parce qu'ils nécessitent d'établir préalablement un consensus professionnel.

Les résultats de l'enquête montrent ainsi que la traçabilité des conditions de température lors du transport des poches de NP (entre le sous-traitant et la PUI et/ou entre la PUI et les unités de soins) n'est pas systématiquement assurée.

Par ailleurs, si le suivi et la traçabilité de la température de conservation des poches de NP est mieux assuré au sein des PUI qu'au sein des services de soins, une sonde associée à un système d'alarme n'est pas systématiquement présente. Dès lors, on ne peut garantir que les conditions de conservation sont strictement respectées.

Enfin, la réception des poches à la PUI (en cas de sous-traitance) et dans les unités de soins n'est pas systématiquement réalisée par du personnel qualifié et désigné. De surcroît, les spécificités des NP requièrent que ces personnels soient formés.

Face à ces constats, la mission recommande :

- **que les préparations de NP soient conservées en conditions réfrigérées garantissant un suivi en continu de la température avec traçabilité et système d'alarme (sondes calibrées et étalonnées) ;**
- **que le transport des poches de NP soit le plus court possible et se fasse dans le respect de la chaîne du froid avec traçabilité de la température de conservation ;**
- **que la réception et le rangement des poches de NP dans les dispositifs de stockage, à la pharmacie ou en unités de soins, soient réalisés par des personnels qualifiés, désignés et formés ;**
- **que le pharmacien réalise une traçabilité complète des préparations délivrées et vérifie régulièrement les conditions de stockage des NP dans les unités de soins.**

(Recommandations n° 29, 30, 31 et 32)

De même, en matière de sous-traitance, l'enquête laisse apparaître que des contrats ne sont pas systématiquement mis en place entre donneur d'ordre et sous-traitant. Lorsqu'ils le sont, ils apparaissent insuffisamment renseignés. Les bonnes pratiques doivent être respectées. Elles pourraient par ailleurs évoluer pour en permettre une meilleure application.

La mission recommande ainsi que :

- **les bonnes pratiques en vigueur soient respectées en matière de sous-traitance, notamment par la mise en place systématique d'un contrat définissant les responsabilités de chacune des parties ;**
- **les exigences du chapitre relatif aux sous-traitances dans les BPP et celui relatif aux activités externalisées dans les BPF convergent et soient renforcées par la définition d'un contrat type de sous-traitance intégrant l'obligation de co-signature des pharmaciens responsables des deux parties ;**
- **des audits réguliers du sous-traitant soient réalisés par le donneur d'ordre.**

(Recommandations n° 34, 35 et 36)

Par ailleurs, les BPP ne sont pas éclairantes sur les fréquences de contrôle permettant de garantir une surveillance adéquate de l'environnement. Il en est de même en matière de contrôles du produit fini. Or, l'enquête montre que les fréquences de surveillance de l'environnement dans lequel les préparations de NP sont réalisées peuvent être très différentes d'un établissement à l'autre et peuvent s'écarter de certaines recommandations internationales. Pour les contrôles du produit fini, une dispersion importante du nombre des contrôles systématiques réalisés sur les poches préparées par les PUI est observée.

Ainsi, la mission recommande que les BPP précisent les fréquences cibles de contrôles environnementaux des zones à atmosphère contrôlée.

(Recommandation n° 27)

La mission recommande, par le biais du consensus professionnel et/ou de la modification des BPP, de définir les types de contrôles à réaliser sur les préparations de NP et, le cas échéant, la méthode validée à appliquer, notamment pour les contrôles microbiologiques et endotoxiniques.

(Recommandation n° 28)

Enfin, la mission a fait le constat qu'un certain nombre de PUI procède à l'ajout de médicaments non nutritifs dans les poches de NP à la demande du prescripteur. Cette pratique présente des risques et doit être évitée conformément aux préconisations des pharmaciens de la SFNEP.

Lors de la préparation par la PUI ou le sous-traitant, la mission recommande de proscrire l'adjonction de médicaments dans la poche de NP.

(Recommandation n° 23)

Par ailleurs, la mission recommande qu'un consensus professionnel puisse être établi sur d'autres points en matière de préparation injectable, comme notamment l'utilisation de filtres à 0,22 µm au cours du procédé de préparation en conditions aseptiques ou du site d'injection des poches pour les prélèvements.

(Recommandation n°21)

3.3.3 Mieux appréhender le niveau de risques des poches de NP

Le niveau de risques des poches de NP à disposition des prescripteurs est variable. Les poches industrielles avec AMM sont sécurisées tant sur les plans clinique, physico-chimique que microbiologique. Les préparations de NP (poches de NP à la carte ou poches standardisées) présentent, quant à elles, un risque d'instabilité physico-chimique lié essentiellement à la définition de la formule et un risque microbiologique dépendant principalement des conditions dans lesquelles elles sont préparées (et notamment du respect des normes en vigueur).

L'enquête de la mission ainsi que ses investigations montrent que la détermination de la date limite d'utilisation des NP préparées reste un point sensible. Les DLU semblent souvent déterminées sur les bases de données bibliographiques et/ou de manière empirique. Cet état de fait témoigne de la difficulté liée à la réalisation d'études de stabilité sur des mélanges aussi complexes que les NP. Cette difficulté est consubstantielle aux NP à la carte, dont la formule change par nature. Tel n'est pas le cas pour les NP standardisées, si une rationalisation des formules était réalisée.

La mission recommande que les dates limites d'utilisation des préparations de NP soient fixées sur la base d'études de stabilité physico-chimique et de stérilité.

(Recommandation n°33)

La définition d'un nombre limité de formules de NP standardisées et les études de stabilité physico-chimique afférentes, doivent aboutir à l'inscription de ces formules au formulaire national de la pharmacopée française, comme le préconise la mission.

(Recommandation n° 41)

Afin de maîtriser le risque microbiologique lié à l'utilisation de hottes à flux d'air laminaire dans les services de soins, et afin que celle-ci soit maîtrisée ou supprimée, **l'installation de hottes à flux d'air laminaire dans les unités de soins doit faire l'objet d'une réflexion collective des sociétés savantes pour définir :**

- **leur place éventuelle, notamment en regard du délai d'administration des produits préparés, de leur durée d'administration et de la définition réglementaire des préparations relevant de la responsabilité pharmaceutique ;**
- **les situations éventuelles dans lesquelles il serait préconisé de les utiliser ;**
- **le cas échéant, les conditions d'installation, d'utilisation et les responsabilités en termes d'utilisation, d'entretien et de maintenance.**

(Recommandation n° 18)

La mission rappelle que la réglementation actuelle relative à la production des préparations de NP est différente, pour un même produit destiné à un même type de patient, selon la nature du producteur : BPP pour les PUI et BPF pour les façonniers et les PUI en cas de préparations en séries de plus de 300 unités par lot.

Les BPP et les BPF étant d'un niveau d'exigence qualité différent, sur le plan du risque microbiologique, **la mission recommande de réviser la réglementation et les bonnes pratiques opposables relatives aux préparations injectables notamment pour :**

- **déterminer plus finement les critères permettant d'apprécier le niveau de risque microbiologique des préparations de NP, notamment au regard des différentes modalités de préparation existantes ;**
- **déterminer en conséquence plus finement les critères conduisant à l'application des BPF aux PUI.**

Ces modifications pourraient inclure une révision du régime d'autorisation des PUI concernant certaines préparations.

(Recommandations n° 19 et 20)

3.4 La réorganisation de l'offre territoriale de préparation de NP

3.4.1 Des préparations et modalités de préparation de NP à supprimer

3.4.1.1 Un référencement nécessaire de poches avec AMM dans le livret thérapeutique

La mission a constaté que certains établissements n'utilisent pas de poches de NP avec AMM. Dès lors, cela signifie que des préparations sont utilisées dans certaines indications alors que des spécialités pharmaceutiques pourraient convenir, ce qui est contraire aux principes des BPP.

Pour permettre une démarche de prescription hiérarchisée et harmonisée faisant appel, en première intention, aux poches de NP avec AMM, la mission préconise que l'ensemble des établissements de santé référencent au sein de leurs livrets thérapeutiques, des poches de NP ayant l'AMM pour les catégories de patients qu'ils prennent en charge.

(Recommandation n° 15)

3.4.1.2 Des préparations dans les unités de soins à proscrire

Par ailleurs, l'enquête réalisée par la mission montre une production importante de poches de NP dans les services de soins. Cette pratique concerne plus de 20% des établissements de santé répondant à l'enquête pour un volume de 65 000 poches en 2013.

La préparation des poches de nutrition parentérale dans les unités de soins répond, pour un grand nombre de ces établissements, à des besoins non programmés (urgence la nuit, le week-end ou les jours fériés) et donc à de très petites quantités de poches. Toutefois, pour quelques établissements parmi lesquels figurent plusieurs établissements avec réanimation néonatale, cette pratique répond à plus de 90% des besoins.

Ceci n'est pas compatible avec un haut niveau de qualité et de sécurité exigé pour la production des NP.

Par conséquent, la mission recommande l'arrêt de la production de NP dans les unités de soins.

Jusqu'à la suppression effective de la préparation de NP dans les services de soins, la mission recommande que soient assurées la mise en place de mesures de sécurisation et notamment :

- le calcul automatique des volumes à partir de la prescription médicale ;
- l'analyse pharmaceutique systématique de cette prescription ;
- le double contrôle, avec traçabilité, des différentes étapes de la préparation ;
- la pose de filtres particuliers en amont de la NP.

La mission recommande de surcroît, que les services de soins fassent également l'objet d'un ciblage dans le programme d'inspection pluriannuel sur les NP pour l'évaluation des conditions de préparation et d'administration des NP.

(Recommandations n° 16, 17, 38)

3.4.2 Réorganiser l'activité de préparation des NP dans les PUI

La mission a pu faire la cartographie des unités de préparation de NP en PUI. L'enquête montre que le volume de leur production pédiatrique est très variable selon les unités considérées allant de 50 à plus de 10 000 poches annuelles (pour leurs propres besoins pédiatriques). Ces unités assurent une bonne couverture géographique du territoire laissant toutefois certaines zones sous la dépendance du seul façonnier privé exerçant en France. Par ailleurs, l'exemple du CH de Chambéry montre que certains établissements ont des sous-traitants très éloignés d'eux avec pour conséquences des durées longues de transport et un stockage important de poches de NP. Seules 25% des sous-traitances ont une organisation avec un délai entre la commande et la réception de la poche inférieur à 12h.

Devant ce constat, **la mission recommande de réorganiser le dispositif de préparation des NP par les PUI sur la base des indicateurs cibles suivants :**

- **la distance entre le lieu de production de la poche et le lieu d'administration doit être compatible avec une organisation de la « prescription-production-branchement de la NP » dans un délai d'environ 8 heures ;**
- **dans chaque région, toute situation d'approvisionnement monopolistique, soit par une seule unité en PUI soit par le seul façonnier, doit être écartée pour des raisons de santé publique liées à la sécurité d'approvisionnement ;**
- **un niveau de production suffisant permettant de garantir la qualité requise de la production.**

La mission recommande que soient créées les conditions permettant aux ARS de procéder à une réorganisation régionale de l'activité de préparation des poches de NP par les PUI en fonction de ces critères.

(Recommandations n° 39, 40)

Signataires du rapport

Dr Roland CECCHI-TENERINI

Christel PIERRAT

Arnaud VANNESTE

RECOMMANDATIONS DE LA MISSION

Les recommandations ci-dessous sont regroupées suivant les axes de travail soulignés dans la conclusion. Les numéros des recommandations correspondent à leur ordre d'apparition dans le rapport.

N°	Recommandation	Autorité responsable	Echéance
L'harmonisation et la hiérarchisation des prescriptions de NP			
1	<p>Mettre en place, sous l'égide de la HAS une conférence de consensus afin de dégager rapidement, des recommandations pour les prescriptions de nutrition parentérale hospitalières pour la néonatalogie et la pédiatrie. Ces recommandations doivent aboutir à un arbre décisionnel :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ définir les critères d'introduction précoce et rapide de la nutrition entérale de manière à diminuer le recours à la NP au strict nécessaire et en limiter sa durée (sevrage précoce et progressif de la NP) ; ➤ quand la prescription de NP est indispensable, définir les critères de choix du type de poche à prescrire afin de privilégier le recours à des poches ayant l'AMM compte tenu de leur sécurité de fabrication ; ➤ quand le recours à l'AMM ne répond pas aux besoins de l'enfant, définir les critères permettant le recours à des poches standardisées sous les conditions suivantes : <ul style="list-style-type: none"> ➤ poches de formules prêtes à l'emploi (sans ajout ou supplémentation), ➤ un nombre de formules limité, validées nationalement ; ➤ dans les cas spécifiques de besoins auxquels ne répondent ni l'AMM ni les formules définies nationalement, définir les critères autorisant le recours à des prescriptions personnalisées à la carte. 	HAS	Fin 2015
L'amélioration de la qualité des processus de prescription et d'administration			
4	Assurer la validation de toutes les prescriptions de NP pédiatriques par un médecin senior.	établissements de santé	Immédiate
6	Coordonner sous l'égide de la DGOS, les travaux relatifs au développement d'un module sécurisé de prescription informatisée de nutrition parentérale. Ce module doit permettre la sécurisation du circuit de la préparation des NP jusqu'à leur administration (interfaçages avec les divers autres logiciels notamment de préparation). Ce module doit être compatible avec le logiciel de prescription médicamenteuse. Enfin, il doit être intégré dans le système d'information hospitalier. Les travaux doivent associer les sociétés françaises de néonatalogie, de pédiatrie, de nutrition clinique et métabolique et de pharmacie clinique.	DGOS	Fin 2015

7	Informatiser la prescription de la nutrition parentérale et le dossier médical dans tous les services de pédiatrie et de néonatalogie.	établissements de santé	Fin 2016
5	Augmenter le temps de pharmacien clinicien dans les services de soins, notamment en réanimation néonatale et en pédiatrie.	établissements de santé	2015-2018
2	Réaliser systématiquement des évaluations des pratiques professionnelles, au sein des établissements de santé, sur le respect des conditions de supplémentation prévues dans l'AMM des poches de NP.	établissements de santé	2015
3	Administrer tout médicament non nutritif séparément de la poche de NP, notamment par le biais d'une dérivation.	établissements de santé	Immédiate
8	Former tous les personnels soignants amenés à administrer des poches de NP à cette pratique et évaluer l'acquisition de leurs compétences.	établissements de santé	2015
9	Définir le nombre d'intervenant nécessaire pour garantir la sécurité au moment de la pose de la poche de NP et, le cas échéant, le rôle de chacun des opérateurs dans ce geste.	Sociétés savantes	Fin 2015
12	Appliquer les recommandations internationales de pose d'un filtre sur la ligne de perfusion de la NP au plus près de l'enfant.	établissements de santé	Immédiate
10	Établir dans chaque unité de soins, en pédiatrie et en néonatalogie, une procédure écrite de bonnes pratiques professionnelles pour l'administration d'une poche de NP et la liste des contrôles à réaliser avant son administration.	établissements de santé	Immédiate
11	Noter dans le dossier du patient, les contrôles effectués sur la poche, de NP tels que définis dans la procédure écrite, l'heure du contrôle et l'identification du soignant qui les a réalisés.	établissements de santé	Immédiate
13	Inscrire systématiquement dans le dossier patient le numéro d'identification de la poche administrée.	établissements de santé	Immédiate
14	Rédiger des recommandations de bonnes pratiques professionnelles concernant l'administration de mélanges nutritifs et de médicaments pour tout enfant hospitalisé, pour lequel est prescrit de la nutrition parentérale.	Sociétés savantes	Fin 2015
L'amélioration de la maîtrise des risques au cours de la préparation des NP			
22	Faire réaliser une analyse pharmaceutique de toutes les prescriptions de nutrition parentérale par un pharmacien formé et entraîné à ce type d'analyse.	établissements de santé	2015

25	Mettre en place un système informatique intégré sur l'ensemble des étapes de la chaîne allant de la prescription médicale jusqu'à l'administration des NP, en passant par la préparation et le cas échéant par l'automate de préparation, permettant de sécuriser l'ensemble de la chaîne sans retranscription de données.	établissements de santé	Fin 2016
26	Dans l'attente de cette informatisation, sécuriser le processus de préparation des NP sous la responsabilité du pharmacien, notamment par la modélisation de la prescription, la transmission des prescriptions au pharmacien pour en permettre l'analyse et les doubles contrôles, avec traçabilité, des opérations à risque.	établissements de santé	Immédiate
24	Mettre en place un automate de préparation de NP pour les unités de préparation qui n'en sont pas pourvues.	établissements de santé	2015
37	Mettre toute activité de préparation de NP sous responsabilité pharmaceutique et faire respecter la totalité des normes et Bonnes Pratiques en vigueur.	établissements de santé	Fin 2015
38	Etablir un programme pluriannuel d'inspection ciblé sur les conditions de préparation des NP dans les établissements de santé pour évaluer le niveau de conformité des unités de préparation des NP ainsi que les conditions de préparation et d'administration dans les unités de soins.	IGAS	2015
29	Conserver les préparations de NP en conditions réfrigérées garantissant un suivi en continu de la température avec traçabilité et système d'alarme (sondes qualifiées régulièrement).	établissements de santé	Immédiate
30	Rendre le temps de transport des poches de NP le plus court possible et dans le respect de la chaîne du froid avec traçabilité de la température de conservation.	établissements de santé	Immédiate
31	Confier la réception et le rangement des poches de NP dans des dispositifs de stockage, à la pharmacie ou en unités de soins, à des personnels qualifiés, désignés et formés.	établissements de santé	Immédiate
32	Faire réaliser, par les pharmaciens, la traçabilité complète des préparations délivrées et la vérification régulière des conditions de stockage des NP dans les unités de soins.	établissements de santé	Immédiate
34	Respecter les bonnes pratiques en vigueur relatives aux sous-traitances de préparations, notamment par la mise en place systématique d'un contrat définissant les responsabilités de chacune des parties.	établissements de santé	Immédiate
35	Faire converger les exigences du chapitre relatif aux sous-traitances dans les BPP et celui relatif aux activités externalisées	ANSM	2016

	dans les BPF et les renforcer par la définition d'un contrat type de sous-traitance intégrant l'obligation de co-signature des pharmaciens responsables des deux parties.		
36	Prévoir la réalisation, par le donneur d'ordres, d'audits réguliers du sous-traitant.	établissements de santé	Immédiate
27	Renforcer les BPP par la présence de recommandations sur les fréquences cibles de contrôles environnementaux des zones à atmosphère contrôlée.	ANSM	2016
28	Définir, par le biais du consensus professionnel et/ou de la modification des BPP, les types de contrôles à réaliser sur les préparations de NP et, le cas échéant, la méthode validée à appliquer, notamment pour les contrôles microbiologiques et endotoxiniques.	ANSM	2016
23	Proscrire l'adjonction de médicaments non nutritifs dans la poche de NP en phase de préparation.	établissements de santé	Immédiate
21	Parvenir à un consensus professionnel sur certaines pratiques en matière de préparation injectable, notamment comme l'utilisation de filtres à 0,22 µm au cours du procédé de préparation en conditions aseptiques ou du site d'injection des poches pour les prélèvements.	Sociétés savantes	Fin 2015
33	Fixer les dates limites d'utilisation des préparations de NP sur la base d'études de stabilité physico-chimique et de stérilité.	établissements de santé	Fin 2016
41	Inscrire au formulaire national de la pharmacopée française les préparations standardisées de NP après définition d'un nombre limité de formules.	ANSM	2016
19	Réviser la réglementation et les bonnes pratiques opposables relatives aux préparations injectables, notamment pour : <ul style="list-style-type: none"> ➤ déterminer plus finement les critères permettant d'apprécier le niveau de risque microbiologique des préparations de NP, notamment au regard des différentes modalités de préparation existantes ; ➤ déterminer en conséquence plus finement les critères conduisant à l'application des BPF aux PUI ; cela pourrait inclure une révision du régime d'autorisation des PUI concernant les préparations. 	ANSM DGS DGOS	2016
20	Définir dans les BPP, la place et les conditions dans lesquelles des préparations hospitalières préparées en conditions aseptiques peuvent être utilisées comme matières premières à la réalisation de préparations.	ANSM	2016
	Mettre en place une réflexion collective des sociétés savantes	Sociétés	Fin 2015

18	<p>sur l'installation de hottes à flux d'air laminaire dans certaines unités de soins des établissements de santé pour définir :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ leur place éventuelle, notamment en regard du délai d'administration des produits préparés, de leur durée d'administration et de la définition réglementaire des préparations relevant de la responsabilité pharmaceutique ; ➤ les situations éventuelles dans lesquelles il serait préconisé de les utiliser ; ➤ le cas échéant, les conditions d'installation, d'utilisation et les responsabilités en termes d'utilisation, d'entretien et de maintenance. 	savantes	
La réorganisation de l'offre territoriale de préparation de NP			
15	<p>Référencer dans les livrets thérapeutiques des établissements de santé des poches de nutrition parentérale ayant l'autorisation de mise sur le marché pour les catégories de patients qu'ils prennent en charge de façon à ce que la démarche de prescription puisse faire et fasse toujours appel, en première intention, aux spécialités pharmaceutiques disponibles sur le marché ; le recours à une préparation ne devant être envisagé qu'en seconde intention, lorsque les spécialités pharmaceutiques ne sont pas adaptées aux besoins de l'enfant.</p>	établissements de santé	Immédiate
16	<p>Cesser toute activité de préparation de nutrition parentérale en unité de soins, en faisant appel en première intention, aux spécialités pharmaceutiques avec AMM présentes sur le marché, et en seconde intention, à la réalisation de préparations en conditions sécurisées sous responsabilité pharmaceutique (PUI interne ou sous-traitance).</p>	établissements de santé	Fin 2015
17	<p>Assurer, jusqu'à la suppression effective de la préparation de NP dans les services de soins, la mise en place de mesures de sécurisation et notamment, le calcul automatique des volumes à partir de la prescription médicale, l'analyse pharmaceutique systématique de cette prescription, le double contrôle, avec traçabilité, des différentes étapes de la préparation, et la pose de filtres particuliers en amont de la NP pour se prémunir de problèmes éventuels, notamment de particules, de précipités et des conséquences d'une contamination microbiologique.</p>	établissements de santé	Immédiate
39	<p>Réorganiser le dispositif de préparation des NP par les PUI sur la base des indicateurs cibles suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ la distance entre le lieu de production de la poche et le lieu d'administration doit être compatible avec une organisation de la « prescription-production-branchement de la NP » dans un délai d'environ 8 heures ; ➤ dans chaque région, toute situation d'approvisionnement monopolistique, soit par une seule unité en PUI soit par le seul façonnier, doit être écartée pour des raisons de santé publique liées à la sécurité d'approvisionnement ; ➤ des unités de préparation dont l'activité, suffisamment 	ARS	2015 - 2018

	conséquence et régulière, devra permettre de garantir la qualité requise de la production.		
40	Créer les conditions permettant aux ARS de procéder à une réorganisation régionale de l'activité de préparation des poches de NP par les PUI en fonction de ces critères.	DGOS	mi 2015

LETTRE DE MISSION



MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ

La Ministre
JS/AB D14577

Paris, le 24 JAN. 2014

Note à
Monsieur Pierre BOISSIER
Chef de l'Inspection générale des affaires sociales

Objet : Mission sur les poches de nutrition parentérale en pédiatrie

La survenue en décembre 2013 de plusieurs cas de chocs septiques chez des nourrissons ayant entraîné leur décès au centre hospitalier de Chambéry a mis en lumière des risques liés à la nutrition parentérale pour les enfants hospitalisés ou pris en charge à domicile.

Je souhaite que votre mission porte **dans un premier temps spécifiquement sur le CH de Chambéry.**

Le rapport d'inspection de l'Agence Régionale de Santé Rhône-Alpes et de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé (ANSM), qui m'a été remis le 23 janvier 2014, a mis en évidence un certain nombre de dysfonctionnements dans l'application des procédures de qualité et de gestion des risques, en lien notamment avec la gestion des poches de nutrition parentérale.

Dans ces conditions, je souhaite que vous puissiez diligenter une enquête sur site, pour que vous m'indiquiez dans quelles conditions il a été fait application de la réglementation et de la politique de qualité et de sécurité des soins de l'établissement sur l'ensemble du circuit de gestion des poches de nutrition parentérale au sein du CH de Chambéry, de l'approvisionnement auprès des laboratoires pharmaceutiques jusqu'à l'administration aux patients, de la démarche de signalement des événements indésirables graves associés aux soins et d'analyse des causes aux modalités d'information des familles, afin de faire la lumière sur la totalité des étapes qui ont conduit à ces accidents. La responsabilité des différents intervenants dans le respect des exigences et des bonnes pratiques organisationnelles et professionnelles devra être clairement établie.

Sur cette base, la mission proposera toutes mesures pour renforcer la qualité et la sécurité des soins au CH de Chambéry.

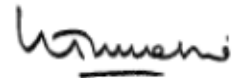
Les services de l'Agence Régionale de Santé Rhône-Alpes, ceux de l'ANSM et des experts nationaux reconnus en réanimation néonatale et en nutrition pédiatrique pourront être utilement sollicités dans le cadre de cette enquête.

Vous voudrez bien m'adresser un rapport d'étape pour le lundi 24 février 2014.

De façon plus générale, dans un second temps, je vous demande de diligenter, dans la prolongation du rapport établi en 2006, une mission relative aux poches de nutrition parentérale préparées à façon au sein d'établissements pharmaceutiques ou en pharmacie à usage intérieur et utilisées en pédiatrie. La mission devra dresser le bilan et formuler des préconisations sur les indications médicales, les modalités de prescription, de fabrication (poches, matières premières), de supplémentation (vitamines, ions, oligo éléments...), de transport et de stockage. Des recommandations sont également attendues en matière de conservation au sein des pharmacies à usage intérieur (PUI) ou dans le service prescripteur, de gestion des stocks, de délivrance et de traçabilité des poches.

Plus largement, la mission s'attachera, en recourant à l'analyse de travaux internationaux, à apprécier les bénéfices et les risques des préparations magistrales en nutrition parentérale, comparativement aux préparations industrielles de poches ayant une autorisation de mise sur le marché.

Je souhaite que cette partie de la mission puisse faire l'objet d'une note d'étape le 30 mars et d'un rapport final le 30 mai 2014.



Marisol TOURAINE

LISTE DES PERSONNES RENCONTREES

Cabinet de la ministre chargé des Affaires sociales et de la Santé

Bruno	MAQUART	Directeur de cabinet
Raymond	LE MOIGN	Directeur de cabinet adjoint
Jérôme	SALOMON	Conseiller technique

Direction générale de l'offre de soins

Jean	DEBEAUPUIS	Directeur général de l'Offre de soins
Paule	KUJAS	Adjointe au chef de bureau PF2 qualité sécurité des soins
Valérie	SALOMON	Conseillère du directeur général

Direction générale de la Santé

Philippe	BOURRIER	Chef du département des urgences sanitaires
Catherine	CHOMA	Sous directrice des produits de santé
Eliane	MALIKI	Conseillère experte en santé publique et environnementale
Jean Luc	TERMIGNON	Département des urgences sanitaires – bureau des alertes et réponses
Benoît	VALLET	Directeur général de la Santé

Direction de la recherche, études, évaluation et statistiques (DREES)

Gwennaëlle	BRILHAULT	Chef du bureau Etablissements de santé
Thierry	PROST	Chargé de mission

Haute Autorité de Santé

Dominique	MAIGNE	Directeur
Jean-Christophe	BRAS	Chef de la mission programmation
Catherine	DENIS	Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique – Chef du service évaluation des dispositifs
Michel	LAURENCE	Direction de l'amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des soins – Chef du service bonnes pratiques professionnelles
Thomas	LE LUDEC	Directeur de l'amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des soins
Laetitia	MAY	Direction de l'amélioration de la qualité des soins et de la sécurité des soins – Chef de la mission sécurité du patient
Jean Patrick	SALES	Directeur de l'évaluation médicale, économique et de santé publique

Société française d'hygiène hospitalière

Philippe	BERTHELOT	Président
Pascale	CHAIZE	Membre du conseil d'administration
Thierry	LAVIGNE	Membre

Société française de néonatalogie

Bernard	GUILLOIS	Secrétaire Général
---------	----------	--------------------

Société française de pédiatrie

Olivier	GOULET	Membre
---------	--------	--------

Société française de pharmacie clinique

Olivier	BOURDON	Membre
Rémi	VARIN	Président

Société francophone de nutrition clinique et métabolique

Eric	FONTAINE	Président du conseil d'administration
------	----------	---------------------------------------

CHU Bordeaux

Olivier	BRISSAUD	Chef de service réanimation néonatale et pédiatrie
Danielle	OULEY	Ingénieur qualité
Arnaud	VENET	Pharmacien
Sophie	ZAMARON	Directrice qualité

CH Chambéry

Laurent	AMICO	Vice président de la CME
Dominique	BEAUDOIN	Coordonnateur de la gestion des risques associés aux soins et responsable du management de la qualité de la prise en charge médicamenteuse
Arnaud	BUFFIN	Chef de service de pédiatrie
Christine	CHUNIAUD-LOUCHE	Pharmacien
Nathalie	CROZET	Cadre de santé de l'unité de réanimation néonatale
Michel	DEIBER	Chef de service de l'unité de réanimation néonatale
Pierre	DUBOIS	Directeur adjoint qualité et relations avec les usagers
Emmanuel	FORESTIER	Infectiologue président du CLIN
Sylvia	GOTTELAND	Directrice adjointe
Patrick	LESAGE	Président de la CME
Marion	LEVAST	Biologiste
Franck-Olivier	MALLAVAL	Chef de service équipe opérationnelle d'hygiène
Guy-Pierre	MARTIN	Directeur
Didier	RAFFENOT	Biologiste chef de service
Georges	RABATEL	Pharmacien chef de service

CHU Grenoble

Thierry	DEBILLON	Médecin responsable de la clinique universitaire de réanimation pédiatrique et médecine néonatale
Luc	FORONI	Pharmacien responsable du pôle pharmacie
Corentine	LE GOFF	Directeur référent du pôle couple enfant
Roselyne	MAZET	Pharmacien
Marie José	ROBEIN DOBREMEZ	Pharmacien
Philippe	SAVIUC	Médecin en hygiène hospitalière et gestion des risques
Patrice	TROUILLER	Pharmacien responsable du secteur nutrition parentérale

CHD Vendée LA ROCHE SUR YON

Jean Pierre	BROSSIER	Pédiatre
Francis	BULTEAU	Cadre supérieur du pôle médico-technique
Anne Marie	ROUAS	Cadre supérieur du pôle Femme-enfant
Yannick	POIRIER	Pharmacien

CHU Nîmes

Jean-Olivier	ARNAUD	Directeur général du CHU de Nîmes
Charles	ARICH	Président de la délégation qualité gestion des risques
Emilie	BARDE	Directrice du système d'information hospitalier
Christian	CZESCHAN	Responsable du service informatique
Jean-Emmanuel	DE LA COUSSAYE	Président de la CME
Julien	DELONCA	Ingénieur qualité gestion des risques
Massimo	DI MAIO	Médecin en pédiatrie
Marie Claude	GASTE	Directrice coordonnatrice générale des soins
Serge	ILUNGA	Médecin en réanimation néonatale
Jean-Marie	KINOWSKI	Chef du pôle pharmacie santé publique
Michèle	LE QUELLEC	Directrice par interim de la qualité et gestion des risques

Pierre	MARES	Chef du pôle Femmes – Enfant
Catherine	MARINO	Cadre supérieur de santé à la direction qualité gestion des risques
Annie	PETROFF	Cadre supérieur du pôle Femmes – enfants
Brigitte	RICHAUD-MOREL	Pharmacien équipe opérationnelle d'hygiène
Isabelle	SERVETTINI	Cadre administratif du pôle Femmes – enfants
<u>Hôpital privé de la Seine Saint Denis</u>		
Claire	COMBES	Directeur adjoint
Marie	DOUCE	Sage femme responsable du pôle périnatal
Angélique	DUCROCQ	Infirmière puéricultrice référente en néonatalogie
Mustapha	LAKHDARI	Pédiatre
Patrice	LEMAIRE	Pharmacien
<u>Hôpital d'enfants de Margency</u>		
Françoise	AUBIER	Médecin chef
Hamid	AZLAGUI-MARCONNIS	Pédiatre
Catherine	HERMABESSIERE	Médecin présidente de CME
Cécile	MOATTI	Pharmacien
Laurence	MOREAU	IDE coordinatrice
Jean Christophe	MULLER	Directeur
Isabelle	PHARAON	Médecin
Véronique	ROUSSEL	IDE coordinatrice
Solenne	SIBILLOT	Responsable qualité
<u>Hôpitaux Universitaires de Genève</u>		
Pascal	BONNABRY	Pharmacien chef de service
Lucie	BOUCHOUD	Pharmacien
Ricardo	PFISTER	Pédiatre néonatalogiste
<u>Laboratoire BAXTER FASONUT</u>		
Céline	AKNINE	Chargée de la nutrition parentérale à façon BAXTER
Olivier	GRUMEL	Chargé des affaires publiques France
Jean Pierre	HUE	Pharmacien responsable intérimaire BAXTER
Catherine	RIVES	Pharmacien responsable business hôpital FASONUT
 <u>Laboratoire FRESENIUS KABI</u>		
Michel	BEGAUD	Directeur général
Sylvie	BERTHOU-TALAB	Pharmacien responsable
<u>Personnes qualifiées</u>		
Marie-Lucie	BRUNET	Pharmacien praticien hospitalier – Unité pharmacie Cochin – Hôpitaux universitaires Paris centre
François	CHAST	Chef du service pharmacie clinique – Hôpitaux universitaires Paris centre

**ANNEXE 1 : ENQUETE IGAS AUPRES DES
ETABLISSEMENTS SUR LES PRATIQUES EN
MATIERE DE NUTRITION PARENTERALE**



Pratiques en matière de nutrition parentérale

SOMMAIRE

1) Informations générales

2) Prescription médicale de nutrition parentérale

3) Préparation

4) Stockage et réception dans le service des poches de nutrition parentérales

5) Administration des poches parentérales

6) Cas particulier des situations non programmées

7) Gestion des évènements indésirables liés à la nutrition parentérale

**Debut du
questionnaire**

Suivant >>

Pratiques en matière de nutrition parentérale

1) Informations générales

1.1 FINESS juridique de l'établissement

1.2 Catégorie d'établissement

1.3 Niveau de la maternité

Services de pédiatrie (cumul de tous les services de pédiatrie de l'établissement)

1.4 Nombre de lits en 2013

Néonatalogie

1.5 Avez -vous une service de néonatalogie?

1.51 Nombre de lits en 2013

1.52 DMS en 2013 (en jours, ex 3,4)

1.53 Taux d'occupation en 2013 (en pourcentage, ex 78%)

Néonatalogie soins intensifs

1.6 Avez -vous une service de néonatalogie soins intensifs?

1.61 Nombre de lits en 2013

1.62 DMS en 2013 (en jours)

1.63 Taux d'occupation en 2013 (%)

Réanimation néonatale

1.7 Avez -vous une service de réanimation néonatale?

1.71 Nombre de lits en 2013

1.72 DMS en 2013 (en jours)

1.73 Taux d'occupation en 2013 (%)

[Sommaire](#)

Suivant >>

1.8 L'établissement est-il un centre agréé ou un centre expert pour la Nutrition parentérale à domicile pour enfants ?

1.9 La PUI de votre établissement possède-t-elle une unité de fabrication de nutriments parentéraux pédiatriques ?

Si oui, quel est le nombre de poches de nutriments parentéraux pédiatriques fabriquées en 2013 ?

1.91 Pour les besoins de votre établissement ?

1.92 Pour d'autres établissements ?

1.93 Pour des patients en nutrition parentérale à domicile ?

1.10 Votre établissement passe-t-il commande de poches à un sous-traitant extérieur (industriel, façonnier ou PUI d'un autre établissement)?

Si oui, quelle modalité d'achat est adoptée ?

1.11 Poches avec AMM

1.12 Poches fabriquées en sous-traitance par un façonnier

1.13 Poches fabriquées en sous-traitance par une PUI extérieure

- coopération interhospitalière
- procédure CMP
- procédure code du commerce

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant >>](#)

A) Pédiatrie (données du service de pédiatrie le plus consommateur de nutrition parentérale pédiatrique)

Fréquence des nutriments parentéraux (NP) lors des séjours

1P1) (Nombre de journées d'hospitalisation avec NP) / (Nombre de journées d'hospitalisation en 2013) (en pourcentage)

A qui avez vous fait appel en 2013 pour répondre aux besoins en matière de nutriments parentéraux et dans quelles quantités ?

		Nombre de poches binaires avec ou sans vitamines	Nombre de poches ternaires avec ou sans vitamines	Nombre de poches de lipides avec ou sans vitamines liposolubles (1)
Poches préparées par le service de soins	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par la PUI de l'Ets	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par la PUI d'un autre Ets (sous traitance)	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par un façonnier (2)	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches venant d'un fabricant de poches avec AMM (3)		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

[« Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant »](#)

1: Cette colonne ne concerne que l'utilisation de lipides séparés des autres composants

2 : Fasonut, Murette

3 : Baxter, Fresenius, etc

1) Informations générales (suite)

B) Néonatalogie

Fréquence des nutriments parentéraux (NP) lors des séjours

1Neo1) (Nombre de journées d'hospitalisation avec NP) / (Nombre de journées d'hospitalisation en 2013) (en pourcentage)

A qui avez vous fait appel en 2013 pour répondre aux besoins en matière de nutriments parentéraux et dans quelles quantités ?

		Nombre de poches binaires avec ou sans vitamines	Nombre de poches ternaires avec ou sans vitamines	Nombre de poches de lipides avec ou sans vitamines liposolubles (1)
Poches préparées par le service de soins	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par la PUI de l'Ets	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par la PUI d'un autre Ets (sous traitance)	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par un façonnier (2)	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches venant d'un fabricant de poches avec AMM (3)		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

« Précédent

[Sommaire](#)

Suivant »

3.1

1: Cette colonne ne concerne que l'utilisation de lipides séparés des autres composants

2 : Fasonut, Marette

3 : Baxter, Fresenius, etc

1) Informations générales (suite)

C) Néonatalogie Soins Intensifs

Fréquence des nutriments parentéraux (NP) lors des séjours

1Nsi1) (Nombre de journées d'hospitalisation avec NP) / (Nombre de journées d'hospitalisation en 2013) (en pourcentage)

A qui avez vous fait appel en 2013 pour répondre aux besoins en matière de nutriments parentéraux et dans quelles quantités ?

		Nombre de poches binaires avec ou sans vitamines	Nombre de poches ternaires avec ou sans vitamines	Nombre de poches de lipides avec ou sans vitamines liposolubles (1)
Poches préparées par le service de soins	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par la PUI de l'Ets	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par la PUI d'un autre Ets (sous traitance)	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par un façonnier (2)	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches venant d'un fabricant de poches avec AMM (3)		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

« Précédent

[Sommaire](#)

Suivant »

1: Cette colonne ne concerne que l'utilisation de lipides séparés des autres composants

2 : Fasonut, Murette

3 : Baxter, Fresenius, etc

1) Informations générales (suite)

D) Réanimation néonatale

Fréquence des nutriments parentéraux (NP) lors des séjours

1Nréa1) (Nombre de journées d'hospitalisation avec NP) / (Nombre de journées d'hospitalisation en 2013) (en pourcentage)

A qui avez vous fait appel en 2013 pour répondre aux besoins en matière de nutriments parentéraux et dans quelles quantités ?

		Nombre de poches binaires avec ou sans vitamines	Nombre de poches ternaires avec ou sans vitamines	Nombre de poches de lipides avec ou sans vitamines liposolubles (1)
Poches préparées par le service de soins	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par la PUI de l'Ets	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par la PUI d'un autre Ets (sous traitance)	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches préparées par un façonnier (2)	préparation standardisée	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Préparation à la carte	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Poches venant d'un fabricant de poches avec AMM (3)		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant >>](#)

1: Cette colonne ne concerne que l'utilisation de lipides séparés des autres composants

2 : Fasonut, Marette

3 : Baxter, Fresenius, etc

2) Prescription médicale de nutrition parentérale

En situation programmée, à ce jour, quel type de préparation de nutrition parentérale (NP) prescrivez vous selon les différentes classes suivantes ?

Âge gestationnel (néonatalogie)	Type de préparation (plusieurs choix possibles)
<28SA les 48 premières heures	<input type="checkbox"/> Préparation standardisée <input type="checkbox"/> Préparation à la carte <input type="checkbox"/> Poche industrielle type pediaven
<28SA Période intermédiaire	<input type="checkbox"/> Préparation standardisée <input type="checkbox"/> Préparation à la carte <input type="checkbox"/> Poche industrielle type pediaven
<28SA Quand poids >1200g	<input type="checkbox"/> Préparation standardisée <input type="checkbox"/> Préparation à la carte <input type="checkbox"/> Poche industrielle type pediaven
28<SA<31+6j	<input type="checkbox"/> Préparation standardisée <input type="checkbox"/> Préparation à la carte <input type="checkbox"/> Poche industrielle type pediaven
32<SA<36+6j	<input type="checkbox"/> Préparation standardisée <input type="checkbox"/> Préparation à la carte <input type="checkbox"/> Poche industrielle type pediaven
>37 SA	<input type="checkbox"/> Préparation standardisée <input type="checkbox"/> Préparation à la carte <input type="checkbox"/> Poche industrielle type pediaven
Pédiatrie	Type de préparation (plusieurs choix possibles)
Enfants avec une durée de NP < 1mois	<input type="checkbox"/> Préparation standardisée <input type="checkbox"/> Préparation à la carte <input type="checkbox"/> Poche industrielle type pediaven
Enfants avec une durée de NP 1 mois <NP <3 mois	<input type="checkbox"/> Préparation standardisée <input type="checkbox"/> Préparation à la carte <input type="checkbox"/> Poche industrielle type pediaven
Enfants avec une durée de NP > 3 mois	<input type="checkbox"/> Préparation standardisée <input type="checkbox"/> Préparation à la carte <input type="checkbox"/> Poche industrielle type pediaven

[Sommaire](#)

<< Précédent

4

Suivant >>

2) Prescription médicale de nutrition parentérale (suite)

A) Pédiatrie (données du service de pédiatrie le plus consommateur de nutrition parentérale pédiatrique)

Conception de la prescription

2P1 Avez-vous un référentiel de prescription ?

2P2 Par qui est faite et signée la prescription ?

- Médecin senior
- Interne avec validation par un médecin senior
- Interne sans validation par un médecin senior

Rédaction de la prescription

2P3 La rédaction de la prescription est-elle ?

2P4 Si elle est informatisée, quel est le type d'outil utilisé ?

Transmission de la prescription

2P5 Y-at-il transmission de la prescription directement du service au façonnier ou au sous traitant ?

2P6 Lors de la transmission de la prescription à la PUI, comment se fait-elle ?

2P7 Si la prescription est transmise par informatique, quel est le type d'outil utilisé ?

Analyse de la prescription par le pharmacien

2P8 La prescription est-elle analysée par un pharmacien ?

2P9 Y-at-il un temps pharmaceutique dédié (pharmacien clinicien ou interne en pharmacie) au sein des services de soins (réponse en ETP)

Le dossier médical

2P10 Quel est le support du dossier médical ?

2P11 Si le dossier médical est informatisé, quel est le type d'outil utilisé ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

2) Prescription médicale de nutrition parentérale (suite)

B) Néonatalogie

Conception de la prescription

2Néo1 Avez-vous un référentiel de prescription ?

2Néo2 Par qui est faite et signée la prescription ?

- Médecin senior
- Interne avec validation par un médecin senior
- Interne sans validation par un médecin senior

Rédaction de la prescription

2Néo3 La rédaction de la prescription est-elle ?

2Néo4 Si elle est informatisée, quel est le type d'outil utilisé ?

Transmission de la prescription

2Néo5 Y-at-il transmission de la prescription directement du service au façonnier ou au sous traitant ?

2Néo6 Lors de la transmission de la prescription à la PUI, comment se fait-elle ?

2Néo7 Si la prescription est transmise par informatique, quel est le type d'outil utilisé ?

Analyse de la prescription par le pharmacien

2Néo8 La prescription est-elle analysée par un pharmacien ?

2Néo9 Y-at-il un temps pharmaceutique dédié (pharmacien clinicien ou interne en pharmacie) au sein des services de soins (réponse en ETP)

Le dossier médical

2Néo10 Quel est le support du dossier médical ?

2Néo11 Si le dossier médical est informatisé, quel est le type d'outil utilisé ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

2) Prescription médicale de nutrition parentérale (suite)

C) Néonatalogie Soins Intensifs

Conception de la prescription

2Nsi1 Avez-vous un référentiel de prescription ?

2Nsi2 Par qui est faite et signée la prescription ?

- Médecin senior
- Interne avec validation par un médecin senior
- Interne sans validation par un médecin senior

Rédaction de la prescription

2Nsi3 La rédaction de la prescription est-elle ?

2Nsi4 Si elle est informatisée, quel est le type d'outil utilisé ?

Transmission de la prescription

2Nsi5 Y-at-il transmission de la prescription directement du service au façonnier ou au sous traitant ?

2Nsi6 Lors de la transmission de la prescription à la PUI, comment se fait-elle ?

2Nsi7 Si la prescription est transmise par informatique, quel est le type d'outil utilisé ?

Analyse de la prescription par le pharmacien

2Nsi8 La prescription est-elle analysée par un pharmacien ?

2Nsi9 Y-at-il un temps pharmaceutique dédié (pharmacien clinicien ou interne en pharmacie) au sein des services de soins (réponse en ETP)

Le dossier médical

2Nsi10 Quel est le support du dossier médical ?

2Nsi11 Si le dossier médical est informatisé, quel est le type d'outil utilisé ?

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant >>](#)

2) Prescription médicale de nutrition parentérale (suite)

D) Réanimation néonatale

Conception de la prescription

2Nréal1 Avez-vous un référentiel de prescription

2Nréal2 Par qui est faite et signée la prescription ?

- Médecin senior
- Interne avec validation par un médecin senior
- Interne sans validation par un médecin senior

Rédaction de la prescription

2Nréal3 La rédaction de la prescription est-elle ?

2Nréal4 Si elle est informatisée, quel est le type d'outil utilisé ?

Transmission de la prescription

2Nréal5 Y-at-il transmission de la prescription directement du service au façonnier ou au sous traitant ?

2Nréal6 Lors de la transmission de la prescription à la PUI, comment se fait-elle ?

2Nréal7 Si la prescription est transmise par informatique, quel est le type d'outil utilisé ?

Analyse de la prescription par le pharmacien

2Nréal8 La prescription est-elle analysée par un pharmacien ?

2Nréal9 Y-at-il un temps pharmaceutique dédié (pharmacien clinicien ou interne en pharmacie) au sein des services de soins (réponse en ETP)

Le dossier médical

2Nréal10 Quel est le support du dossier médical ?

2Nréal11 Si le dossier médical est informatisé, quel est le type d'outil utilisé ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

3) Préparation

Les parties 3.1 et 3.2 ne sont visibles que si vous faites appel à une sous-traitance (pages 7 et 8)

La partie 3.3 n'est visible que si vous avez une unité de fabrication interne (pages 9 à 12)

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant >>](#)

3-1) En cas de sous traitance

Quand l'établissement passe commande de poches à un sous traitant extérieur (façonnier ou PUI d'une entité juridique différente)

		Sous traitance auprès d'une PUI		Sous traitance auprès d'un façonnier		Inscription dans le contrat de sous traitance
		Poches à façon	Poches Standardisées	Poches à façon	Poches Standardisées	
Quelles sont les quantités annuelles ?		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Quel est le délai moyen entre commande et réception (en heures) ?		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Quel est le nombre de jours entre la préparation et la date de péremption de la poche (en jours) ?	binaires	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	binaires + Vitamines	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	ternaires	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	ternaires + Vitamines	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Lipides avec ou sans vitamines liposolubles	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Qui est responsable de la libération des poches à l'issue de la fabrication ?		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Une traçabilité de la température de conservation des poches depuis la fin de la fabrication jusqu'à la réception par l'établissement est-elle réalisée (1)		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Quel est le nombre d'audits du sous traitant effectués par l'établissement donneur d'ordre sur les années 2009-2010-2011-2012-2013		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Prix unitaire par poche prévu au contrat (en €)		<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

1 : On entend par traçabilité de la température, la présence de sondes de mesure permettant le transfert et la vérification des données de température sur informatique ou papier.

3-2) Réception de la poche fabriquée par le sous traitant

Réception directe dans le service

Le service de soins réceptionne-t-il directement des poches depuis le sous traitant ?

32P Pédiatrie (un seul service / établissement Cf. glossaire)

32Néo Néonatalogie

32Nsi Néonatalogie soins intensifs

32Nréa Réanimation néonatale

Réception à la PUI de l'établissement

32Réc Qui réceptionne ?

- Pharmacien
- interne en pharmacie
- préparateur
- agent hospitalier
- autre

32Cont Qui contrôle la commande (contenu et respect des conditions de température pendant le transport) ?

- Pharmacien
- interne en pharmacie
- préparateur
- agent hospitalier
- autre

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

3-3) En cas de préparation interne par la PUI de l'établissement

Edition des fiches de fabrication

33ff Si la prescription est informatisée, le logiciel permet-il l'édition directe d'une fiche de fabrication ?

33tr La transformation de la prescription en fiche de fabrication nécessite-t-elle une retranscription des données ?

33vf Si oui, la retranscription fait-elle l'objet d'une vérification par une personne différente ?

33out Quel est le type d'outil utilisé pour la transformation de la prescription en fiche de fabrication ?

Parmi les produits suivants, lesquels la PUI accepte-t-elle d'intégrer dans les poches préparées à façon ?

	Poches binaires	Poches ternaires
Oligoéléments	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vitamines	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vancomycine	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Héparine	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antiacides	<input type="text"/>	<input type="text"/>
EPO	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autres Précisez	<input type="text"/>	<input type="text"/>

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Equipements et moyens de la PUI pour la fabrication des poches de nutrition parentérale

Hotte à flux d'air laminaire	33h1 Nombre de hottes	<input type="text"/>
	33h2 Nombre total de postes	<input type="text"/>
	33h3 Les hottes sont-elles dédiées à la NP ?	<input type="text" value=""/>
Isolateur	33i1 Nombre d'isolateurs	<input type="text"/>
	33i2 Nombre total de postes	<input type="text"/>
	33i3 Les isolateurs sont-elles dédiées à la NP ?	<input type="text" value=""/>
Automate	33a1 De combien d'automates disposez vous ?	<input type="text"/>
	33a3 Est-il ou sont ils interfacé(s) avec la prescription ?	<input type="text" value=""/>

33t1 Quel est le temps pharmaceutique (pharmacien et interne en pharmacie) dédié à la gestion de l'activité de préparation (ETP)

33t2 Quel est le temps en manipulateurs (opérateurs préparant les poches) dédié à l'activité de préparation (ETP)

Equipements et moyens de la PUI pour le contrôle des poches de nutrition parentérale fabriquées

33o Osmomètre

33adp Appareil de dosage physico-chimique

Hotte à flux d'air laminaire (par exemple pour le contrôle microbiologique)	33ho1 Nombre de hottes	<input type="text"/>
	33ho2 Nombre total de postes	<input type="text"/>

33tp Temps pharmaceutique (pharmacien et interne en pharmacie) dédié à la gestion du contrôle (ETP)

33tnp Temps de personnel non pharmacien contrôlant les poches (ETP)

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant >>](#)

Contrôles des poches fabriquées

	Systématique sur toutes les poches	Si non, fréquence des contrôles (par exemple 1/jour, 3/mois etc.)
Dosage du sodium	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dosage du potassium	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Dosage d'autres électrolytes Fréquence	<input type="text"/>	
Dosage du glucose	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mesure de l'osmolalité	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Pesée de la poche	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Mirage de la poche	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vérification de l'intégrité de la poche	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Contrôle microbiologique	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Contrôle des endotoxines	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Contrôle de l'étiquetage	<input type="text"/>	<input type="text"/>

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Contrôles environnementaux de routine effectués en zone à atmosphère contrôlée de préparation

	Type de contrôle	Fréquence des contrôles (par exemple 1/jour, 3/mois etc.)
Contrôles de la hotte à flux d'air laminaire	Prélèvements d'air	<input type="text"/>
	Boîte de pétri d'exposition	<input type="text"/>
	Géloses contact	<input type="text"/>
	Empreintes de gants	<input type="text"/>
Contrôles de l'isolateur	Prélèvements d'air	<input type="text"/>
	Boîte de pétri d'exposition	<input type="text"/>
	Géloses contact	<input type="text"/>
	Ecouvillons	<input type="text"/>
	Empreintes de gants	<input type="text"/>
	Test d'étanchéité de l'isolateur	<input type="text"/>
	Test d'étanchéité des annexes	<input type="text"/>

Classe obtenue pour l'environnement direct autour des hottes ?

Classe obtenue pour l'environnement direct autour des isolateurs ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

4) Stockage et réception dans le service des poches de nutrition parentérales à façon et standardisées

4-1) Stockage primaire à la PUI

La PUI stocke-t-elle des poches de nutrition parentérale ?

4s1 Poches à façon

4s2 Poches standardisées

4s3 Si oui, la température de stockage est suivie:

4s4 Si des sondes permettent le suivi des températures de stockage, y-a-t-il un système d'alarme reporté sur une permanence 24h/24 ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Pédiatrie (données du service de pédiatrie le plus consommateur de nutrition parentérale pédiatrique)

4-2) Transport entre la PUI et les services de soins

42p1 Qui assure le transport des poches entre la PUI et les services de soins ?

- Service "transport" de l'établissement Personnel du service de soins
 Personnel de la PUI Autre

42p2 Quel est le délai moyen entre la sortie de la PUI et l'arrivée ds le service de soins (minutes) ?

42p3 Une traçabilité de la température de conservation des poches depuis la sortie de la PUI jusqu'à la réception dans le service de soins est elle effectuée ? (1)

- Oui par enregistreur de température Non

4-3) Réception dans le service de soins

43p1 Quelle est la qualité de la personne qui réceptionne les poches ?

- Médecin IDE ou puéricultrice
 Interne du service Cadre
 Sage femme ASH

43p2 Est-ce une ou des personne(s) nommément désignée(s) comme responsable(s) de la réception des poches ?

4-4) Stockage secondaire dans le service

Y-at-il un stock secondaire, au sein des services de soins ?

44p1 Poches à façon

44p2 Poches standardisées

44p3 Si oui, la température de stockage est suivie:

44p4 Si des sondes permettent le suivi des températures durant le stockage secondaire, sont-elles reliées à un système d'alarme reporté sur une permanence 24h/24 ?

1 : On entend par traçabilité de la température, la présence de sondes de mesure permettant le transfert et la vérification des données de température sur informatique ou papier.

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Néonatalogie

4-2) Transport entre la PUI et les services de soins

42neo1 Qui assure le transport des poches entre la PUI et les services de soins ?

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Service "transport" de l'établissement | <input type="checkbox"/> Personnel du service de soins |
| <input type="checkbox"/> Personnel de la PUI | <input type="checkbox"/> Autre |

42neo2 Quel est le délai moyen entre la sortie de la PUI et l'arrivée ds le service de soins (minutes) ?

42neo3 Une traçabilité de la température de conservation des poches depuis la sortie de la PUI jusqu'à la réception dans le service de soins est elle effectuée ? (1)

- Oui par enregistreur de température Non

4-3) Réception dans le service de soins

43neo1 Quelle est la qualité de la personne qui réceptionne les poches ?

- | | |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Médecin | <input type="checkbox"/> IDE ou puericultrice |
| <input type="checkbox"/> Interne du service | <input type="checkbox"/> Cadre |
| <input type="checkbox"/> Sage femme | <input type="checkbox"/> ASH |

43neo2 Est-ce une ou des personne(s) nommément désignée(s) comme responsable(s) de la réception des poches ?

4-4) Stockage secondaire dans le service

Y-at-il un stock secondaire, au sein des services de soins ?

44neo1 Poches à façon

44neo2 Poches standardisées

44neo3 Si oui, la température de stockage est suivie:

44neo4 Si des sondes permettent le suivi des températures durant le stockage secondaire, sont-elles reliées à un système d'alarme reporté sur une permanence 24h/24 ?

1 : On entend par traçabilité de la température, la présence de sondes de mesure permettant le transfert et la vérification des données de température sur informatique ou papier.

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Néonatalogie soins Intensifs

4-2) Transport entre la PUI et les services de soins

42nsi1 Qui assure le transport des poches entre la PUI et les services de soins ?

- Service "transport" de l'établissement Personnel du service de soins
 Personnel de la PUI Autre

42nsi2 Quel est le délai moyen entre la sortie de la PUI et l'arrivée ds le service de soins (minutes) ?

42nsi3 Une traçabilité de la température de conservation des poches depuis la sortie de la PUI jusqu'à la réception dans le service de soins est elle effectuée ? (1)

- Oui par enregistreur de température Non

4-3) Réception dans le service de soins

43nsi1 Quelle est la qualité de la personne qui réceptionne les poches ?

- Médecin IDE ou puericultrice
 Interne du service Cadre
 Sage femme ASH

43nsi2 Est-ce une ou des personne(s) nommément désignée(s) comme responsable(s) de la réception des poches ?

4-4) Stockage secondaire dans le service

Y-at-il un stock secondaire, au sein des services de soins ?

44nsi1 Poches à façon

44nsi2 Poches standardisées

44nsi3 Si oui, la température de stockage est suivie:

44nsi4 Si des sondes permettent le suivi des températures durant le stockage secondaire, sont-elles reliées à un système d'alarme reporté sur une permanence 24h/24 ?

1 : On entend par traçabilité de la température, la présence de sondes de mesure permettant le transfert et la vérification des données de température sur informatique ou papier.

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Réanimation néonatale

4-2) Transport entre la PUI et les services de soins

42nréa1 Qui assure le transport des poches entre la PUI et les services de soins ?

- Service "transport" de l'établissement Personnel du service de soins
 Personnel de la PUI Autre

42nréa2 Quel est le délai moyen entre la sortie de la PUI et l'arrivée ds le service de soins (minutes) ?

42nréa3 Une traçabilité de la température de conservation des poches depuis la sortie de la PUI jusqu'à la réception dans le service de soins est elle effectuée ? (1)

- Oui par enregistreur de température Non

4-3) Réception dans le service de soins

43nréa1 Quelle est la qualité de la personne qui réceptionne les poches ?

- Médecin IDE ou puéricultrice
 Interne du service Cadre
 Sage femme ASH

43nréa2 Est-ce une ou des personne(s) nommément désignée(s) comme responsable(s) de la réception des poches ?

4-4) Stockage secondaire dans le service

Y-at-il un stock secondaire, au sein des services de soins ?

44nréa1 Poches à façon

44nréa2 Poches standardisées

44nréa3 Si oui, la température de stockage est suivie:

44nréa4 Si des sondes permettent le suivi des températures durant le stockage secondaire, sont-elles reliées à un système d'alarme reporté sur une permanence 24h/24 ?

1 : On entend par traçabilité de la température, la présence de sondes de mesure permettant le transfert et la vérification des données de température sur informatique ou papier.

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Pédiatrie (données du service de pédiatrie le plus consommateur de nutrition parentérale pédiatrique)

5) Administration des poches parentérales

Pose des poches de nutrition parentérale

5p1 Quel est le nombre de personnes mobilisées pour l'administration d'une poche ?

5p2 Existe-t-il une procédure écrite relative aux contrôles à effectuer sur la poche avant son administration ?

5p3 Si oui, parmi les points suivants, quels sont ceux que la procédure demande de vérifier ?

- identification patient aspect du mélange
 contenu de la poche en regard de la prescription date de péremption
 intégrité de la poche

5p4 Parmi les points suivants, quels sont ceux que la procédure demande de tracer (date et signature par la personne qui les a effectuées) ?

- identification patient aspect du mélange
 contenu de la poche en regard de la prescription date de péremption
 intégrité de la poche

5p5 Le branchement des poches de nutrition parentérale a-t-il lieu dans une plage horaire journalière fixe pour tous les enfants (en dehors des situations d'urgence) ?

5p6 Quelle est la durée d'administration d'une poche ?

5p7 Le personnel qui administre les poches bénéficie-t-il d'une formation spécifique pour cette activité ?

5p8 L'amplitude horaire journalière des IDE, des puéricultrices et des sages femmes est-elle de 12 heures ?

Branchement des poches de nutrition parentérale

5p9 Un filtre est-il apposé sur la ligne d'administration de la nutrition parentérale ?

- 1,2 μ 0,22 μ Aucun

5p10 A quelle fréquence la ligne d'administration de la nutrition parentérale est elle changée en routine ?

5p11 Lorsque la nutrition parentérale n'est pas branchée en direct sur le cathéter, à quelle fréquence est changé le dispositif intermédiaire (pieuvres robinet, rampe multi-voies, ...) en routine ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Supplémentation des poches

Quand une supplémentation est réalisée dans le service, est-elle effectuée directement dans la poche ou en dérivation (en Y) ?

	Dans la poche nutrition parentérale	En dérivation (en Y)
Oligoéléments	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vitamines	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ions	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antibiotiques	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Héparine	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antiacides	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autres	<input type="text"/>	<input type="text"/>

5p12 La supplémentation est-elle toujours réalisée selon une prescription écrite, horodatée et signée ?

5p13 La personne qui effectue la supplémentation est-elle la même que celle qui réalise l'administration ?

5p14 Où est réalisée la supplémentation ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- au lit du patient
- dans le poste de soins sans hotte
- autre

Traçabilité de l'administration

5p15 L'administration des poches standard est elle tracée dans le dossier patient par inscription du numéro de lot de la poche ?

5p16 Si oui, cette traçabilité est elle transmise à la PUI ?

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant >>](#)

Neonatalogie

5) Administration des poches parentérales

Pose des poches de nutrition parentérale

5neo1 Quel est le nombre de personnes mobilisées pour l'administration d'une poche

5neo2 Existe -t-il une procédure écrite relative aux contrôles à effectuer sur la poche avant son administration ?

5neo3 Si oui, parmi les points suivants, quels sont ceux que la procédure demande de vérifier ?

- identification patient aspect du mélange
 contenu de la poche en regard de la prescription date de péremption
 intégrité de la poche

5neo4 Parmi les points suivants, quels sont ceux que la procédure demande de tracer (date et signature par la personne qui les a effectuées) ?

- identification patient aspect du mélange
 contenu de la poche en regard de la prescription date de péremption
 intégrité de la poche

5neo5 Le branchement des poches de nutrition parentérale a-t-il lieu dans une plage horaire journalière fixe pour tous les enfants (en dehors des situations d'urgence) ?

5neo6 Quelle est la durée d'administration d'une poche ?

5neo7 Le personnel qui administre les poches bénéficie-t-il d'une formation spécifique pour cette activité ?

5neo8 L'amplitude horaire journalière des IDE, des puericultrices et des sages femmes est-elle de 12 heures ?

Branchement des poches de nutrition parentérale

5neo9 Un filtre est-il apposé sur la ligne d'administration de la nutrition parentérale ?

- 1,2µ 0,22µ Aucun

5neo10 A quelle fréquence la ligne d'administration de la nutrition parentérale est elle changée en routine ?

5neo11 Lorsque la nutrition parentérale n'est pas branchée en direct sur le cathéter, à quelle fréquence est changé le dispositif intermédiaire (pieuvres robinet, rampe multi-voies...) en routine ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Supplémentation des poches

Quand une supplémentation est réalisée dans le service, est-elle effectuée directement dans la poche ou en dérivation (en Y) ?

	Dans la poche nutrition parentérale	En dérivation (en Y)
Oligoéléments	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vitamines	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ions	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antibiotiques	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Héparine	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antiacides	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autres	<input type="text"/>	<input type="text"/>

5neo12 La supplémentation est-elle toujours réalisée selon une prescription écrite, horodatée et signée ?

5neo13 La personne qui effectue la supplémentation est-elle la même que celle qui réalise l'administration ?

5neo14 Où est réalisée la supplémentation ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- au lit du patient
- dans le poste de soins sans hotte
- autre

Traçabilité de l'administration

5neo15 L'administration des poches standard est elle tracée dans le dossier patient par inscription du numéro de lot de la poche ?

5neo16 Si oui, cette traçabilité est elle transmise à la PUI ?

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant >>](#)

Néonatalogie soins Intensifs

5) Administration des poches parentérales

Pose des poches de nutrition parentérale

5nsi1 Quel est le nombre de personnes mobilisées pour l'administration d'une poche

5nsi2 Existe -t-il une procédure écrite relative aux contrôles à effectuer sur la poche avant son administration ?

5nsi3 Si oui, parmi les points suivants, quels sont ceux que la procédure demande de vérifier ?

- identification patient aspect du mélange
 contenu de la poche en regard de la prescription date de péremption
 intégrité de la poche

5nsi4 Parmi les points suivants, quels sont ceux que la procédure demande de tracer (date et signature par la personne qui les a effectuées) ?

- identification patient aspect du mélange
 contenu de la poche en regard de la prescription date de péremption
 intégrité de la poche

5nsi5 Le branchement des poches de nutrition parentérale a-t-il lieu dans une plage horaire journalière fixe pour tous les enfants (en dehors des situations d'urgence) ?

5nsi6 Quelle est la durée d'administration d'une poche ?

5nsi7 Le personnel qui administre les poches bénéficie-t-il d'une formation spécifique pour cette activité ?

5nsi8 L'amplitude horaire journalière des IDE, des puericultrices et des sages femmes est-elle de 12 heures ?

Branchement des poches de nutrition parentérale

5nsi9 Un filtre est-il apposé sur la ligne d'administration de la nutrition parentérale ?

- 1,2µ 0,22µ Aucun

5nsi10 A quelle fréquence la ligne d'administration de la nutrition parentérale est elle changée en routine ?

5nsi11 Lorsque la nutrition parentérale n'est pas branchée en direct sur le cathéter, à quelle fréquence est changé le dispositif intermédiaire (pieuvres robinet, rampe multi-voies...) en routine ?

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant >>](#)

Supplémentation des poches

Quand une supplémentation est réalisée dans le service, est-elle effectuée directement dans la poche ou en dérivation (en Y) ?

	Dans la poche nutrition parentérale	En dérivation (en Y)
Oligoéléments	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vitamines	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ions	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antibiotiques	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Héparine	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antiacides	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autres	<input type="text"/>	<input type="text"/>

5nsi12 La supplémentation est-elle toujours réalisée selon une prescription écrite, horodatée et signée ?

5nsi13 La personne qui effectue la supplémentation est-elle la même que celle qui réalise l'administration ?

5nsi14 Où est réalisée la supplémentation ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- au lit du patient
- dans le poste de soins sans hotte
- autre

Traçabilité de l'administration

5nsi15 L'administration des poches standard est elle tracée dans le dossier patient par inscription du numéro de lot de la poche ?

5nsi16 Si oui, cette traçabilité est elle transmise à la PUI ?

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant >>](#)

Réanimation néonatale

5) Administration des poches parentérales

Pose des poches de nutrition parentérale

5nréa1 Quel est le nombre de personnes mobilisées pour l'administration d'une poche

5nréa2 Existe -t-
il une procédure écrite relative aux contrôles à effectuer sur la poche
avant son administration ?

5nréa3 Si oui, parmi les points suivants, quels sont ceux que la procédure demande de vérifier ?

- identification patient aspect du mélange
 contenu de la poche en regard de la prescription date de péremption
 intégrité de la poche

5nréa4 Parmi les points suivants, quels sont ceux que la procédure demande de tracer (date et signature par la personne qui les a effectuées) ?

- identification patient aspect du mélange
 contenu de la poche en regard de la prescription date de péremption
 intégrité de la poche

5nréa5 Le branchement des poches de nutrition parentérale a-t-
il lieu dans une plage
horaire journalière fixe pour tous les enfants (en dehors des situations d'urgence) ?

5nréa6 Quelle est la durée d'administration d'une poche ?

5nréa7 Le personnel qui administre les poches bénéficie-t-il d'une formation
spécifique pour cette activité ?

5nréa8 L'amplitude horaire journalière des IDE, des puericultrices et des
sages femmes est-elle de 12 heures ?

Branchement des poches de nutrition parentérale

5nréa9 Un filtre est-il apposé sur la ligne d'administration de la nutrition parentérale ?

- 1,2 μ 0,22 μ Aucun

5nréa10 A quelle fréquence la ligne d'administration de la nutrition parentérale est elle
changée en routine ?

5nréa11 Lorsque la nutrition parentérale n'est pas branchée en direct sur le cathéter, à
quelle fréquence est changé le dispositif intermédiaire (pieuvres robinet,
rampe multi-voies...) en routine ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Supplémentation des poches

Quand une supplémentation est réalisée dans le service, est-elle effectuée directement dans la poche ou en dérivation (en Y) ?

	Dans la poche nutrition parentérale	En dérivation (en Y)
Oligoéléments	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Vitamines	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Ions	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antibiotiques	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Héparine	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Antiacides	<input type="text"/>	<input type="text"/>
Autres	<input type="text"/>	<input type="text"/>

5nréa12 La supplémentation est-elle toujours réalisée selon une prescription écrite, horodatée et signée ?

5nréa13 La personne qui effectue la supplémentation est-elle la même que celle qui réalise l'administration ?

5nréa14 Où est réalisée la supplémentation ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- au lit du patient
- dans le poste de soins sans hotte
- autre

Traçabilité de l'administration

5nréa15 L'administration des poches standard est elle tracée dans le dossier patient par inscription du numéro de lot de la poche ?

5nréa16 Si oui, cette traçabilité est elle transmise à la PUI ?

[« Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant »](#)

Pédiatrie (données du service de pédiatrie le plus consommateur de nutrition parentérale pédiatrique)

6) Cas particulier des situations non programmées, en dehors des heures de fabrication par la PUI ou le sous traitant

6p1 Quels types de poches utilisez vous en situation non programmée, en dehors des heures de fabrication par la PUI ou le sous traitant ?

- Poches avec AMM
- Poches standardisées stockées
- Préparation dans le service de soins

6p2 Si vous utilisez des poches avec AMM ou des poches standardisées, sont elles modifiées selon les besoins nutritionnels de l'enfant ?

Si ces poches avec AMM ou standardisées sont modifiées:

6p3 Quels produits peuvent être ajoutés ?

- Vitamines
- Electrolytes
- Oligoéléments
- Héparine

Autres :

6p4 Dans quelles conditions sont ils ajoutés ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- dans le poste de soins sans hotte
- au lit du patient
- autre

6p5 Chaque étape de la préparation est elle vérifiée par une personne différente de celle qui prépare la poche ?

Si la préparation de la nutrition parentérale est effectuée dans le service,

6p6 Qui la réalise ?

- Médecin
- Interne
- IDE
- Puericultrice
- Sage femme
- Autre

6p7 Combien de produits sont mélangés au maximum ?

6p8 Comment sont calculés les volumes à prélever ?

6p9 Dans quelles conditions sont ils mélangés ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- dans le poste de soins sans hotte
- au lit du patient
- autre

6p10 Chaque étape de la préparation est elle vérifiée par une personne différente de celle qui prépare la poche ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

Suivant >>

Néonatalogie

6) Cas particulier des situations non programmées, en dehors des heures de fabrication par la PUI ou le sous traitant

6neo1 Quels types de poches utilisez vous en situation non programmée, en dehors des heures de fabrication par la PUI ou le sous traitant ?

- Poches avec AMM
- Poches standardisées stockées
- Préparation dans le service de soins

6neo2 Si vous utilisez des poches avec AMM ou des poches standardisées, sont elles modifiées selon les besoins nutritionnels de l'enfant ?

Si ces poches avec AMM ou standardisées sont modifiées:

6neo3 Quels produits peuvent être ajoutés ?

- Vitamines
- Electrolytes
- Oligoéléments
- Héparine

Autres :

6neo4 Dans quelles conditions sont ils ajoutés ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- dans le poste de soins sans hotte
- au lit du patient
- autre

6neo5 Chaque étape de la préparation est elle vérifiée par une personne différente de celle qui prépare la poche ?

Si la préparation de la nutrition parentérale est effectuée dans le service,

6neo6 Qui la réalise ?

- Médecin
- Interne
- IDE
- Puericultrice
- Sage femme
- Autre

6neo7 Combien de produits sont mélangés au maximum ?

6neo8 Comment sont calculés les volumes à prélever ?

6neo9 Dans quelles conditions sont ils mélangés ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- dans le poste de soins sans hotte
- au lit du patient
- autre

6neo10 Chaque étape de la préparation est elle vérifiée par une personne différente de celle qui prépare la poche ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

17.1

Suivant >>

Néonatalogie soins Intensifs

6) Cas particulier des situations non programmées, en dehors des heures de fabrication par la PUI ou le sous traitant

6nsi1 Quels types de poches utilisez vous en situation non programmée, en dehors des heures de fabrication par la PUI ou le sous traitant ?

- Poches avec AMM
- Poches standardisées stockées
- Préparation dans le service de soins

6nsi2 Si vous utilisez des poches avec AMM ou des poches standardisées, sont elles modifiées selon les besoins nutritionnels de l'enfant ?

Si ces poches avec AMM ou standardisées sont modifiées:

6nsi3 Quels produits peuvent être ajoutés ?

- Vitamines
- Electrolytes
- Oligoéléments
- Héparine

Autres :

6nsi4 Dans quelles conditions sont ils ajoutés ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- dans le poste de soins sans hotte
- au lit du patient
- autre

6nsi5 Chaque étape de la préparation est elle vérifiée par une personne différente de celle qui prépare la poche ?

Si la préparation de la nutrition parentérale est effectuée dans le service,

6nsi6 Qui la réalise ?

- Médecin
- Interne
- IDE
- Puericultrice
- Sage femme
- Autre

6nsi7 Combien de produits sont mélangés au maximum ?

6nsi8 Comment sont calculés les volumes à prélever ?

6nsi9 Dans quelles conditions sont ils mélangés ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- dans le poste de soins sans hotte
- au lit du patient
- autre

6nsi10 Chaque étape de la préparation est elle vérifiée par une personne différente de celle qui prépare la poche ?

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Suivant >>](#)

Réanimation néonatale

6) Cas particulier des situations non programmées, en dehors des heures de fabrication par la PUI ou le sous traitant

6nréa1 Quels types de poches utilisez vous en situation non programmée, en dehors des heures de fabrication par la PUI ou le sous traitant ?

- Poches avec AMM
- Poches standardisées stockées
- Préparation dans le service de soins

6nréa2 Si vous utilisez des poches avec AMM ou des poches standardisées, sont elles modifiées selon les besoins nutritionnels de l'enfant ?

Si ces poches avec AMM ou standardisées sont modifiées:

6nréa3 Quels produits peuvent être ajoutés ?

- Vitamines
- Electrolytes
- Oligoéléments
- Héparine

Autres :

6nréa4 Dans quelles conditions sont ils ajoutés ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- dans le poste de soins sans hotte
- au lit du patient
- autre

6nréa5 Chaque étape de la préparation est elle vérifiée par une personne différente de celle qui prépare la poche ?

Si la préparation de la nutrition parentérale est effectuée dans le service,

6nréa6 Qui la réalise ?

- Médecin
- Interne
- IDE
- Puericultrice
- Sage femme
- Autre

6nréa7 Combien de produits sont mélangés au maximum ?

6nréa8 Comment sont calculés les volumes à prélever ?

6nréa9 Dans quelles conditions sont ils mélangés ?

- sous hotte dans une pièce dédiée
- sous hotte dans le poste de soins
- dans le poste de soins sans hotte
- au lit du patient
- autre

6nréa10 Chaque étape de la préparation est elle vérifiée par une personne différente de celle qui prépare la poche ?

<< Précédent

[Sommaire](#)

17.3

Suivant >>

7) Gestion des évènements indésirables liés à la nutrition parentérale

7a) Pédiatrie (données du service de pédiatrie le plus consommateur de nutrition parentérale pédiatrique)

7p1 Nombre d'évènements indésirables liés à la nutrition parentérale déclarés en 2013 par le service :

7p2 Nombre d'évènements indésirables totaux déclarés en 2013 par le service :

7b) Néonatalogie

7neo1 Nombre d'évènements indésirables liés à la nutrition parentérale déclarés en 2013 par le service :

7neo2 Nombre d'évènements indésirables totaux déclarés en 2013 par le service :

7c) Néonatalogie soins Intensifs

7nsi1 Nombre d'évènements indésirables liés à la nutrition parentérale déclarés en 2013 par le service :

7nsi2 Nombre d'évènements indésirables totaux déclarés en 2013 par le service :

7d) Réanimation néonatale

7nréa1 Nombre d'évènements indésirables liés à la nutrition parentérale déclarés en 2013 par le service :

7nréa2 Nombre d'évènements indésirables totaux déclarés en 2013 par le service :

[<< Précédent](#)

[Sommaire](#)

[Imprimer >>](#)

18

**Valider vos réponses et
quitter le questionnaire**

[<< Valider >>](#)

ANNEXE 2 - LES DIFFERENTS NIVEAUX DE RISQUES DE CONTAMINATION DES PREPARATIONS STERILES POUR LA CONFERENCE DE LA PHARMACOPEE AMERICAINE HORS PREPARATIONS DANGEREUSES ET RADIOPHARMACEUTIQUES PHARMACEUTICAL COMPOUNDING – STERILE PREPARATIONS THE UNITED STATES PHARMACOPEIAL CONVENTION - 2008

La conférence de la pharmacopée américaine a travaillé à un guide dans lequel sont décrites quatre catégories de préparations stériles (hors préparations à partir de substances dangereuses ou radio-pharmaceutiques) selon leur niveau de risque de contamination allant des préparations stériles immédiatement utilisées, aux préparations de niveau de risque faible, modéré et élevé. Le niveau de risque approprié est déterminé en prenant en compte les risques de contamination microbiologique et physico-chimique. Le niveau de risque est défini indépendamment des caractéristiques spécifiques de la préparation. De même, le risque de dégradation physico-chimique et de contamination microbiologique augmentant au cours du stockage et du transport, ces paramètres doivent être pris en compte en complément.

Les préparations stériles de niveau de risque faible ou modéré sont préparées dans des zones d'atmosphère contrôlées équipées d'une hotte à flux d'air laminaire ou d'un isolateur (permettant d'obtenir une classe A) placés dans un environnement a minima de classe C.

- Les préparations stériles fabriquées suivant ces quatre conditions sont considérées de niveau de **risque de contamination faible** :
 - la préparation aseptique est réalisée en environnement de classe *a minima* ISO 5 (classe A), utilisant uniquement des matières premières et des dispositifs stériles ;
 - la préparation implique seulement des opérations de transfert, de mesure, de mélange d'au maximum trois composants stériles (solvant inclus) avec pas plus de deux entrées dans le contenant stérile ;
 - les manipulations sont limitées à l'ouverture aseptique d'ampoules, à des prélèvements à travers des bouchons désinfectés de flacons avec des aiguilles et seringues stériles, au transfert vers des contenants stériles, au stockage et à la dispensation ;
 - en l'absence de test de stérilité, les durées de conservation sont limitées en conséquence (*cf. ci-dessous*).
- Les préparations aseptiques stériles fabriquées selon ces quatre conditions (*cf. ci-dessus*), sont considérées de niveau de **risque de contamination modéré**⁹² si une ou plusieurs des conditions suivantes existe :
 - la préparation consiste en un mélange de multiples produits stériles et sera amenée à être administrée soit à de multiples patients soit à un patient à plusieurs reprises ;

⁹² Les préparations de nutrition parentérale sont considérées comme des préparations stériles de niveau de risque de contamination modéré car elles utilisent des processus manuels ou automatisés au cours desquels de multiples opérations de branchement de matières premières au dispositif de transfert ou à l'automate allant vers le contenant de la nutrition sont réalisées.

- le process de fabrication inclut des manipulations aseptiques complexes autres que des transferts simples ;
- le process de fabrication exige une durée de préparation longue pour la dissolution complète ou l'homogénéité du mélange ;
- en l'absence d'essai de stérilité, les durées de conservation sont limitées en conséquence (cf. ci-dessous).
- Les préparations stériles fabriquées selon les conditions suivantes sont à niveau de **risque de contamination élevé**. Elles doivent être **stérilisées avant utilisation**.
 - la préparation fait appel à des matières premières non stériles, y compris des spécialités pharmaceutiques non destinées à la voie injectable ou utilise des dispositifs non stériles, avant stérilisation terminale ;
 - au cours du process, l'un des éléments suivants est exposé à de l'air de qualité inférieure à une classe ISO 5 pendant plus d'une heure :
 - ✓ spécialité pharmaceutique stérile ;
 - ✓ préparation stérile sans conservateur antimicrobien efficace ;
 - ✓ surfaces stériles des dispositifs, containers utilisés pour la préparation, le transfert, la stérilisation ou l'emballage de la préparation.
 - le personnel n'est pas correctement habillé et ganté ;
 - les préparations contiennent de l'eau non stérile et sont stockées plus de six heures avant stérilisation ;
 - en l'absence d'essai de stérilité, les durées de conservation sont limitées en conséquence (cf. ci-dessous).

Deux dérogations existent à cette réglementation :

- **Les préparations de niveau de risque de contamination faible avec une durée limite d'utilisation de moins de 12 heures** : si l'équipement permettant d'obtenir l'environnement de préparation de classe A ne peut être placé dans un environnement de classe C, seules peuvent être réalisées des préparations prescrites pour un patient donné et administrées dans les douze heures.
- **Les préparations de niveau de risque de contamination faible destinées à être administrées immédiatement** : ces préparations sont destinées à répondre à l'urgence et à être administrées dans l'heure qui suit le début de la préparation. Elles peuvent ne pas répondre aux exigences des préparations de niveau de risque faible à condition de respecter certains critères (cf. encadré).

Les préparations stériles immédiatement utilisées

Le document « Pharmaceutical compounding – sterile preparations » évoque une catégorie de préparations stériles destinées à être utilisées immédiatement.

Il s'agit de préparations destinées à être administrées immédiatement au patient pour répondre à une situation d'urgence médicale pour laquelle réaliser une préparation dans les conditions décrites pour les préparations de « niveau de risque faible » exposerait le patient à un risque supplémentaire lié au délai de réalisation de la préparation.

Les préparations stériles destinées à être immédiatement utilisées ne sont pas faites pour être conservées et répondre à un besoin prévisible.

Les préparations de niveau de risques modéré ou élevé ne doivent pas être préparées de cette manière.

Les préparations immédiatement utilisées peuvent être exemptées des exigences relatives aux préparations stériles de niveau de risque faible si toutes les conditions suivantes sont remplies :

- La préparation consiste en de simples transferts de moins de trois spécialités pharmaceutiques stériles (non dangereuses et non radiopharmaceutiques, solvant inclus) avec moins de deux entrées dans le contenant final de la préparation ;
- Le processus de fabrication est un processus continu de moins d'une heure ;
- La préparation est réalisée avec des gestes aseptiques et, si elle n'est pas immédiatement administrée, reste sous surveillance continue pour minimiser les contacts avec des surfaces non stériles, et éviter le risque de contamination ou de confusion avec une autre préparation ;
- L'administration de la préparation commence dans l'heure qui suit le début de la préparation ;
- Sauf si la préparation est immédiatement et complètement administrée par la personne qui l'a préparée ou que cette dernière puisse en attester, la préparation porte un étiquetage comportant l'identification du patient, le nom et les quantités des composants de la préparation et la date et l'heure au-delà de laquelle la préparation ne doit plus être administrée.
- Si l'administration n'a pas commencé dans l'heure qui suit le début de la préparation, la préparation est détruite sans délai.

L'USPC a établi des préconisations en matière de durées de conservation des préparations stériles selon les niveaux de risques de contamination microbiologique des préparations, en l'absence de test de stérilité et en dehors de toutes données concernant la stabilité physico-chimique.

Tableau 14 : Durées de conservation avant administration recommandées pour les préparations stériles selon les niveaux de risques de contamination des préparations, en l'absence de test de stérilité (hors stabilité physico-chimique)

Risque microbiologique	Conditions de conservation		
	Température ambiante	2° à 8°C	-25° à -10°C
Risque faible	< 48 heures	< 14 jours	< 45 jours
Risque modéré	< 30 heures	< 9 jours	< 45 jours
Risque élevé	< 24 heures	< 3 jours	< 45 jours

Source : *Pharmaceutical compounding – sterile preparations - USPC*

ANNEXE 3 – RECOMMANDATIONS PIC/S DE SURVEILLANCE DE L'ENVIRONNEMENT POUR LES UNITÉS DE PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS STÉRILES EN ÉTABLISSEMENTS DE SANTÉ

PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME – PIC/S GUIDE TO GOOD PRACTICES FOR THE PREPARATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN HEALTHCARE ESTABLISHMENTS PE 010-4 – 2014

La conférence internationale des inspections pharmaceutiques a élaboré un guide de bonnes pratiques pour la préparation des médicaments dans les établissements ou structures de santé.

Ce guide donne notamment des recommandations en matière de surveillance environnementale des salles de préparations de médicaments stériles.

Pour des préparations aseptiques ne subissant pas de stérilisation terminale, la maîtrise de l'environnement est primordiale. L'évaluation du risque de contamination microbiologique du produit fini doit être complétée par une surveillance microbiologique de l'environnement.

Les recommandations du guide peuvent ne pas être suivies si des justifications peuvent être apportées. Le guide fournit quelques exemples de situations susceptibles de justifier de l'application de procédures différentes de celles du guide :

- exemples de circonstances devant conduire à augmenter la fréquence de surveillance environnementale :
 - détection d'écarts supérieurs aux spécifications définies, lors des opérations de surveillance ;
 - changements (matériels, équipements, process, personnel, etc) ;
 - interventions dans l'environnement (travaux autour du bâtiment par exemple) ;
 - charge de travail accrue (situation où l'observation du personnel doit de surcroît être renforcée).
- exemples de circonstances susceptibles de justifier une fréquence de surveillance réduite :
 - utilisation de systèmes clos lors de la préparation⁹³ ;
 - utilisation immédiate des produits préparés ;
 - stérilisation terminale des produits ;
 - diminution de la charge de travail.

Des recommandations au repos et en activité ont été définies :

⁹³ La définition de la « Closed procedure » dans le PIC/S guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments est la suivante : « Procédé par lequel un produit pharmaceutique stérile est préparé en transférant les matières premières stériles dans un récipient hermétique pré-stérilisé, soit directement, soit en utilisant un dispositif de transfert stérile, sans exposer la solution à l'environnement extérieur. »

➤ **Recommandations au repos :**

Ces recommandations sont à mettre en œuvre :

- au démarrage de l'activité ;
- suite à chaque changement ou opération de maintenance ;
- régulièrement à une fréquence définie :

Tableau 15 : Recommandations de surveillance des équipements au repos

Equipement	Vérification recommandée	Fréquence recommandée
Hotte à flux d'air laminaire	Comptage particulaire	Annuelle
	Taux de renouvellement d'air par heure	
	Vitesse et laminarité du flux	
	Intégrité des filtres HEPA	
Isolateur	Tests fonctionnels d'alarme	Annuelle
	Tests de fuite	
	Intégrité des filtres HEPA	

Source : Mission IGAS, PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-4 – 2014

➤ **Recommandations en activité :**

Le guide rappelle que la surveillance régulière de l'environnement, du process et du produit fini sont les étapes clés de l'assurance qualité.

Le guide rappelle également trois points :

- il est très important que chaque unité définisse des « normes internes » (seuil d'alerte en fonction des tendances) et des limites d'actions ;
- chaque unité devrait avoir un programme de tests périodiques (tous les jours, semaines, mois, an) avec un archivage documenté de tous les résultats. Le programme de surveillance est là pour confirmer que l'environnement répond à la norme attendue. Il ne remplace pas la vigilance continue des opérateurs sur le bon fonctionnement des équipements ;
- enfin, la formation des personnels (responsables et personnels clés) aux normes et lignes directrices est indispensable.

Les surveillances suivantes sont recommandées :

Tableau 16 : Recommandations pour la surveillance des équipements en activité

Equipement	Vérification recommandée	Fréquence recommandée
Hotte à flux d'air laminaire	Différentiels de pression entre les salles	Tous les jours avant le début de la session de travail
	Fonctionnement du flux - filtres	
	Comptage particulaire	Trimestriel
Isolateur	Fonctionnement isolateur - filtres	Tous les jours avant le début de la session de travail
	Intégrité de l'isolateur	Vérification visuelle à chaque session de travail
	Test d'étanchéité	Chaque semaine

Source : Mission IGAS, PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-4 – 2014

Au niveau microbiologique, la surveillance suivante est recommandée :

Tableau 17 : Fréquences recommandées de prélèvements microbiologiques en ZAC

Types de prélèvements	Fréquence recommandée	
	Zone de classe A	Zone adjacente
Prélèvement d'air	Trimestriel	Trimestriel
Géloses d'exposition (air)	A chaque session de travail	Hebdomadaire
Géloses contact ou écouvillons (surfaces)	Hebdomadaire	Mensuel
Empreintes de gants	A la fin de chaque session de travail	A la fin de chaque session de travail

Source : Mission IGAS, PIC/S Guide to good practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments PE 010-4 – 2014

SIGLES UTILISES

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et produits de santé
ARLIN	Antenne régionale de lutte contre les infections nosocomiales
ARS	Agence régionale de santé
ASPEN	American Society for parenteral and enteral nutrition
BLC	Bactériémie liée au cathéter
BPF	Bonnes pratiques de fabrication
BPP	Bonnes pratiques de préparation
BPPH	Bonnes pratiques de pharmacie hospitalière
CH	Centre hospitalier
CHU	Centre hospitalier universitaire
CSP	Code de la santé publique
CVC	Cathéter veineux central
CVO	Cathéter veineux ombilical
DGARS	Directeur général de l'ARS
DGOS (DHOS)	Direction générale de l'offre de soins (Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins)
DLU	Date limite d'utilisation
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)
ESPGHAN	European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ESPIC	Etablissement de santé privé d'intérêt collectif
FIFO	<i>First in first out</i>
HAS	Haute Autorité de santé
HEPA	<i>High efficiency particle airfilter</i>
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
NP	Nutrition parentérale
NPAD	Nutrition parentérale à domicile
PH	Préparation hospitalière
PIC/S	Pharmaceutical inspection co-operation scheme
PM	Préparation magistrale
PUI	Pharmacie à usage intérieur
SA	Semaine d'aménorrhée (âge gestationnel exprimé en SA)
SFN	Société française de néonatalogie
SFNEP	Société francophone de nutrition clinique et métabolisme
SIH	Système d'information hospitalier
USCP	United States Pharmacopeial Convention

**PIÈCE JOINTE N°1 : GUIDELINES ON
PAEDIATRIC PARENTERAL NUTRITION OF THE
EUROPEAN SOCIETY OF PAEDIATRIC
GASTROENTEROLOGY, HEPATOLOGY AND
NUTRITION (ESPGHAN) AND THE EUROPEAN
SOCIETY FOR CLINICAL NUTRITION AND
METABOLISM (ESPEN), SUPPORTED BY THE
EUROPEAN SOCIETY OF PAEDIATRIC RESEARCH
(ESPR)**

1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)

*Berthold Koletzko, †Olivier Goulet, *Joanne Hunt, *Kathrin Krohn, and ‡Raanan Shamir
for the Parenteral Nutrition Guidelines Working Group§

*Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Germany; †Hopital Necker-Enfants Malades, Paris, France, ‡Meyer Children's Hospital, Haifa, Israel

BACKGROUND

These *Guidelines for Paediatric Parenteral Nutrition* have been developed as a mutual project of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN; www.espghan.org) and the European

Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN; www.espen.org). The guidelines are addressed primarily to professionals involved in supplying and prescribing parenteral nutrition (PN) to infants, children and adolescents. Due to the scarcity of good quality clinical trials in children many of the recommendations are

§Parenteral Nutrition Guidelines Working Group: Carlo Agostoni, San Paolo Hospital, Milan, Italy; Patrick Ball, University of Auckland, New Zealand; Virgilio Carnielli, T.I.N., Az. Osp. G.Salesi, Ancona, Italy; Chris Chaloner, Booth Hall Children's Hospital, Manchester, UK; Jane Clayton, Booth Hall Children's Hospital, Manchester, UK; ⁵Virginie Colomb, Hopital Necker-Enfants Malades, Paris, France; Monique Dijsselhof, Academical Medical Centre, Amsterdam, Netherlands; Christoph Fusch, University Children's Hospital Greifswald, Germany; Paolo Gandullia, G.Gaslini Institute, Genoa, Italy; ⁶Orsolya Genzel-Boroviczeny, Dr. von Hauner Children's Hospital, University of Munich, Germany; Frédéric Gottrand, Hopital Jeanne de Flandre, Lille, France; ⁷Olivier Goulet, Hopital Necker-Enfants Malades, Paris, France; Esther Granot, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel; James Gray, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK; Antonio Guerra, Antonio, Hospital S. Joao, Porto, Portugal; ⁸Susan Hill, Great Ormond Street Hospital for Sick Children, London, UK; Chris Holden, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK; Venetia Horn, Great Ormond Street Hospital for Sick Children, London, UK; Loveday Jago, Booth Hall Children's Hospital, Manchester, UK; Frank Jochum, Dept of Paediatrics, Evangelisches Waldkrankenhaus Spandau, Berlin, Germany; ⁹Sanja Kolacek, Children's Hospital Zagreb, Croatia, *Berthold Koletzko, Dr. von Hauner Children's Hospital, University of Munich, Germany; Sibylle Koletzko, Dr. von Hauner Children's Hospital, University of Munich, Germany, ¹⁰*Kathrin Krohn, Dr. von Hauner Children's Hospital, University of Munich, Germany; ¹¹Janusz Ksiazzyk, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland; Alexandre Lapillonne, Saint-Vincent de Paul Hospital, Paris, France; Päivi Luukkainen, Helsinki University Central Hospital, Helsinki, Finland; Malgorzata Lyszkowska, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland; Sarah MacDonald,

Great Ormond Street Hospital for Sick Children, London, UK; Julije Meštrović, University Hospital Split, Split, Croatia; Walter Mihatsch, Dept. Paediatrics, Diakonie Krankenhaus Schwäbisch Hall, Germany; ⁸Peter Milla, Institute of Child Health, London, UK; Francis Mimouni, Sourasky Medical Centre, Tel Aviv, Israel; Zrinjka Mišak, Children's Hospital Zagreb, Croatia; Irena Mršić, Children's Hospital Zagreb, Croatia; Liz Newby, Alder Hey Children's Hospital, Liverpool, UK; Frank Pohlandt, Dept. of Paediatrics, University of Ulm, Germany; ⁷Sue Protheroe, Birmingham Children's Hospital, Birmingham, UK; ^{12,13}John Puntis, The General Infirmary, Leeds, UK; Jacques Rigo, Dept. Paediatrics, University of Liege, France; ¹⁰Arieh Riskin, Bnai Zion Medical Center, Haifa, Israel; Jane Roberts, Booth Hall Children's Hospital, Manchester, UK; *Raanan Shamir, Meyer Children's Hospital, Haifa, Israel; Peter Sztitanyi, University Hospital MOTOL, Prague, Czech Republic; ¹⁴Adrian Thomas, Booth Hall Children's Hospital, Manchester, UK; ¹⁵Nachum Vaisman, Sourasky Medical Centre, Tel Aviv, Israel; ¹⁶Hans van Goudoever, Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands; Ayala Yaron, Sourasky Medical Centre, Tel Aviv, Israel.

Chair/co-chair of working group on ⁵home parenteral nutrition, ⁶vitamins, ⁷carbohydrates, ⁸introduction, ⁹venous access, ¹⁰lipids, ¹¹fluid and electrolytes, ¹²organisation of PN in hospitals, ¹³minerals and trace elements, ¹⁴complications, ¹⁵energy, and ¹⁶amino acids.

*Project steering committee.

Correspondence: Berthold Koletzko, M.D., Professor of Paediatrics Div. Metabolic Diseases and Nutritional Medicine, Dr. von Hauner Children's Hospital, Ludwig-Maximilians-University of Munich, Lindwurmstr. 4, D-80337 München, Germany Tel: +49-5160-3967; Fax: +49-5160-3336 (e-mail: claudia.wellbrock@med.uni-muenchen.de).

extrapolated from adult studies and are based on expert opinion. The document represents the consensus of view of a multidisciplinary working party of professionals, who are all actively involved in the management of children treated with PN.

Guidelines are intended to serve as an aid to clinical judgement, not to replace it, as outlined by the Scottish Intercollegiate Guideline Network (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/section1.html>). Guidelines do not provide answers to every clinical question; nor does adherence to guidelines ensure a successful outcome in every case. The ultimate decision about clinical management of an individual patient will always depend on the clinical circumstances (and wishes) of the patient, and on the clinical judgement of the health care team. These guidelines are not intended to be construed or to serve as a standard of medical care.

Parenteral Nutrition in Children

PN is used to treat children that cannot be fully fed by oral or enteral route, for example due to severe intestinal failure (1). Intestinal failure occurs when the gastrointestinal tract is unable to ingest, digest and absorb sufficient macronutrients and/or water and electrolytes to maintain health and growth. Children differ from adults in that their food intake must provide sufficient nutrients not only for the maintenance of body tissues but also for growth. This is particularly true in infancy and during adolescence when children grow extremely rapidly. At these times children are particularly sensitive to energy restriction because of high basal and anabolic requirements.

The ability to provide sufficient nutrients parenterally to sustain growth in infants and children suffering from intestinal failure or severe functional intestinal immaturity represents one of the most important therapeutic advances in paediatrics over the last three decades. Improvements in techniques for artificial nutritional support now ensure that children in whom digestion and absorption are inadequate or who are unable to eat normally no longer need to suffer from the serious consequences of malnutrition including death. Since the 1960s, the wider availability of intravenous amino acid solutions and lipid emulsions resulted in successful prescription of PN in small infants, which was followed by the development of more appropriate solutions and delivery systems. PN can now be used not only for patients who require short-term parenteral feeding but also on a long-term basis for patients with chronic intestinal failure. With PN children with prolonged intestinal failure have the potential to grow and develop normally and to enjoy a good quality of life within the constraints of their underlying disease, and selected patients with irreversible intestinal failure may thus become candidates for intestinal transplantation (2). Whilst advances in knowledge of nutrient requirements, improved methods of nutrient delivery and understanding of the

prevention and management of complications ensure that paediatric PN can generally be delivered safely and effectively, areas of uncertainty and controversy remain.

PN is usually indicated when a sufficient nutrient supply cannot be provided orally or enterally to prevent or correct malnutrition or to sustain appropriate growth. Every effort should be made to avoid PN with the use of adequate care, specialised enteral feeds and artificial feeding devices as appropriate. PN is not indicated in patients with adequate small intestinal function in whom nutrition may be maintained by oral tube or gastrostomy feeding.

Malnutrition in children, in addition to the general effects of impaired tissue function, immuno-suppression, defective muscle function and reduced respiratory and cardiac reserve also results in impaired growth and nutrition. Whilst somatic growth exhibits a bi-model pattern being fastest in infancy, then dropping off and receiving a further spurt around puberty, other organs of the body may grow and differentiate only at one particular time. This is particularly true with respect to the brain for which the majority of growth occurs in the last trimester of pregnancy and in the first two years of life. Poor nutrition at critical periods of growth results in slowing and stunting of growth which may later exhibit catch-up when a period of more liberal feeding occurs. In adolescence the risk is of not achieving growth potential if severe and continuous disease occurs and adequate provision is not made for their nutritional needs. The sick child is at the greatest risk of growth failure and nutritional disorder.

Infants and children are particularly susceptible to the effects of starvation. The small preterm infant of 1 kg body weight contains only 1% fat and 8% protein and has a non-protein caloric reserve of only 110 kcal/kg body weight (460 kJ/kg). As fat and protein content rise with increase in size, the non-protein caloric reserve increases steadily to 220 kcal/kg body weight (920 kJ/kg) in a one year old child weighing 10.5 kg. If it is assumed that all non-protein and one third of the protein content of the body is available for caloric needs at a rate of 50 kcal/kg body weight (210 kJ/kg) per day in infants and children, estimates of the duration of survival during starvation and semi-starvation may be made. A small preterm baby, therefore, has sufficient reserve to survive only four days of starvation and a large preterm baby has enough for twelve days (3). With increased caloric requirements associated with disease this may be cut dramatically to less than two days for small preterm infants and perhaps a week for a large preterm baby. Recently it has become clear that small infants have special nutrition needs in early life and there is now a considerable body of evidence to suggest that nutrition at this age may determine various outcomes later in life, including both physical growth and intellectual development (4,5). Clearly infants are at a considerable disadvantage compared with adults and early recourse to PN is essential when impaired gastrointestinal function precludes enteral nutrition.

TABLE 1.1. Form used for declarations on potential conflicts of interest that was completed by each contributor to the guidelines

Declaration of competing interests for experts contributing to ESPGHAN and ESPEN guidelines paediatric parenteral nutrition

A competing interest exists when professional judgment concerning a primary interest (such as patients' welfare or the validity of research) may be influenced by a secondary interest (such as financial gain or personal rivalry).

Please answer the following questions (all authors must answer)

- Have you in the past five years accepted the following from an organisation that may in any way gain or lose financially from the results of your study or the conclusions of your review, editorial, or letter:
 - _____ Reimbursement for attending a symposium?
 - _____ A fee for speaking?
 - _____ A fee for organising education?
 - _____ Funds for research?
 - _____ Funds for a member of staff?
 - _____ Fees for consulting?
- Have you in the past five years been employed by an organisation that may in any way gain or lose financially from the results of your study or the conclusions of your review, editorial, or letter?
- Do you hold any stocks or shares in an organisation that may in any way gain or lose financially from the results of your study or the conclusions of your review, editorial, or letter?
- Do you have any other competing financial interests? If so, please specify.

We are restricting ourselves to asking directly about competing financial interests, but you might want to disclose another sort of competing interest that would embarrass you if it became generally known after publication.

- Please insert "None declared" under competing interests or
- Please insert the following statement under competing interests:

Date: _____ Signature: _____

(Print name too please)

Indications for PN

The time when PN should be initiated will depend both on individual circumstances and the age and size of the infant or child. In the small preterm infant starvation for just one day may be detrimental and where it is clear that enteral feeds will not be tolerated soon PN must be instituted shortly after birth. However in older children and in adolescence longer periods of inadequate nutrition up to about seven days may be tolerated, depending on age, nutritional status, and the disease, surgery or medical intervention.

Ethical Issues

PN enables the child with intestinal failure to survive even if there is little or no chance of intestinal recovery. However there are situations in which continuing to treat a child with PN might not be beneficial for the child even when medically possible. Ethical issues arise when the

suffering imposed by administering PN is greater than any potential benefit. If treatment is continued it may place an intolerable burden of care on the child and family (6). For example a premature baby may start PN in a neonatal unit with the expectation that it will only be required for a few days or weeks. During the course of treatment the baby may go on to develop major organ failure whilst intestinal failure persists. If intestinal function is not improving and it is likely that long term home PN will be required in a child who also has failure of another major organ, it may be appropriate to change the aims and objectives of treatment. Another situation in which PN might not be beneficial is when a child is dying and other treatment is being withdrawn. It is particularly important to address this problem when parents are administering PN at home. They may find it more distressing to mentally prepare for their child's death when they are continuing to work hard to keep their child alive by administering PN infusions. It is important to address ethical issues by holding a multidisciplinary review

TABLE 1.2. Grading of levels of evidence (LOE) according to the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) 2000

1++	High quality meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias.
1+	Well conducted meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a low risk of bias.
1-	Meta analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a high risk of bias.
2++	High quality systematic reviews of case-control or cohort studies.
	High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias, or chance and a high probability that the relationship is causal.
2+	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding, bias, or chance and a moderate probability that the relationship is causal.
2-	Case control or cohort studies with a high risk of confounding, bias, or chance and a significant risk that the relationship is not causal.
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series. Evidence from non-analytic studies e.g. case reports, case series.
4	Evidence from expert opinion.

TABLE 1.3. Grading of recommendations (GOR) according to the Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN) 2000

A.	Requires at least one meta-analysis, systematic review or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; or a systematic review of RCTs, or a body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results.
B.	Requires a body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+.
C.	Requires a body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or extrapolated evidence from studies rated as 2++.
D.	Evidence level 3 or 4; or extrapolated evidence from studies rated as 2+.

meeting with all professionals involved in the child's care. The aim of the meeting is to make the best possible treatment plan for the individual child and to ensure that all professionals understand the reasons for any alteration in management. A smaller group of just two or three professionals can then discuss the issues with parents. Only then can an appropriate management plan be made. If treatment is to be withdrawn, it may be necessary to involve a palliative care team particularly since parents usually wish to take their child home.

METHODS

These guidelines have been developed by an international multidisciplinary working party of professionals actively involved in managing PN including dietitians, pharmacists, nurses and paediatricians specialising in gastroenterology, neonatology, nutrition, metabolism, intensive care, biochemistry and microbiology (see list of authors) on behalf of ESPGHAN and ESPEN. The project was coordinated by Berthold Koletzko (Univ. of Munich), Olivier Goulet (Hopital Necker Enfants Malades, Paris) and Raanan Shamir (Meyer Children's Hospital, Haifa) on behalf of the ESPGHAN Committee on Nutrition, who formed the Project Steering Committee jointly with the scientific organizers Joanne Hunt and Kathrin Krohn (Univ. of Munich). The project was financially supported by unrestricted donations of Baxter, Maurepas, France, B. Braun, Melsungen, Germany, and Fresenius-Kabi, Bad Homburg, Germany that were provided to and administered by the Charitable Child Health Foundation, Munich (www.kindergesundheit.de). All meetings and the writings of the manuscripts were performed without any participation of representatives or employees of commercial enterprises, and subjects and contents of the guideline were in no way influenced by the supporting companies.

For each section one or two authors acted as leaders and coordinators. Authors and their affiliation are listed at the front of the document. In order to ensure transparency every member of the working party completed a form disclosing possible conflicts of interests (Table 1.1), which were reviewed by the Project Steering Committee. While some authors reported institutional or personal scientific collaborations with commercial suppliers of products or services related to parenteral nutrition, the Project Steering Committee concluded that none of the project group members was dependant on such support, and the ability to provide independent judgement was not endangered in any case.

A systematic literature search was undertaken for each chapter. Evidence for practice was sought from publications from 1992 to the end of December 2003. Relevant publications from before 1992 could also be considered. In selected instances indicated in the respective chapters, chapter authors chose to

extend the literature review to include references before 1992 or after 2004. The types of publication included were original papers, meta-analyses and reviews. Key words used for literature searches are shown in each chapter. All searches were performed in English. All groups prepared thorough, extensively researched documents, outlining their recommendations. A detailed analysis of the available data was performed and for each statement the level of evidence and grade of recommendation (Tables 1.2 and 1.3) was assessed. Literature from paediatric studies was used primarily. If only adult studies were available, they were graded according to the same scheme (not generally as expert opinion) but with the additional information that these were adult studies. A consensus conference was held in April 2004 in Munich, Germany, with several representatives from each group to review all the sections and agree on the statements made. Where good published evidence was unavailable, recommendations were discussed and if necessary voted upon. Opinions about omissions, inaccuracies and proposed changes were given by all attending participants. Chapter manuscripts were revised accordingly and agreed on by the respective groups, and reviewed and edited by the Project Steering Committee. The manuscripts were then made available in electronic form to all project participants for comments and suggestions for further revision, which were reviewed and decided on by the respective groups and the Project Steering Committee, and for final adoption by all project participants. Then the guidelines were made available to external scientific groups for review and comments, which were reviewed by the Project Steering Committee. By this process, these guidelines have been endorsed by the European Society for Paediatric Research.

REFERENCES

1. Dudrick SJ, Wilmore DW, Vars HM, Rhoads JE. Long-term total parenteral nutrition with growth, development, and positive nitrogen balance. *Surgery* 1968;64:134-42.
2. Goulet O, Ruumelle F, Lacaille F, Colomb V. Irreversible intestinal failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38:250-69.
3. Heird WC, Driscoll JM, Jr, Schullinger JN, et al. Intravenous alimentation in pediatric patients. *J Pediatr.* 1972;80:351-72.
4. Koletzko B, Akerblom H, Dodds P, Ashwell M. (eds.) *Early Nutrition and Its Later Consequences: New Opportunities*. Perinatal Programming of Adult Health - EC Supported Research Series: Advances in Experimental Medicine and Biology, Vol. 569. New York: Springer, 2005:1-237.
5. Tsang R, Koletzko B, Uauy R, Zlotkin S. Nutrition of the preterm infant. Scientific basis and practical application. Cincinnati: Digital Educational Publishing; 2005.
6. Royal College of Paediatrics and Child Health. Withholding or withdrawing life saving treatment in children. A framework for practice. *Londeon: RCPCH* 1997.

2. Energy

METHODS

Literature Search

Medline search, Pub-Med search.

Timeframe: publications from 1990–2003, in addition relevant publications from 1978 were considered.

Type of publications: original papers, meta-analyses, experts' recommendations, overviews.

Key Words: Energy expenditure, total parenteral nutrition, intensive care, critical care, prematurity, equations.

Language: English, French.

Key Words: Energy expenditure, resting energy expenditure, diet induced thermogenesis.

ENERGY IN PAEDIATRIC PARENTERAL NUTRITION (PN)

Introduction

Energy supply should aim at covering the nutritional needs of the patient (basal metabolic rate, physical activity, growth and correction of pre-existing malnutrition) including the support of anabolic functions (1). Excessive energy intake may result in hyperglycaemia, increased fat deposition, fatty liver and other complications (2). Underfeeding, on the other hand, may result in malnutrition, impaired immunologic responses and impaired growth (3). In general, infants require more calories when fed enterally than when fed parenterally. Energy supply can be divided into protein and non protein (carbohydrate and lipid) calories (see specific chapters on lipids, carbohydrates and amino acids). On a theoretical basis, energy needs can be calculated based on non protein calories as protein needs are calculated only for new tissue deposition, as well as for tissue renewal and not as an energy source. However, since the recommendations for energy needs in children usually include the protein contribution to energy expenditure, most of the statements in this chapter will include proteins as well as carbohydrates and lipids for assessment of energy needs.

This chapter provides a short overview on energy, but is not a substitution for a Nutrition Textbook. Some theoretical issues in energy supply will be mentioned but the intention is to provide a practical approach for clinical practice. In general, the total caloric requirements can either be estimated or directly measured. Measurement of energy expenditure is not routinely done and different equations were suggested for estimating energy needs. These equations (see below) can serve only as guidelines when commencing PN. Further aspects

need to be taken into account according to clinical parameters:

1. Weight gain in regard to the target growth and required catch-up growth (see below).
2. Recommended intake of the different macronutrients (see specific chapters on lipids, carbohydrates and protein).
3. Tolerance to PN administration i.e. hyperglycaemia, hypertriglyceridaemia, liver enzyme abnormalities, cholestasis, tolerance of cyclic administration etc.

Components of Energy Needs

Total energy needs of a healthy individual are the sum of different components which can be divided into 4 main sub-groups: Basal metabolic rate (BMR), diet induced thermogenesis (DIT), physical activity (PA) and growth. Energy needs may be affected by nutritional status, underlying diseases, energy intake, energy losses, age and gender. No effect of gender on different components of daily energy expenditure was found in free-living prepubertal children (4). On the other hand, Goran et al (1991) found that fat free mass, gender and fat mass are important determinants of total energy expenditure (TEE) in prepubertal children (5). During puberty and adolescence, energy expenditure is affected by gender, body composition and season, but not by the stage of puberty (6).

Basal Metabolic Rate

Basal metabolic rate (BMR) is the amount of energy needed for maintaining vital processes of the body not including activity and food processing. It is measured in a recumbent position, in a thermo-neutral environment after 12 to 18 hours fast, just when the individual has awakened before starting daily activities. In practice, resting energy expenditure (REE) is usually measured instead of BMR. REE is similarly measured at rest in a thermo-neutral environment, after 8–12 hours fast and not immediately after awakening. REE doesn't differ by more than 10% from BMR (7). Sleeping energy expenditure, a component of BMR was shown to be equal to $REE \times 0.9$ (8). BMR may be increased in conditions such as inflammation, fever, chronic disease (i.e. cardiac, pulmonary), or can decrease in response to low energy intake.

TABLE 2.1. Equations for calculating REE and BMR (kcal/day) in infants from 0–3 years*

Source	Gender	Equation
WHO	male	REE = $60.9 \times Wt - 54$
	female	REE = $61 \times Wt - 51$
Schofield (W)	male	BMR = $59.48 \times Wt - 30.33$
	female	BMR = $58.29 \times Wt - 31.05$
Schofield (WH)	male	BMR = $0.167 \times Wt + 1517.4 \times Ht - 617.6$
	female	BMR = $16.25 \times Wt + 1023.2 \times Ht - 413.5$
Harris-Benedict	male	REE = $66.47 + 13.75 \times Wt + 5.0 \times Ht - 6.76 \times \text{age}$
	female	REE = $655.10 + 9.56 \times Wt + 1.85 \times Ht - 4.68 \times \text{age}$

*Wt = body weight in kilograms; Ht = Length in meters.

Diet Induced Thermogenesis

Diet induced thermogenesis (DIT) reflects the amount of energy needed for food digestion, absorption and part of synthesis and can, therefore, be affected by the route of substrate administration (oral, enteral or parenteral). DIT usually accounts for about 10% of daily energy needs. In orally fed healthy adult subjects the time of food consumption may affect DIT (9). During PN, DIT and the respiratory quotient are affected by the mode of PN administration (continuously vs. cyclic) (10–12).

Activity

Activity is the amount of energy spent for daily movements and physical activity. In older children, activity accounts for a large proportion of total energy expenditure. TEE of a hospitalized child lying in bed, on the other hand, is reduced. In contrast to most adults the activity of children on home parenteral nutrition, who can attend school, is not reduced (13).

To account for energy needs related to activity, different metabolic constants were suggested for multiplication of BMR (i.e. EE = BMR \times constant). In patients on PN the more applicable constants are: \times 1.0 for sleeping, \times 1.2 for lying awake and for sitting quietly, and \times 1.4–1.5 for standing quietly or sitting activities (14). Generally 1.1 or 1.2 are the constants used for patients.

Growth

The rapid changes in organ maturation and the higher growth velocity during the first 2 years of life and later

on during adolescence imposes extra caloric needs as compared to adults. The energy needed to maintain accelerated growth represents 30–35% of the energy requirements in term neonates and is greater in preterm infants. Energy cost for 1gr of tissue deposition ranges between 4.9 kcal/g in premature infants and 6.4 kcal/g in adults recovering from anorexia nervosa (14). In patients fed parenterally over longer periods of time, growth and body composition should be assessed on a regular basis, and caloric intake adapted to allow normal growth.

Catch-Up Growth

Children recovering from malnutrition need extra calories to correct their growth deficits (weight, height). In such cases energy needs may be calculated based on the 50th percentile of weight and height for the actual age, rather than the present weight. This difference will provide extra calories (above daily needs) to achieve catch-up growth. Alternatively, calculation may be based on the actual weight multiplied by 1.2–1.5, or even by 1.5 to 2 times in severe cases of failure to thrive, to provide the extra calories needed for catch up growth. Further caloric needs should be adjusted according to weight and height gain.

Special Considerations

Energy needs are affected by the underlying disease and current nutritional status and should be met accordingly (1). Some diseases have been shown to increase or

TABLE 2.2. Equations for calculating REE and BMR (kcal/day) in children from 3–10 years*

Source	Gender	Equation
WHO	male	REE = $22.7 \times Wt + 495$
	female	REE = $22.4 \times Wt + 499$
Schofield (W)	male	BMR = $22.7 \times Wt + 505$
	female	BMR = $20.3 \times Wt + 486$
Schofield-(WH)	male	BMR = $19.6 \times Wt + 130.3 \times Ht + 414.9$
	female	BMR = $16.97 \times Wt + 161.8 \times Ht + 371.2$
Harris-Benedict	male	REE = $66.47 + 13.75 \times Wt + 5.0 \times Ht - 6.76 \times \text{age}$
	female	REE = $655.10 + 9.56 \times Wt + 1.85 \times Ht - 4.68 \times \text{age}$

TABLE 2.3. Equations for calculating REE and BMR (kcal/day) in children from 10–18 years*

Source	Gender	Equation
WHO	male	REE = $12.2 \times \text{Wt} + 746$
	female	REE = $17.5 \times \text{Wt} + 651$
Schofield (W)	male	BMR = $13.4 \times \text{Wt} + 693$
	female	BMR = $17.7 \times \text{Wt} + 659$
Schofield (WH)	male	BMR = $16.25 \times \text{Wt} + 137.2 \times \text{Ht} + 515.5$
	female	BMR = $8.365 \times \text{Wt} + 465 \times \text{Ht} + 200$
Harris-Benedict	male	REE = $66.47 + 13.75 \times \text{Wt} + 5.0 \times \text{Ht} - 6.76 \times \text{age}$
	female	REE = $655.10 + 9.56 \times \text{Wt} + 1.85 \times \text{Ht} - 4.68 \times \text{age}$

decrease energy needs, and some of these situations are discussed below.

ESTIMATING ENERGY NEEDS

Energy needs can be either measured or calculated based on acceptable equations. The best way to assess energy needs in children is to measure total energy expenditure or alternatively REE (15). Previous estimation of energy needs were based mainly on body size (i.e. weight, height, body surface area) (16), but it has been suggested that prediction of energy needs should be based on fat free mass, to account for differences in body composition (17) or even on organ tissue mass basis (18). Daily energy requirements are usually estimated by adding the increased energy expenditure associated with activity, stress, disease state, injury and growth to the calculated basal metabolic rate of healthy children (14). The differences in actual energy needs versus calculated needs based on general equations arise from the special status of the patient, i.e.: reduced physical activity during illness, energy losses from ostomies, malabsorption, diarrhoea, underlying disease or inflammation, infection, impaired body composition (decreased lean body mass due to increased catabolism) and different energy routes of supplementation (oral, enteral feeding, continuous vs. intermittent feeding and PN). In addition, the total energy expenditure of a child who is hospitalized and lying in bed is reduced.

As most of the children in need of PN suffer from one or more of the above, the estimated energy needs based on current equations may be incorrect.

Measuring Energy Needs

Different techniques are available for short and long-term measurement of energy expenditure:

BMR and REE can be studied by an open circuit indirect calorimetry.

Total energy expenditure (**TEE**) can be estimated by stable isotope techniques ($^2\text{H}_2^{18}\text{O}$ Doubly labelled water) and bicarbonate (^{13}C) (19) as well as by heart rate monitoring (20,21). Physical activity can be estimated by activity monitoring (22).

Calculating Daily Energy Needs

Different equations have been developed to calculate REE, BMR and TEE. These predicting equations were based on various studies that took place during the first 80 years of the 20th century. Of these, the WHO equations (WHO 1985), (Schofield (1985) and Harris Benedict (1919) equations are mostly used (14,23,24) (Tables 2.1–2.3). The main predictor for each component of energy expenditure is body weight (25) while height also accounts for some of the variability in energy needs. Apart from special considerations which will be discussed below, in most cases there is little need to provide more than 110–120% of energy expenditure to most of the hospitalized patients (7). This is not the case in patients on home parenteral nutrition where a recent study measuring total daily energy expenditure under free-conditions in stable subjects did not find any difference from healthy controls (13).

Some studies have recently suggested that the above currently used equations provide an inadequate estimation of REE in different age groups. Duro et al found that the 3 above equations (WHO, Schofield-W and Schofield-WH) underestimate REE in healthy infants <3 year old (25). Thompson et al measured healthy infants (0.43 ± 0.27 years) and found that all the equations overestimated REE. The worst estimation in this age group was obtained by using the H-B equations ((26) (LOE 2+)). These equations are specifically inadequate in children with altered growth and body composition (27). In cases like failure to thrive, the Schofield-WH was found to be the best predicting equation (28). When the WHO equation was used for estimating energy needs in healthy subjects of 2–12 years of age, the equation overestimated the measure of REE by $105 \pm 12\%$ (27). Overestimation by the H-B equations was also found in adult subjects (29). In another study

TABLE 2.4. Parenteral energy needs

Age (yr)	Kilocalories/kg body weight per day
Pre-term	110–120
0–1	90–100
1–7	75–90
7–12	60–75
12–18	30–60

which compared predicted to actual measurements in 7.8–16.6 years healthy controls, the Schofield -WH equation showed the best agreement with actual measurement (30). In a study of 199 subjects aged 5–16 years both the Schofield WHO and were comparable to the measured resting values, with the Schofield equations providing the best estimates (31). In various illnesses and related malnutrition, these prediction equations were not accurately estimating actual REE requirements ((27) (LOE 2+)). Of the four equations the Schofield equation using both weight and height measurements was the best at predicting REE. Nevertheless, all of these equations have been established in normal children and should be used with caution in sick children treated with PN. Average daily parenteral energy intakes per kg body-weight considered adequate for a major proportion of patients are shown in Table 4.

Recommendation

- Reasonable values for energy expenditure can be derived from formulae, e.g. Schofield. However, in individual patients measurement of REE may be useful. REE may be measured rather than calculated to estimate caloric needs due to a different individual variability and over or underestimation by the predicting equations. **GOR D**

Special Considerations

Premature Infants

Early nutrition support is advocated in extremely low birth weight and very low birth weight infants because of limited nutritional stores (32). A recent randomized controlled study compared the effect of PN on the first day of life as compared to PN started in the first few days and being advanced more slowly. Better growth was found with early PN (33). Energy intake affects nitrogen balance; minimal energy requirements are met with 50–60 kcal/kg per day, but 100–120 kcal/kg/d facilitate maximal protein accretion (34). A newborn infant receiving PN needs fewer calories (90–100 kcal/kg per day) than a newborn fed enterally because there is no energy lost in the stools and there is less thermogenesis (35).

In premature infants after surgery, one study of post surgical sick premature neonates did not find an increase in energy expenditure (36). However, in extremely low birth weight infants (ELBW), using doubly labelled water technique to measure energy expenditure, Carr et al found that ELBW (<1000 g birth-weight) with minimal respiratory disease but requiring mechanical ventilation appear to have significantly increased rates of energy expenditure (85 kcal/kg per day) in early postnatal life (37). Since foetal life energy accretion is approx. 24 kcal/kg per day between 24–48 weeks of gestation (38), an

energy balance (energy intake-energy expenditure) of approximately 25 kcal/kg per day represents a reasonable goal for these small premature infants. Thus, on a theoretical basis sick children with high energy expenditure (85 kcal/kg per day) would require at least $85 + 25 = 110$ kcal/kg per day to grow. Moreover, using the same doubly labelled water technique, it has been shown that ELBW infants may require even more energy intake at 3 to 5 weeks of age, when their measured EE ranges between 86–94 kcal/kg per day (39).

Intensive Care Unit (ICU)

In critically ill ventilated children, within-day variations in energy expenditure measurements are uncommon and a single 30-minute energy measurement can be an acceptable guide. Between-day variation on the other hand can, however, be large (40). Several studies did not observe hyper-metabolism in critically ill children and most of the recent data suggest that the predicting equations overestimate or nearly estimate the actual REE. Moreover, some studies found that measured EE was lower than predicted and was associated with a higher mortality risk (41). Using stress factors added to the predicted equations grossly overestimated the energy expenditure (42). It was suggested, therefore, to use only predicting equations without “stress factors” when calculating energy needs (42–44). In a study that found increased REE, the measurement was done alongside PN administration and was 20% higher than the predicted by the Talbot’s tables (45). Similar results were obtained for the H-B equations with a stress factor of 1.3 (46). The catabolic process in critically ill subjects inhibits growth, thus reducing energy requirements on one hand, while increasing basal energy expenditure on the other (47).

A combined measurement of energy expenditure along with nitrogen balance or RQ may help in tailoring the right formulation (48).

White et al recently suggested a new formula for estimating energy expenditure in ICU patients with a close correlation between predicted and measured EE ($R^2 = 0.867$) (44):

$$\begin{aligned} \text{EE (kcal/d)} = & [(17 \times \text{age in months}) \\ & + (48 \times \text{weight in kg}) \\ & + (292 \times \text{body temperature in } ^\circ\text{C}) \\ & - 9677] \times 0.239 \end{aligned}$$

This group has found that EE increased with time relative to the injury insult, which emphasizes the importance of serial measurements of EE in these patients. The changes were ascribed to the “ebb” and “flow” phases of the metabolic stress process. Resumption of anabolic (growth) metabolism may also contribute significantly to this phenomenon (47).

Post-Operative

Most of the studies indicate that major operations such as abdominal surgery are not accompanied by increased EE (49). REE peaks 2–4 hours after surgery and returns to baseline levels by 12–24 hours (50). The increase in postoperative REE is directly related to the severity of the operation and is greater in premature babies and in infants >48 hours of age. Because the increase in REE is of short duration and involves temporary metabolic changes there is no necessity to increase the energy intake of infants who have an uncomplicated operation (35). Pierro et al developed an equation for predicting basal energy requirements of stable surgical infants of less than 12 months (51).

$$\begin{aligned} \text{REE (cal/min)} &= -74.436 \\ &+ (34.661 \times \text{weight in kg}) \\ &+ (0.496 \times \text{rate in beats/min}) \\ &+ (0.178 \times \text{in days}) \end{aligned}$$

Statement

- There is no support for increased energy needs after uncomplicated surgery. **LOE 2++**

Head Injury

REE is significantly increased after head injury (52,53). Energy expenditure varied markedly between and within children (mean 97% of predicted, range 60–137%) and was significantly lower in the children with poor outcome (52). Neuromuscular blockade (54) and hypothermia (55) reduce it to the predicted values.

Burn Injury

Recent studies suggest that previous studies over-estimated energy needs (56). Goran et al (1991) compared measured REE to the predicted values based on Harris-Benedict equations and found that the energy required to ensure that 95% of patients achieve energy balance is approximately 2 × predicted REE (57).

Hematopoietic Transplantation

Measured energy expenditure post transplantation is significantly lower than the predicted by WHO equations (58) or Schofield equations (59).

Medications

Few studies have indicated changes in energy expenditure in response to different medications. Treatment

with beta-blockers was found to reverse catabolism and attenuate hypermetabolism in children with burns (60).

Recommendations

- Reasonable parenteral energy supply can be estimated from calculated resting energy expenditure multiplied by a factor reflecting additional needs including physical activity, and from monitoring weight change. **GOR D**. Therefore, parenterally fed patients should be regularly weighed, usually on a daily basis during acute disease phases and in unstable patients. **GOR D**
- For calculating REE, WHO and especially Schofield (WH) equations should be used for children less than 10 years of age. For children aged 10 years and older, Harris Benedict, WHO and Schofield equations can be used. **GOR B**
- Measurement of resting energy expenditure by indirect calorimetry, and estimation of total energy expenditure from heart rate monitoring, might be used in selected patients to provide additional information. However, their general use is not recommended because of lack of data on outcome. **GOR D**
- Energy intake should be adapted in patients with disease states that increase resting energy expenditure, such as pulmonary (e.g. cystic fibrosis) and cardiac (e.g. some congenital heart disease) disorders. **GOR B**
- In most parenterally fed hospital patients energy needs are met by 100–120% of resting energy expenditure. **GOR D**
- Patients who are underweight and need to regain weight may need 130 to 150% of REE. **GOR D**
- Energy intake should not be increased after uncomplicated surgery. **GOR B**
- Total parenteral energy needs (including protein) of stable patients may be roughly estimated using Table 2.4. **GOR D**

REFERENCES

1. Elia M. Changing concepts of nutrient requirements in disease: implications for artificial nutritional support. *Lancet* 1995;345: 1279–84.
2. Sheldon GF, Peterson SR, Sanders R. Hepatic dysfunction during hyperalimentation. *Arch Surg* 1978;113:504–8.
3. Torun B, Chew F. Protein-energy malnutrition. In: Shils M, Shike M, Olson J, et al. Modern nutrition in health and disease. Baltimore: Williams & Wilkins, Media, PA; 1999:963–88.
4. Grund A, Vollbrecht H, Frandsen W, et al. No effect of gender on different components of daily energy expenditure in free living prepubertal children. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:299–305.
5. Goran MI, Kaskoun M, Johnson R. Determinants of resting energy expenditure in young children. *J Pediatr* 1994;125:362–7.
6. Bitar A, Fellmann N, Vernet J, et al. Variations and determinants of energy expenditure as measured by whole-body indirect

- calorimetry during puberty and adolescence. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:1209–16.
7. Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:587–60.
 8. Beghin L, Michaud L, Guimber D, et al. Assessing sleeping energy expenditure in children using heart-rate monitoring calibrated against open-circuit indirect calorimetry: a pilot study. *Br J Nutr* 2002;88:533–43.
 9. Romon M, Edme JL, Boulenguez C, et al. Circadian variation of diet-induced thermogenesis. *Am J Clin Nutr* 1993;57:476–80.
 10. Just B, Messing B, Darmaun D, et al. Comparison of substrate utilization by indirect calorimetry during cyclic and continuous total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1990;51:107–11.
 11. Lerebours E, Rimbert A, Hecketsweiler B, et al. Comparison of the effects of continuous and cyclic nocturnal parenteral nutrition on energy expenditure and protein metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988;12:360–4.
 12. Putet G, Bresson JL, Ricour C. Exclusive parenteral nutrition in children. Influence of continuous or cyclic intake on the utilization of food. [Article in French]. *Arch Fr Pediatr* 1984;41: 111–5.
 13. Beghin L, Michaud L, Hankard R, et al. Total energy expenditure and physical activity in children treated with home parenteral nutrition. *Pediatr Res* 2003;53:684–90.
 14. WHO. World Health Organization. Energy and protein requirements, Report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. Geneva: World Health Organization; 1985.
 15. Torun B, Davies PS, Livingstone MB, et al. Energy requirements and dietary energy recommendations for children and adolescents 1 to 18 years old. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:S37–80.
 16. Wells JC, Davies PS. Can body size predict infant energy requirements? *Arch Dis Child* 1999;81:429–30.
 17. Cunningham JJ. Body composition as a determinant of energy expenditure: a synthetic review and a proposed general prediction equation. *Am J Clin Nutr* 1991;54:963–9.
 18. Gallagher D, Belmonte D, Deurenberg P, et al. Organ-tissue mass measurement allows modeling of REE and metabolically active tissue mass. *Am J Physiol* 1998;275:E249–58.
 19. Wells JC. Energy metabolism in infants and children. *Nutrition* 1998;14:817–20.
 20. Strath SJ, Bassett DR, Thompson DL, et al. Validity of the simultaneous heart rate-motion sensor technique for measuring energy expenditure. *Med Sci Sports Exerc* 2002;34:888–94.
 21. Beghin L, Budniok T, Vaksman G, et al. Simplification of the method of assessing daily and nightly energy expenditure in children, using heart rate monitoring calibrated against open circuit indirect calorimetry. *Clin Nutr* 2000;19:425–35.
 22. Ekelund U, Sjostrom M, Yngve A, et al. Physical activity assessed by activity monitor and doubly labeled water in children. *Med Sci Sports Exerc* 2001;33:275–81.
 23. Harris JA, Benedict FG. A biometric study of basal metabolism in man. Washington, D.C.: Carnegie Institute of Washington; 1919.
 24. Schofield WN. Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work. *Hum Nutr Clin Nutr* 1985;39:5–41.
 25. Duro D, Rising R, Cole C, et al. New equations for calculating the components of energy expenditure in infants. *J Pediatr* 2002; 140:534–9.
 26. Thomson MA, Bucolo S, Quirk P, et al. Measured versus predicted resting energy expenditure in infants: a need for reappraisal. *J Pediatr* 1995;126:21–7.
 27. Kaplan AS, Zemel BS, Neiswender KM, et al. Resting energy expenditure in clinical pediatrics: measured versus prediction equations. *J Pediatr* 1995;127:200–5.
 28. Sentongo TA, Tershakovec AM, Mascarenhas MR, et al. Resting energy expenditure and prediction equations in young children with failure to thrive. *J Pediatr* 2000;136:345–50.
 29. Daly JM, Heymsfield SB, Head CA, et al. Human energy requirements: overestimation by widely used prediction equation. *Am J Clin Nutr* 1985;42:1170–4.
 30. Rodriguez G, Moreno LA, Sarria A, et al. Resting energy expenditure in children and adolescents: agreement between calorimetry and prediction equations. *Clin Nutr* 2002;21: 255–60.
 31. Firouzbaksh S, Mathis RK, Dorchester WL, et al. Measured resting energy expenditure in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;16:136–42.
 32. Koretz RL, Lipman TO, Klein S, et al. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001;121:970–1001.
 33. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth-weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77: F4–11.
 34. Thureen PJ, Hay WW. Intravenous nutrition and postnatal growth of the micropremie. *Clin Perinatol* 2000;27:197–219.
 35. Lloyd DA. Energy requirements of surgical newborn infants receiving parenteral nutrition. *Nutrition* 1998;14:101–4.
 36. Garza JJ, Shew SB, Keshen TH, et al. Energy expenditure in ill premature neonates. *J Pediatr Surg* 2002;37:289–93.
 37. Carr B, Denne S, Leitch C. Total energy expenditure in extremely premature and term infants in early postnatal life. *Pediatr Res* 2000; 47:284A.
 38. Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, et al. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976;40:329–41.
 39. Leitch CA, Ahlrichs J, Karn C, et al. Energy expenditure and energy intake during dexamethasone therapy for chronic lung disease. *Pediatr Res* 1999;46:109–13.
 40. White MS, Shepherd RW, McEniery JA. Energy expenditure measurements in ventilated critically ill children: within- and between-day variability. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:300–4.
 41. Chwals WJ, Lally KP, Woolley MM, et al. Measured energy expenditure in critically ill infants and young children. *J Surg Res* 1988;44:467–72.
 42. Briassoulis G, Venkataraman S, Thompson AE. Energy expenditure in critically ill children. *Crit Care Med* 2000;28: 1166–72.
 43. Cheng CH, Chen CH, Wong Y, et al. Measured versus estimated energy expenditure in mechanically ventilated critically ill patients. *Clin Nutr* 2002;21:165–72.
 44. White MS, Shepherd RW, McEniery JA. Energy expenditure in 100 ventilated, critically ill children: improving the accuracy of predictive equations. *Crit Care Med* 2000;28:2307–12.
 45. Coss-Bu JA, Klish WJ, Walding D, et al. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr* 2001;74:664–9.
 46. Coss-Bu JA, Jefferson LS, Walding D, et al. Resting energy expenditure in children in a pediatric intensive care unit: comparison of Harris-Benedict and Talbot predictions with indirect calorimetry values. *Am J Clin Nutr* 1998;67:74–80.
 47. Chwals WJ. Overfeeding the critically ill child: fact or fantasy? *New Horiz* 1994;2:147–55.
 48. Joosten KF, Verhoeven JJ, Hazelzet JA. Energy expenditure and substrate utilization in mechanically ventilated children. *Nutrition* 1999;15:444–8.
 49. Powis MR, Smith K, Rennie M, et al. Effect of major abdominal operations on energy and protein metabolism in infants and children. *J Pediatr Surg* 1998;33:49–53.
 50. Jones MO, Pierro A, Hammond P, et al. The metabolic response to operative stress in infants. *J Pediatr Surg* 1993;28: 1258–62.
 51. Pierro A, Jones MO, Hammond P, et al. A new equation to predict the resting energy expenditure of surgical infants. *J Pediatr Surg* 1994;29:1103–8.
 52. Matthews DS, Aynsley-Green A, Matthews JN, et al. The effect of severe head injury on whole body energy expenditure and its possible hormonal mediators in children. *Pediatr Res* 1995;37:409–17.
 53. Phillips R, Ott L, Young B, et al. Nutritional support and measured energy expenditure of the child and adolescent with head injury. *J Neurosurg* 1987;67:846–51.

54. McCall M, Jeejeebhoy K, Pencharz P, et al. Effect of neuromuscular blockade on energy expenditure in patients with severe head injury. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:27–35.
55. Tokutomi T, Morimoto K, Miyagi T, et al. Optimal temperature for the management of severe traumatic brain injury: effect of hypothermia on intracranial pressure, systemic and intracranial hemodynamics, and metabolism. *Neurosurgery* 2003;52:102–11.
56. Dickerson RN, Brown RO, Hanna DL, et al. Validation of a new method for estimating resting energy expenditure of non-ambulatory tube-fed patients with severe neurodevelopmental disabilities. *Nutrition* 2002;18:578–82.
57. Goran MI, Broemeling L, Herndon DN, et al. Estimating energy requirements in burned children: a new approach derived from measurements of resting energy expenditure. *Am J Clin Nutr* 1991;54:35–40.
58. Ringwald-Smith KA, Heslop HE, Krance RA, et al. Energy expenditure in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:125–30.
59. Duggan C, Bechard L, Donovan K, et al. Changes in resting energy expenditure among children undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Am J Clin Nutr* 2003;78:104–9.
60. Herndon DN, Hart DW, Wolf SE, et al. Reversal of catabolism by beta-blockade after severe burns. *N Engl J Med* 2001;345:1223–9.

3. Amino Acids

METHODS

Literature Search

Time frame: Publication search is 1992–2004 plus relevant publications before 1992.

Type of publications: Case control and cohort studies, randomised controlled studies and systematic reviews.

Language: English.

Key Words: Adolescents, children, neonates, preterm infants, parenteral nutrition, amino acids, requirements, toxicity, deficiency.

Patients

All children with age range from preterm to adolescent were considered in these guidelines.

Outcome

Recommendations were developed from a standpoint of nutrient adequacy. Depending on age groups, nutrient adequacy was based on intrauterine accretion rate, organ development, factorial estimates of requirements and amino acid interactions. Individual amino acids are discussed.

Minimal intakes of specific amino acids are those that meet the specific requirement of children in that age group. Maximal intakes are recommended to prevent excessive and potentially harmful intakes of amino acids.

AMINO ACIDS

Introduction

Proteins are the major structural and functional components of all cells in the body. They consist of chains of amino acid subunits joined together by peptide bonds. The chain length ranges from two amino acids to thousands, with molecular weights subsequently ranging from hundreds to hundreds of thousands of Daltons. From a nutritional perspective, an important aspect of a protein is its amino acid composition.

Some amino acids are classified as essential (indispensable). Those are amino acids that cannot be synthesized by humans and hence must be provided in the diet or parenteral solution. Non-essential amino acids can be synthesized from other amino acids or from other precursors. Some amino acids are categorized as semi-essential. These amino acids can be synthesized from other amino acids but their synthesis is limited under certain circumstances (1–6). These amino acids may be of particular importance for the preterm infant in whom

a developmental delay in specific enzymes involved in amino acid synthesis have been demonstrated (7–11).

The essential, non-essential and conditionally essential amino acids are listed in table 1. Although everybody agrees on the concept that some non-essential amino acids are essential under certain circumstances, some debate exists about the conditional essentiality of arginine and proline.

METHODS FOR ESTIMATING TOTAL AND INDIVIDUAL AMINO ACID NEEDS

Amino acid requirements are mainly determined by the rate of net protein synthesis, which depends on the availability of rate limiting amino acids. There are several physiological and biochemical ways to determine whether the amino acid intake is sufficient or in excess of the needs of children. Different measurements in assessing adequacy of amino acid intake include anthropometry (weight and length), nitrogen balance, metabolic indices (e.g. amino acid concentrations, albumin, pre-albumin, total protein concentrations, blood urea nitrogen, metabolic acidosis), whole-body nitrogen kinetics, specific amino acid kinetics and the indicator amino acid method. The intake of each essential amino acid required to maintain nitrogen equilibrium in children and infants has been defined as the amount necessary to obtain growth and nitrogen balance.

In veterinary medicine the free amino acid concentrations were used to detect deficiencies and excesses of dietary amino acids. This principle works more rapidly than weight gain or growth studies (12–15). Most current amino acid solutions are developed in a similar fashion (16–18).

The amino acid indicator method seems to be an accurate and fast way to determine specific amino acid requirements. It has recently been developed to measure specific amino acid requirements (19–21) and has been validated in animal models of infancy (22–24). The technique is based on the partitioning of essential amino acid outflow under steady state conditions between oxidation and protein synthesis. When a single essential amino acid is deficient in the diet, the amount of protein that can be synthesized is limited. Since the limiting amino acid also limits the use of all other dietary amino acids for protein synthesis, the body must oxidize excess amounts of these amino acids. If one increases the dietary amount of the limiting amino acid, protein synthesis will increase and so will the utilization of the other dietary amino acids which in turn reduces their oxidation. Once the requirement for the limiting amino acid is reached, further increases in its dietary intake will cause no further increase in protein synthesis, nor decrease in the oxidation of the other essential amino acids.

The indicator amino acid oxidation method uses this relationship (19). Subjects are given a series of diets containing varying amounts of the amino acid for which the requirement is to be determined. The amounts vary below and above requirement. All other amino acids are furnished at constant

TABLE 3.1. *Essential, non-essential and conditionally essential amino acids*

Essential	Non-essential	Conditionally essential
Histidine	Alanine	Arginine
Isoleucine	Aspartic acid	Cysteine
Leucine	Asparagine	Glycine
Lysine	Glutamic acid	Proline
Methionine	Glutamine	Tyrosine
Phenylalanine	Serine	
Threonine		
Tryptophan		
Valine		

amounts *above* requirement. At the end of each diet period, a dose of another essential amino acid with a ^{13}C or ^{14}C label (the indicator amino acid) is given, and its oxidation is measured. The oxidation of the labelled indicator amino acid will decrease as the amount of test amino acid increases, until requirement is reached, and then the oxidation will plateau. Plotting the oxidation of the labelled indicator amino acid against test amino acid intake should show a breakpoint at the requirement level for the test amino acid. A slightly different approach is the use of the oxidation rate of the investigated amino acid or its direct metabolite. Such an approach has recently been used in the determination of the requirement of tyrosine in parenterally fed infants (25).

Most currently used parenteral amino acid mixtures contain amino acid amounts that result in a plasma amino acid pattern resembling the plasma amino acid patterns of normally growing, breast fed infants and children, or cord blood. These paediatric parenteral amino acid mixtures provide more essential and less non-essential amino acids than normally deposited by the infant or child.

The utilisation of the amino acid supply depends on a sufficient energy intake, and often an energy supply of 30 to 40 kcal per 1 g amino acids is recommended.

TOTAL AMINO ACID NEEDS DURING PARENTERAL NUTRITION

Differences Between Enterally Fed and Parenterally Fed Children

The amino acid requirement is lower in parenterally fed infants and children than in enterally fed infants because the supply bypasses the intestine. No human data are available but animal studies suggest that the equivalent of approximately 30–50% of the protein intake is used by the intestine in neonates (26–28). However, there is a wide variation in the intestinal uptake and utilization of specific amino acids that changes with age. First pass (intestinal and liver) leucine utilisation in older children is 24% (29), while it accounts for approximately 50% of the dietary intake in preterm infants (30). Intestinal utilisation of lysine accounts for approximately 20% of the intake (31) whereas 50% of glutamine is used (30) in preterm infants. Thus, the total needs of amino acids in parenterally fed children are lower than in enterally fed children, but there are huge differences in intestinal utilization of specific amino acids. Besides utilization by

the intestine, a number of amino acids are also metabolized and converted into other amino acids within the intestine and/or liver upon first pass. Bypassing the intestine will lower systemic availability of these amino acids and thus increase the parenteral requirements. In addition, while ingested phenylalanine and methionine appear to be converted to tyrosine and cysteine, respectively. It seems that parenterally administered phenylalanine and methionine are converted to a lower extent. Systemically active peptides are produced within the intestine (e.g. sIgA) and animal studies show that the intestine uses predominantly dietary amino acids (more than amino acids that are offered to the intestine from the systemic circulation) for specific protein synthesis (32).

These metabolic considerations could not yet be taken into account during the development of currently available parenteral amino acid solutions for infants and children, which have been based on considerations of food protein composition (e.g. human milk proteins) and amino acid blood concentrations. However severe deficiencies will be detected by measuring plasma amino acid levels during 24 hours infusions of amino acids.

Preterm Infants

The most widely used method to estimate total amino acid requirements is the amount needed to achieve a positive nitrogen balance. Energy intake and substrate composition affect protein balance in parenterally fed neonates (33–37).

Optimal glucose and lipid intakes that maximize protein accretion and growth have not yet been determined at all amino acid intakes in neonates, particularly in those who are ill or extremely preterm. Preterm infants without amino acid supplementation excrete between 0.6 and 1.1 g protein/kg per day. (2,38–40). Supplementation of 0.85, 1.0 or 1.2 g amino acids /kg per day does not result in a positive nitrogen balance (40–42). Multiple regression analysis in the study of Thureen et al revealed that a mean intake of 0.9 g amino acids/kg per day is necessary to prevent significant protein loss (34). Van Toledo-Eppinga found a minimal catabolic state in preterm infants receiving 1.8 g/kg per day (43), whereas Rivera et al found a significant positive nitrogen balance at an intake of 1.5 g/kg per day (39). Positive nitrogen balances were also achieved with an intake of 2.3 g/kg per day and 2.65 g/kg per day (2,41). Parenteral intake of 3.2 g/kg per day results in a positive mean protein balance of 2 g/kg per day at a non-protein energy intake of 90 kcal/kg per day. No detrimental effects on plasma amino acid profiles were noticed (44). Very recently, Ibrahim et al showed that preterm infants are able to tolerate 3.5 g/kg per day from birth onwards (45). This amount resulted in a positive nitrogen balance already on the first day of life. Also high intakes such as 3.3 g/kg per day and 3.9 g/kg per day seem to be well tolerated (46).

No higher parenteral intakes were reported in the time frame of the literature search.

It seems safe to administer amino acids from birth onwards (40,45).

Recommendations

- Amino acid supply should start on the first postnatal day. **GOR B**
- A minimum amino acid intake of 1.5 g/kg per day is necessary to prevent a negative nitrogen balance. Higher intakes are needed to achieve physiological protein deposition. **GOR A**
- A maximum amino acid intake of 4 g/kg per day is recommended. **GOR B**

Term Neonates During the First Month of Life

At a parenteral supply of 2.4 g amino acids/kg per day, urinary nitrogen excretion ranges 0.10–0.12 g N/kg per day in stable, post surgical term infants (47) corresponding to 0.6–0.8 g protein/kg per day. This results in a positive nitrogen balance of approximately 1.8 g/kg per day.

Term neonates with a parenteral amino acid intake of 2.5 g/kg per day achieve a moderate but positive protein balance (0.27 g/kg per day) (48).

In a similar age group Zlotkin et al recommended a protein intake of 2.3–2.7 g/kg per day to achieve a similar weight gain rate as in full term infants who were fed human milk (49). No data are available on the minimum lower limit in this age group but presumably the lower limit is not different from that in preterm infants.

Recommendation

- A minimum amino acid intake of 1.5 g/kg per day is recommended to avoid a negative nitrogen balance while a maximum amino acid intake should usually not exceed 3 g/kg per day. **GOR D**

From 1st Month to 3rd Year of Life

The administration of 2.4 ± 0.3 g amino acids/kg per day to infants and children up to an age of 43 months ($n = 40$, median age 2.7 months) resulted in a mean positive nitrogen balance of 242 ± 70 mg/kg per day, with plasma amino acid levels within the reference range except for a low level of tyrosine (16). A positive nitrogen balance of 242 mg/kg per day corresponds to a positive protein balance of 1.5 g/kg per day. Infants (age 2–12 months) on the first day after cardiac surgery excrete 244 ± 86 mg N/kg per day corresponding to a negative protein balance of 1.5 ± 0.5 g protein/kg per day, whereas the supplementation of 0.8 g amino acids/kg per day resulted in a negative protein balance of -114 ± 81 mg N/kg per day approx. 0.7 ± 0.5 g protein/kg per day (50).

No more recent data, less than 20 years old, is available. Thus, based upon the knowledge that the amino acid needs gradually decline and that the above mentioned studies are all dealing with ill children, our minimum estimate of amino acid intake in this age group is 1 g amino acids/kg per day.

Recommendations

- A minimum amino acid intake of 1.0 g/kg per day is recommended to avoid a negative nitrogen balance. **GOR D**
- No firm recommendation can be made on the maximal intake although based on weight gain rates an intake higher than 2.5 g/kg per day seems not advisable. **GOR C**

3rd–5th Year of Life

A study by Coss-Bu shows that critical ill children at a mean age of 5 yrs have a negative nitrogen balance at a protein intake of 2.1 g/kg per day (51). The subjects with a positive nitrogen balance had a higher protein intake (2.8 ± 0.9 g/kg per day) than subjects with a negative nitrogen balance (1.7 ± 0.7 g/kg per day). No data is available on healthy children.

Recommendations

- There is a paucity of data in the age group 3rd–5th year of age, insufficient to draw any firm conclusions on as much the lower and upper limit of protein intake should be. Daily intakes of 1.0 to 2.0 g/kg per day are considered reasonable for stable patients. **GOR D**
- For critically ill patients the advisable amino acid intake may be higher (up to 3 g/kg per day). **GOR D**

6th–12th Year of Life

Critically ill children at a mean age of 8 years show a negative protein balance at an intake of 1.7 g protein/kg per day. Regression analysis showed a protein requirement of 2.8 g/kg per day in this study group (52).

Recommendations

- There is a paucity of data in the age group 6th–12th year of age, insufficient to draw any firm conclusions on defining the lower and upper limits. Daily intakes of 1.0 to 2.0 g/kg per day are considered reasonable for stable patients. **GOR D**
- For critically ill patients the advisable amino acid intake may be higher (up to 3 g/kg per day). **GOR D**

Adolescents

Young men, receiving an essentially protein free diet, excrete approximately 24–38 mg N/kg per day which corresponds to 0.15–0.24 g protein/kg per day (53,54).

Goulet et al administered different amino acid intakes to patients with a compromised gut function (55). The response of protein turnover to graded levels of amino acid intakes was assessed by using stable isotopes technology (leucine kinetics) in approximately 13 year old children in a stable nutritional status receiving home parenteral nutrition. Since the fat content of the body of adolescents changes very rapidly during this period, the estimates are based on lean body mass rather than body weight alone. Intakes ranged from 0.7 to 2.5 g amino acids/kg lean body mass per day. Positive nitrogen balance was achieved in these children at an intake of 1.5 g amino acids/kg lean body mass per day, whereas this was not the case at an intake 0.7 g amino acids/kg lean body mass per day. There was a significant positive difference in protein balance when the intake increased from 1.5 to 2.5 g/kg lean body mass per day.

Recommendations

- A minimum amino acid intake of 1.0 g/kg lean body mass per day is recommended to avoid a negative nitrogen balance. **GOR B**
- There is a paucity of data in the adolescent age group, insufficient to draw any firm conclusions on as much the upper limit of protein intake should be. An upper limit of 2.0 g/kg lean body mass per day is considered reasonable. **GOR D**

The recommendations are summarised in Table 3.2.

TABLE 3.2. Parenteral amino acid supply considered adequate for most patients (g/kg body weight and day)

Preterm infants	1.5–4.0
Term neonates	1.5–3.0
2 nd month to 3 rd year	1.0–2.5
3 rd to 18 th year	1.0–2.0

SPECIFIC AMINO ACID REQUIREMENTS DURING TOTAL PARENTERAL NUTRITION

Cysteine

Cysteine is considered a semi-essential amino acid in the newborn period, indicating that cysteine might need to be administered to circumvent low cysteine synthesis with subsequently low plasma levels and impaired protein synthesis. It is normally synthesized from methionine (S-donor) and serine (C-donor). Stability of cysteine is low in solution, making it hard to supply enough to the infant. However, it is possible to add

cysteine-HCL to the amino acid solution just before the administration to the infant. Cystine (the oxidation product of two cysteine molecules combined) is stable but has a low solubility making it unsuitable as alternative to cysteine.

Cysteine is a major substrate for glutathione, a tripeptide (glutamic acid/cysteine/glycine) with important antioxidant properties, but also important in maintaining redox potential and calcium homeostasis. Appropriate levels of cysteine are therefore warranted. An intake of 170 $\mu\text{mol/kg}$ per day (approx. 27 mg Cysteine-HCl/kg per day) resulted in plasma cysteine levels below the reference range whereas an intake of 345 $\mu\text{mol/kg}$ per day (\approx 54 mg Cysteine-HCl/kg per day) was enough to reach adequate plasma levels (56). The addition of 462 $\mu\text{mol/kg}$ per day (72 mg/kg per day) resulted in normal plasma amino acid levels (57). Acetylation of cysteine prevents the instability but the bioavailability is low, approximately 50% (56).

In older children (age range 2–8 years) receiving an amino acid solution with varying doses of cysteine-HCl (0–40 mg/g AA, approx. 0–255 $\mu\text{mol/g}$ AA), no changes were noted in free cysteine/cystine or methionine plasma levels were noted. Only plasma taurine levels varied with cysteine supplementation. (58)

Recommendations

- The minimum advisable intake lies between 200 and 350 $\mu\text{mol/kg}$ per day (approx. 30–55 mg Cysteine-HCl/kg per day) in infants and young children. **GOR B**
- There is insufficient data in preterm infants to allow any firm conclusions to be made on the upper limit of cysteine intake. **GOR D**

Tyrosine

Like cysteine, tyrosine is considered a semi-essential amino acid in the neonatal period (59). The hydroxylation of phenylalanine to tyrosine is argued to be limited although Denne showed significant hydroxylation in even very preterm infants (60). However, many studies show low plasma concentrations of tyrosine in unsupplemented infants.

Supplementation of 55–90 μmol tyrosine/kg per day (\approx 10–16 mg/kg per day) resulted in plasma levels below reference range in preterm infants (56). Acetylation of tyrosine increases the solubility, but the bioavailability is low. In two studies only 60% of N-acetyl-Tyrosine is retained (17,56). An intake of approximately 700 $\mu\text{mol/kg}$ per day which corresponds to a net intake of 126 mg tyrosine as NAT/kg per day resulted in adequate tyrosine levels. An intake of less than 200 $\mu\text{mol/kg}$ per day (corresponds to a net intake of 36 mg tyrosine as NAT/kg

per day) did not. However, plasma levels of N-acetyl-tyrosine exceeded the plasma levels of tyrosine.

Due to the immaturities in the neonatal tyrosine catabolic enzyme pathway, tolerance of tyrosine intakes at levels greatly over requirement is limited (61). In addition, due to the known neurologic impairment caused by hypertyrosinemia to the developing brain as assessed by lower IQ and psychologic tests, excess intakes must be avoided (62,63).

Recently, a dipeptide, glycyl-L-tyrosine was used to determine the tyrosine requirement in parenterally fed term neonates (25). Using the elegant technique of the indicator amino acid method, the tyrosine mean requirement and safe level of intake (at which 95% of the infants will have sufficient intake) were found to be 74 mg/kg per day and 94 mg/kg per day respectively.

Recommendations

- There is a paucity of data in preterm infants, insufficient to draw any firm conclusions on as much the upper and lower limits of tyrosine intake should be. The lower limit should be more than 100 $\mu\text{mol/kg}$ per day (≈ 18 mg/kg per day). **GOR C**
- The advisable intake in term infants is 520 $\mu\text{mol/kg}$ per day (≈ 94 mg tyrosine/kg per day). **GOR C**
- There is insufficient data in term infants to allow any firm recommendations to be made on the upper limit of tyrosine intake. **GOR D**

Glutamine

In critically ill adult patients, glutamine supplementation may reduce sepsis and mortality (64). In 2005, a systematic review stated that there is no evidence from randomised trials to support the routine use of glutamine supplementation in preterm babies (65). In 4 day old preterm infants, additional glutamine did not have an effect on leucine balance (66). Ten days of glutamine supplementation in very-low-birth weight infants resulted in higher plasma glutamine levels but ammonia levels were not increased (67). No effect of glutamine supplementation on sepsis incidence or mortality was observed. Neither had glutamine an effect on tolerance of enteral feeds, necrotizing enterocolitis, or growth. (68). Thus, there is no new evidence that glutamine should be added to parenteral mixtures for preterm infants. No data are available in older children.

Recommendation

- There is no conclusive evidence for the need to provide glutamine supplementation to the preterm infant. **GOR A**

Taurine

Taurine is not a typical amino acid because, although it contains an amino group, it does not have the requisite carboxyl group. Despite this, it is being discussed here. Taurine deficiency may increase glyco-conjugates of bile acids and result in cholestasis. Although the cause of neonatal cholestasis probably is multifactorial, there are data indicating that adequate taurine may prevent cholestasis in neonates. In addition, taurine deficiency may result in retina dysfunction (69). Taurine is synthesized from methionine and cysteine and studies show that prolonged parenteral nutrition in children with a cysteine and taurine free parenteral solution resulted in reduced plasma taurine levels (70,71). Taurine supplementation (3 mg/g AA) maintained plasma taurine concentrations within the reference range in term infants but not in very low birth weight infants (18). Cysteine supplementation (50–100 mg/kg per day) normalizes taurine concentrations in 7 year old children with short bowel syndrome (58).

Taurine supplementation results in a slightly higher nitrogen retention in newborn babies. The amino acid solution used was based on human milk.

Recommendations

- There is no conclusive evidence to support the supplementation of the preterm infant with taurine. However it is advised that taurine is supplemented in the same amount as it is present in human milk, approx. 22 $\mu\text{mol/gram}$ amino acids or 2.8 mg/g amino acids. **GOR D**
- No firm recommendation can be made upon advisable lower or upper limits. **GOR D**

No other amino acids are discussed as there is insufficient data available to recommend any intake ranges.

REFERENCES

1. Jackson AA, Shaw JC, Barber A, et al. Nitrogen metabolism in preterm infants fed human donor breast milk: the possible essentiality of glycine. *Pediatr Res* 1981;15:1454–61.
2. van Lingen RA, Van Goudoever JB, Luijendijk IH, et al. Effects of early amino acid administration during total parenteral nutrition on protein metabolism in pre-term infants. *Clin Sci (Lond)* 1992;82: 199–203.
3. Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Halliday D, et al. Whole-body protein turnover in preterm appropriate for gestational age and small for gestational age infants: comparison of [15N]glycine and [1-(13)C]leucine administered simultaneously. *Pediatr Res* 1995; 37:381–8.
4. Chipponi JX, Bleier JC, Santi MT, et al. Deficiencies of essential and conditionally essential nutrients. *Am J Clin Nutr* 1982;35: 1112–6.

5. Harper AE. Some recent developments in the study of amino acid metabolism. *Proc Nutr Soc* 1983;42:437-49.
6. Laidlaw SA, Kopple JD. Newer concepts of the indispensable amino acids. *Am J Clin Nutr* 1987;46:593-605.
7. Gaull G, Sturman JA, Raiha NC. Development of mammalian sulfur metabolism: absence of cystathionase in human fetal tissues. *Pediatr Res* 1972;6:538-47.
8. Sturman JA, Gaull G, Raiha NC. Absence of cystathionase in human fetal liver: is cystine essential? *Science* 1970;169:74-6.
9. Zlotkin SH, Anderson GH. Sulfur balances in intravenously fed infants: effects of cysteine supplementation. *Am J Clin Nutr* 1982;36:862-7.
10. Greengard O, Herzfeld A. The undifferentiated enzymic composition of human fetal lung and pulmonary tumors. *Cancer Res* 1977;37:884-91.
11. Raiha NC, Kekomaki MP. Studies on the development of ornithine-keto acid aminotransferase activity in rat liver. *Biochem J* 1968;108:521-5.
12. Dean WF, Scott HM. Use of free amino acid concentrations in blood plasma of chicks to detect deficiencies and excesses of dietary amino acids. *J Nutr* 1966;88:75-83.
13. Longenecker JB, Hause NL. Relationship between plasma amino acids and composition of the ingested protein. *Arch Biochem Biophys* 1959;84:46-59.
14. McLaughlan JM, Illman WI. Use of free plasma amino acid levels for estimating amino acid requirements of the growing rat. *J Nutr* 1967;93:21-4.
15. Potter EL, Purser DB, Bergen WG. A plasma reference index for predicting limiting amino acids of sheep and rats. *J Anim Sci* 1972;34:660-71.
16. Heird WC, Dell RB, Helms RA, et al. Amino acid mixture designed to maintain normal plasma amino acid patterns in infants and children requiring parenteral nutrition. *Pediatrics* 1987;80:401-8.
17. Heird WC, Hay W, Helms RA, et al. Pediatric parenteral amino acid mixture in low birth weight infants. *Pediatrics* 1988;81:41-50.
18. Pohlandt F, Wagner M, Rhein R, et al. A new amino acid solution for parenteral nutrition of premature infants, newborn infants and infants. [Article in German]. *Infusionstherapie* 1990;17:40-6.
19. Brunton JA, Ball RO, Pencharz PB. Determination of amino acid requirements by indicator amino acid oxidation: applications in health and disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:449-53.
20. Zello GA, Pencharz PB, Ball RO. Dietary lysine requirement of young adult males determined by oxidation of L-[1-13C]phenylalanine. *Am J Physiol* 1993;264:E677-85.
21. Zello GA, Wykes L, Ball RO, et al. Recent advances in methods of assessing dietary amino acid requirements for adult humans. *J Nutr* 1995;125:2907-15.
22. Kim KI, McMillan I, Bayley HS. Determination of amino acid requirements of young pigs using an indicator amino acid. *Br J Nutr* 1983;50:369-82.
23. Kim KI, Elliott JI, Bayley HS. Oxidation of an indicator amino acid by young pigs receiving diets with varying levels of lysine or threonine, and an assessment of amino acid requirements. *Br J Nutr* 1983;50:391-9.
24. Ball RO, Bayley HS. Tryptophan requirement of the 2.5-kg piglet determined by the oxidation of an indicator amino acid. *J Nutr* 1984;114:1741-6.
25. Roberts SA, Ball RO, Moore AM, et al. The effect of graded intake of glycyl-L-tyrosine on phenylalanine and tyrosine metabolism in parenterally fed neonates with an estimation of tyrosine requirement. *Pediatr Res* 2001;49:111-9.
26. Stoll B, Henry J, Reeds PJ, et al. Catabolism dominates the first-pass intestinal metabolism of dietary essential amino acids in milk protein-fed piglets. *J Nutr* 1998;128:606-14.
27. Van Der Schoor SR, Reeds PJ, Stoll B, et al. The high metabolic cost of a functional gut. *Gastroenterology* 2002;123:1931-40.
28. Van Goudoever JB, Stoll B, Henry JF, et al. Adaptive regulation of intestinal lysine metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:11620-5.
29. Kien CL, Horswill CA, Zipf WB, et al. Splanchnic uptake of leucine in healthy children and in children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1999;45:680-3.
30. Darmaun D, Roig JC, Auestad N, et al. Glutamine metabolism in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1997;41:391-6.
31. Van Der Schoor SR, Reeds PJ, Stellaard F, et al. Lysine kinetics in preterm infants: the importance of enteral feeding. *Gut* 2004;53:38-43.
32. Reeds PJ, Burrin DG, Stoll B, et al. Enteral glutamate is the preferential source for mucosal glutathione synthesis in fed piglets. *Am J Physiol* 1997;273:E408-15.
33. Duffy B, Gunn T, Collinge J, et al. The effect of varying protein quality and energy intake on the nitrogen metabolism of parenterally fed very low birthweight (less than 1600 g) infants. *Pediatr Res* 1981;15:1040-4.
34. Thureen PJ, Anderson AH, Baron KA, et al. Protein balance in the first week of life in ventilated neonates receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1128-35.
35. Pencharz P, Beesley J, Sauer P, et al. Total-body protein turnover in parenterally fed neonates: effects of energy source studied by using [15N]glycine and [1-13C]leucine. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1395-400.
36. Pineault M, Chessex P, Bisaillon S, et al. Total parenteral nutrition in the newborn: impact of the quality of infused energy on nitrogen metabolism. *Am J Clin Nutr* 1988;47:298-304.
37. Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Pediatr* 1981;99:115-20.
38. Heird W. Early use of parenteral amino acids In: Ziegler EE, Lucas A, Moro GE, et al. Nutrition of the very low birthweight infant. Nestlé Nutrition Workshop Series, Pediatric Programme, Vol. 43. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 1999:53-68.
39. Rivera A, Bell EF, Bier DM. Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993;33:106-11.
40. Van Goudoever JB, Colen T, Wattimena JL, et al. Immediate commencement of amino acid supplementation in preterm infants: effect on serum amino acid concentrations and protein kinetics on the first day of life. *J Pediatr* 1995;127:458-65.
41. Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, et al. Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003;53:24-32.
42. Wahlig TM, Gatto CW, Boros SJ, et al. Metabolic response of preterm infants to variable degrees of respiratory illness. *J Pediatr* 1994;124:283-8.
43. van Toledo-Eppinga L, Kalhan SC, Kulik W, et al. Relative kinetics of phenylalanine and leucine in low birth weight infants during nutrient administration. *Pediatr Res* 1996;40:41-6.
44. Mitton SG, Burston D, Brueton MJ, et al. Plasma amino acid profiles in preterm infants receiving Vamin 9 glucose or Vamin infant. *Early Hum Dev* 1993;32:71-8.
45. Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, et al. Aggressive early total parental nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004;24:482-6.
46. Porcelli PJ, Sisk PM. Increased parenteral amino acid administration to extremely low-birth-weight infants during early postnatal life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:174-9.
47. Donnell SC, Lloyd DA, Eaton S, et al. The metabolic response to intravenous medium-chain triglycerides in infants after surgery. *J Pediatr* 2002;141:689-94.
48. Jones MO, Pierre A, Garlick PJ, et al. Protein metabolism kinetics in neonates: effect of intravenous carbohydrate and fat. *J Pediatr Surg* 1995;30:458-62.
49. Zlotkin SH. Intravenous nitrogen intake requirements in full-term newborns undergoing surgery. *Pediatrics* 1984;73:493-6.
50. Chaloupecky V, Hucin B, Tlaskal T, et al. Nitrogen balance, 3-methylhistidine excretion, and plasma amino acid profile in infants after cardiac operations for congenital heart defects: the effect of early nutritional support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:1053-60.

51. Coss-Bu JA, Kopple J, Walding D, et al. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr* 2001;74:664–9.
52. Coss-Bu JA, Jefferson LS, Walding D, et al. Resting energy expenditure and nitrogen balance in critically ill pediatric patients on mechanical ventilation. *Nutrition* 1998;14:649–52.
53. Calloway DH, Margen S. Variation in endogenous nitrogen excretion and dietary nitrogen utilization as determinants of human protein requirement. *J Nutr* 1971;101:205–16.
54. Young VR, Scrimshaw NS. Endogenous nitrogen metabolism and plasma free amino acids in young adults given a 'protein-free' diet. *Br J Nutr* 1968;22:9–20.
55. Goulet O, DePotter S, Salas J, et al. Leucine metabolism at graded amino acid intakes in children receiving parenteral nutrition. *Am J Physiol* 1993;265:E540–6.
56. Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Timmerman M, et al. Amino acid solutions for premature neonates during the first week of life: the role of N-acetyl-L-cysteine and N-acetyl-L-tyrosine. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:404–8.
57. Malloy MH, Rassin DK, Richardson CJ. Total parenteral nutrition in sick preterm infants: effects of cysteine supplementation with nitrogen intakes of 240 and 400 mg/kg/day. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:239–44.
58. Helms RA, Storm MC, Christensen ML, et al. Cysteine supplementation results in normalization of plasma taurine concentrations in children receiving home parenteral nutrition. *J Pediatr* 1999;134:358–61.
59. Heird W, Kashyap S. Protein and amino acid requirements. In: Polin R, Fox W, eds. *Fetal and Neonatal Physiology*. Vol. I. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1992:450–62.
60. Denne SC, Karn CA, Ahlrichs JA, et al. Proteolysis and phenylalanine hydroxylation in response to parenteral nutrition in extremely premature and normal newborns. *J Clin Invest* 1996;97:746–54.
61. Ohisalo JJ, Laskowska-Klita T, Andersson SM. Development of tyrosine aminotransferase and para-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase activities in fetal and neonatal human liver. *J Clin Invest* 1982;70:198–200.
62. Mamunes P, Prince PE, Thornton NH, et al. Intellectual deficits after transient tyrosinemia in the term neonate. *Pediatrics* 1976;57:675–80.
63. Menkes JH, Welcher DW, Levi HS, et al. Relationship of elevated blood tyrosine to the ultimate intellectual performance of premature infants. *Pediatrics* 1972;49:218–24.
64. Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002;30:2022–9.
65. Tubman T, Thompson S, McGuire W. Glutamine supplementation to prevent morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;25:CD001457.
66. des Robert C, Le Bacquer O, Piloquet H, et al. Acute effects of intravenous glutamine supplementation on protein metabolism in very low birth weight infants: a stable isotope study. *Pediatr Res* 2002;51:87–93.
67. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al. Effect of parenteral glutamine supplementation on plasma amino acid concentrations in extremely low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2003;77:737–43.
68. Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, et al. Parenteral glutamine supplementation does not reduce the risk of mortality or late-onset sepsis in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2004;113:1209–15.
69. Geggel HS, Ament ME, Heckenlively JR, et al. Nutritional requirement for taurine in patients receiving long-term parenteral nutrition. *N Engl J Med* 1985;312:142–6.
70. Ament ME, Geggel HS, Heckenlively JR, et al. Taurine supplementation in infants receiving long-term total parenteral nutrition. *J Am Coll Nutr* 1986;5:127–35.
71. Vinton NE, Laidlaw SA, Ament ME, et al. Taurine concentrations in plasma, blood cells, and urine of children undergoing long-term total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1987;21:399–403.

4. Lipids

METHODS

Literature Search

Timeframe: publications from 1992–2003, in addition relevant publications from 1971 and after 2003 were considered.

Type of publications: original paper, meta-analyses and overviews.

Language: English.

Key Words: parenteral nutrition, lipid/fat emulsions, paediatrics, lipoprotein lipase, free fatty acids.

LIPIDS

Background

Lipid emulsions are used in paediatric parenteral nutrition (PN) as a non-carbohydrate source of energy in a low volume and with low osmolarity. In addition they provide essential fatty acids. The use of lipid emulsions decreases CO₂ production compared with parenteral nutrition containing a high carbohydrate content (1–3). Net-nitrogen balance can be improved by the addition of lipid emulsions to PN solutions (1,4,5).

Recommendation

- Lipid emulsions are an integral part of paediatric parenteral nutrition providing high energy needs without carbohydrate overload and supplementing essential fatty acids. **GOR D**

Composition of Macronutrients

Fat oxidation depends on the total energy intake and expenditure, the total intake of carbohydrates and triglycerides and the carbohydrate/fat ratio administered ((1,2) (LOE 1)). As carbohydrate intake increases fat oxidation diminishes in favour of lipid storage. In infants net lipogenesis occurs at glucose intakes above 18 g/kg per day, whereas it occurs at lower glucose intakes in older children (1,6). Maximum fat oxidation occurs when intravenous lipid emulsions provide 40% of the non-protein PN calories in newborns (3) and 50% in infants (1). Generally a lipid intake of 25 to 40% of non-protein calories is recommended in fully parenterally fed patients.

Recommendations

- Lipid intake should usually provide 25–40% of non-protein calories in fully parenterally fed patients. **GOR D**
- Glucose intakes above 18 g/kg per day, which tend to induce net lipogenesis in infants, should usually be avoided in infants. **GOR B**

Fat Intake

Omission of lipid emulsions from total parenteral nutrition may lead to biochemical evidence of essential fatty acid deficiency within a few days in preterm infants (7–9).

In order to prevent biochemical evidence of EFA (essential fatty acids) deficiency, 0.25 g/kg per day linoleic acid should be given to preterm infants (7,9). In term infants and older children the supply of 0.1 g/kg per day linoleic acid may be sufficient to prevent EFA deficiency. When prescribing lipid emulsions the different LA content of the available lipid emulsions needs to be taken into account (see annex).

Minimum requirements of plasma alpha-linolenic acid are difficult to define. Most of the data about alpha-linolenic acid deficiency is derived from animal studies (10). In children there is one case report of alpha-linolenic acid deficiency in a 6 years old girl (11). In Europe, all lipid emulsions used for children contain alpha-linolenic acid.

The upper limit of lipid administration is difficult to determine. In preterm infants a lipid supply of 3 g/kg per day as continuous infusion was tolerated well based on measurement of serum triglycerides, cholesterol and molar ratios of free fatty acids/albumin (12–14). However preterm infants weighing less than 1000 g deserve special attention because their tolerance to intravenous lipids may be limited (15) (LOE 2–3).

In term infants fat oxidation reaches a maximum at 4 g/kg per day, given that the maximum glucose intake does not exceed maximal oxidative glucose disposal of about 18 g/kg per day (1,2). However, especially in premature and VLBW infants, a lipid supply exceeding fat oxidation may be desirable to achieve fat deposition. The metabolic utilisation of intravenous lipids varies with gestational and postnatal age, severity of disease and other factors. Therefore, monitoring of indicators of

lipid utilisation such as plasma triglycerides (or ideally lipid oxidation) may help in defining adequate intakes (LOE 3–4).

Recommendations

- In order to prevent EFA deficiency a minimum linoleic acid intake of 0.25 g/kg per day should be given to preterm infants and 0.1 g/kg per day to term infants and older children. **GOR D**
- Parenteral lipid intake should usually be limited to a maximum of 3–4 g/kg per day (0.13–0.17 g/kg per hour) in infants (**GOR B**) and 2–3 g/kg per day (0.08–0.13 g/kg per hour) in older children. **GOR D**

Application

The triglyceride portion of lipid emulsion particles is hydrolyzed by endothelial lipoprotein lipase (LPL). The liver rapidly removes lipid emulsion particle-remnants. Free fatty acids (FFAs) and glycerol are metabolized in a similar way to enteral lipids (16–18). FFAs can be captured by the adjacent tissues or circulate bound to albumin, for use in other tissues or uptake by the liver. The rate of hydrolysis varies according to the type of the triglyceride substrate (i.e., length of the fatty acid, degree of saturation, position of the fatty acid on the glycerol) (19). The amount and type of phospholipid emulsifier may also interfere with the rate of hydrolysis of the lipid particles of intravenous emulsions.

If the lipid emulsion is infused at a rate that is equal to or less than the rate of hydrolysis, a marked change in plasma triglyceride concentration reflecting accumulation of the infused triglyceride emulsion is unlikely. However, if the rate of infusion exceeds the rate of hydrolysis, plasma triglyceride concentration will rise and may cause adverse effects. Furthermore, if the rate of hydrolysis exceeds the rate at which the released free fatty acids are taken up and oxidized, the plasma concentration of free fatty acids will also increase. There were case reports about a condition called “fat overload syndrome”, which may appear with rapid infusion of high dosages of lipid emulsions and may present with coagulopathies, hepatomegaly, elevated liver enzymes, hyperbilirubinaemia, respiratory distress and thrombocytopenia (20,21).

In preterm infants tolerance of lipid emulsions is improved by continuous infusion over 24 hours versus an intermittent regimen with lipid-free intervals (12,14,22). Although there are no comparable studies in older children, continuous infusion of lipid emulsions is recommended whenever possible. However, under stable conditions, lipid emulsions may also be well tolerated when given intermittently as part of cyclic home PN (LOE 4). There is

no evidence that gradual increments in the infusion rate of lipids improve fat tolerance (22). An incremental increase in lipid infusion of 0.5 to 1 g/kg per day may help to monitor for possible hypertriglyceridaemia.

Clearance of lipid emulsions from the blood depends on the activity of LPL. Post heparin lipoprotein lipase activity can be increased by relatively high doses of heparin (23,24). However, heparin does not improve utilization of intravenous lipids. The increase in LPL activity by heparin leads to an increase in FFAs, which may exceed the infants ability to clear the products of lipolysis and may weaken the binding of LPL to the endothelium (24–26).

Lipid metabolism results in lipid peroxidation and free radical formation (27–29). The enhancement of fat utilisation by reducing the carbohydrate-fat ratio, at stable lipid intakes, and thus reducing energy intake reduces lipid peroxidation and free radical production (30). Soybean oil based lipid emulsions contain only small amounts of alpha-tocopherol (biologically active form of vitamin E), unless they are supplemented (31), whereas olive oil based lipid emulsions are higher in alpha-tocopherol content (32). Patients on PN should be supplemented with a multi-vitamin preparation that includes vitamin E (alpha-tocopherol) which acts as a free radical scavenger and anti-oxidant (33–35).

Recommendations

- Dosage of lipid emulsions should not exceed the capacity for lipid clearance and should be adapted if marked hyperlipidaemia occurs. **GOR B**
- In infants, newborns and premature babies lipid emulsions should usually be administered continuously over about 24 hours. **GOR B**. If cyclic PN is used, for example in home PN, lipid emulsions should be given over the same duration as the other PN components. **GOR D**
- There is no evidence that gradual increments in the infusion rate of lipids improve fat tolerance. If lipid infusion is increased in increments of 0.5 to 1 g/kg per day, it may be possible to monitor for hypertriglyceridaemia. **GOR D**
- Heparin does not improve utilisation of intravenous lipids and should not be given with lipid infusion on a routine basis, unless indicated for other reasons. **GOR B**

Monitoring

Plasma clearance of infused triglycerides can be assessed by measurement of plasma triglyceride concentrations. However, it is unclear at what serum level of triglycerides adverse effects may occur (36). In infants fed human milk or formula, triglyceride concentrations

of 150 to 200 mg/dl are frequently encountered (14,37). However, it seems reasonable to accept slightly higher triglyceride levels of 250 mg/dl during lipid infusion as the upper limit in newborns, premature and term infants (LOE 4). For older children, serum levels of triglycerides of 300–400 mg/dl may be acceptable based on the fact that lipoprotein lipase is saturated at around 400 mg/dl (38) (LOE 4). Checking serum triglyceride levels should be considered with each increase of 1.0 g/kg per day of intravenous lipids and weekly after the maximum dose is achieved.

Recommendations

- Triglyceride levels in serum or plasma should be monitored in patients receiving lipid emulsions, particularly in cases with a marked risk for hyperlipidaemia (e.g. patients with high lipid dosage, sepsis, catabolism, extremely low birth-weight infants). **GOR D**
- Reduction of the dosage of lipid emulsions should be considered if serum or plasma triglyceride concentrations during infusion exceed 250 mg/dl in infants or 400 mg/dl in older children. **GOR D**

Available Lipid Emulsions

The lipid emulsions currently used contain soybean oil with egg yolk phospholipid as the emulsifier and glycerol to make the emulsion isotonic (see annex). Recently, the use of a new olive oil/soybean oil based lipid emulsion was studied in children, infants and premature newborns with encouraging results (32,39). The suggested advantages include prevention of lipid peroxidation, supply of less PUFA (polyunsaturated fatty acids) and thus enhancement of linoleic acid conversion and provision of higher antioxidant intake which results in an improved vitamin E status which is important especially in premature infants. However, there is currently not enough data to justify a recommendation towards any specific product (40) (LOE 1–2).

Soybean and olive oil based lipid emulsions contain LCT (long-chain triglycerides). Fat emulsions containing equal proportions of LCT and MCT (medium-chain triglycerides) are available. They contain less PUFA (polyunsaturated fatty acids) and their MCT part is oxidized more rapidly (19). Another possible advantage is that the oxidation of MCT is much less dependent on carnitine than oxidation of LCT. Adult and paediatric studies suggested that MCT/LCT emulsions lead to higher net fat oxidation, reduced liver derangement, improved white blood cell function, and less effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange than LCT emulsions (41–45),

while there were no major differences for plasma lipids and fatty acids (41,46–48). There are conflicting data about the effect of mixed MCT/LCT emulsions on nitrogen retention with some studies finding an increase in nitrogen retention (49,50), while another study found less positive leucine balance when compared to LCT emulsions (51). The available data in children and neonates (41,47,52–54) does not justify the preferential use of MCT/LCT emulsions over LCT emulsions (40,48).

There is insufficient data on the use of fish oil or structured lipid containing intravenous fat emulsions in paediatric patients, and thus their routine use is not recommended until further evidence may become available.

Standard 20% emulsions contain a lower ratio of phospholipid emulsifier/triglycerides than standard 10% lipid emulsions (55) and should preferably be used for intravenous PN (56,57). Higher amounts of PL (i.e. particles rich in PL) impede the removal of triglycerides from plasma, leading to an increase in plasma triglyceride concentration and accumulation of cholesterol and phospholipids in low-density lipoproteins (57). When the clearance mechanism of the exogenous phospholipids is exceeded, formation of lipoprotein X occurs (58). A 10% lipid emulsion with the same phospholipid/triglyceride ratio as the standard 20% emulsion did not show increased triglyceride and cholesterol concentrations (59).

Statement and Recommendations

- The use of commercial lipid emulsions based on LCT (soybean oil or olive oil/soybean oil), or physical mixtures of MCT and LCT can be considered generally safe in infants and children. **LOE 1**
- There is currently no evidence (based on clinical outcome data) supporting the advantage of any of the lipid emulsions that are currently available. **GOR D**
- Lipid emulsions used should not contain a higher phospholipids/triglyceride ratio than standard 20% lipid solutions to decrease the risk of hyperlipidemia. **GOR B**

Lipid Emulsions in Special Disease Conditions

Critical Illness and Infection

There is very little data concerning the use of lipid emulsions in critically ill and septic children. To our knowledge there are no outcome studies investigating the effect of lipid emulsions in this group of patients. One study in critically ill children showed that

hypermetabolic patients mainly used fat for oxidation. In these patients fat oxidation was reduced by increasing carbohydrate intake (60). Similarly, an adult study suggested that the administration of fat may be beneficial in critically ill patients to decrease de novo lipogenesis from glucose and CO₂ production associated with a high carbohydrate intake (61).

There is conflicting data about lipid clearance during infection. Some studies state that lipid clearance is reduced (62–64) whilst another found no association between hypertriglyceridemia and infection (65). In septic premature infants triglyceride levels tended to be higher and fatty acid oxidation was lower than in non-septic patients (63,64). However, it is difficult to define an upper limit of lipid intake based on these data, since high doses of heparin were applied and 10% lipid emulsions were used, which lead to increased plasma triglyceride concentrations when compared to the standard 20% lipid emulsions.

In addition to alterations in the metabolism of lipid emulsions in critically ill and septic patients, hyperactivation of the reticuloendothelial system has been described in children on long-term PN at the time of septic episodes (66). However, the use of lipid emulsions may be important in such patients to avoid excessive carbohydrate intakes and to provide essential fatty acids. In critically ill and in septic patients, close monitoring of plasma triglycerides and adjustment of lipid infusion rate if necessary is recommended.

Recommendation

- In critically ill or infected patients receiving lipid emulsions, more frequent monitoring of plasma triglyceride concentration and dose adjustment in case of hyperlipidaemia are recommended. **GOR D**

Respiratory Failure

Concerns have been raised regarding the possible adverse effects of intravenous lipid emulsions on pulmonary function (67), especially in premature neonates and those with acute lung injury. Severe adverse oxygenation effects are considered as part of the “fat overload syndrome” (68). While it has been thought that impaired pulmonary function (e.g. decreased pulmonary diffusion capacity with increased alveolar-arterial oxygen gradient, reduced oxygenation) was attributable to hypertriglyceridaemia, it has recently been hypothesized that it is actually due to the conversion of polyunsaturated fatty acids in the emulsion to prostaglandins causing changes in vasomotor tone with resultant hypoxemia (36,67,69). The production of hydroperoxides

in the lipid emulsion might also contribute to untoward effects by increasing prostaglandin levels (29,70,71).

Recent evidence from studies in adults with acute respiratory failure suggests that infusion of an MCT/LCT emulsion in very high dosage induces significant alterations in lung function and haemodynamics, with inflammatory changes, oedema and surfactant alterations (72), which may depend on the rate of infusion (73) and on the type of lipid emulsion used (44). Other studies suggested that a mixture of MCT/LCT has less adverse effects in patients with respiratory failure than LCT lipid emulsions (42,44). Although there are no studies in children with acute respiratory failure, it might be prudent to limit lipid intake during the acute phase of respiratory failure.

Recommendation

- Although there is no firm evidence of the effects of lipid emulsions in children with severe acute respiratory failure with or without pulmonary hypertension, it appears prudent to avoid the supply of lipid emulsions in high dosages. However, lipid supply should generally be continued at least in amounts supplying the minimal essential fatty acids requirements. **GOR D**

Premature and Newborn Infants

Administration of lipids is important in premature infants requiring PN to provide essential fatty acids and increase caloric intake with a low volume. Premature infants fed parenterally without lipids may develop biochemical evidence of essential fatty acid (EFA) deficiency within 2–3 days (7,8). Intravenous lipids may be well tolerated from the first day of life onwards (74).

However, early administration of lipid emulsions remains controversial because the possibility of adverse effects on subsequent CLD (chronic lung disease) and mortality was raised. A study performed by Sosenko et al. (75) suggested that early administration to premature infants weighing less than 800 g at the age of less than 12 hours increases mortality rate and the risk of pulmonary hemorrhage. However, the number of infants whose mothers had received antenatal corticosteroids was significantly higher in the control than in the Intralipid group, possibly introducing a bias. There was no significant difference between the two groups concerning the incidence of CLD.

A study investigating the effect of early administration of intravenous lipid emulsions found an increased risk of CLD (76), whereas other studies showed no increase in the risk of respiratory impairment (74) or development of CLD (77,78). A meta-analysis, published only in abstract

form, of six randomized clinical trials designed to assess the effect of early (day 1 to 5) versus late (day 5 to 14) introduction of intravenous lipids reported no effect on the incidence of death or CLD at 28 days or at 36 weeks post conception (79).

Although this issue has not been settled conclusively, it appears that the benefits of intravenous lipid administration in premature infants weighing more than 800 g outweigh this potential risk, especially if 20% lipid emulsions are infused slowly (over 24 hours) (22) and serum triglyceride levels are monitored to identify intolerance ((74) (LOE 1–2)).

FFA (free fatty acids) compete with free bilirubin for albumin binding sites (80). A high FFA/albumin ratio may be associated with an increased risk of hyperbilirubinemia. High levels of FFA released from triglycerides may thus increase the risk of bilirubin toxicity especially in very premature infants. However, there is evidence that intravenous lipid emulsions do not have a significant effect on indirect hyperbilirubinemia in populations of newborn infants (81,82). To limit the risk of increasing hyperbilirubinemia lipid emulsions should be administered as continuous infusion (81). Serum triglyceride and bilirubin levels should be monitored and lipid infusion rate be adjusted accordingly. The exposure of lipid solutions to phototherapy light may result in the formation of triglyceride hydroperoxides that may be harmful, especially to premature infants. Thus, lipid emulsions should always be protected from phototherapy light by special light-protected dark tubing (83) (LOE 2). In addition, some authors recommend light-protected tubing for ambient light as well (83,84). In vitro studies have suggested that administering multivitamins containing ascorbic acid with the lipid emulsions via dark delivery tubing provides the most effective way of preventing peroxidation of the lipid and also limiting vitamin loss (84).

Recommendations and Statement

- In newborn infants who cannot receive sufficient enteral feeding, intravenous lipid emulsions should be started no later than on the third day of life, but may be started on the first day of life. **GOR B**
- Early administration of intravenous lipids in the first days of life does not increase the incidence of chronic lung disease or death in premature infants when compared to late administration of intravenous lipids (LOE 1). However there are concerns about potential adverse effects of early administration of lipid emulsions in VLBW (very low birth-weight) infants weighing less than 800 g. **LOE 2**

- Lipid emulsions have not been demonstrated to have a significant effect on hyperbilirubinaemia in populations of premature infants (LOE 2). It is unclear which level of bilirubin can be considered as safe in premature infants. In parenterally fed infants at risk of hyperbilirubinaemia, serum triglyceride and bilirubin levels should be monitored and lipid infusion rate be adjusted if deemed necessary. **GOR D**
- Lipid emulsions should be protected by validated light-protected tubing during phototherapy to decrease the formation of hydroperoxides. **GOR B**

Thrombocytopenia

Intravenous lipid emulsions do not seem to affect platelet number or function (85–87). However, some concerns were raised regarding the effect of lipid emulsions on platelet aggregation (88). Long-term administration of PN with lipid emulsions induced hyperactivation of the monocyte-macrophage system with haematologic abnormalities, including recurrent thrombocytopenia due to reduced platelet lifespan and haemophagocytosis in bone marrow (66). Therefore, it seems advisable to monitor serum triglyceride levels (20), and consider decreasing parenteral lipid intake in conditions of severe thrombocytopenia or coagulopathy (e.g. sepsis, DIC). A supply of essential fatty acids meeting minimal requirements is necessary to maintain normal platelet function (89) (LOE 2–3).

Recommendations

- In patients with severe unexplained thrombocytopenia serum triglyceride concentrations should be monitored and a reduction of parenteral lipid dosage be considered. **GOR D**
- Lipids in amounts supplying at least the minimal essential fatty acids requirements should always be given to maintain normal platelet function. **GOR B**

Adverse Effects

Cholestasis

Concerns have been raised regarding possible adverse effects of intravenous lipid emulsions on liver function. Liver dysfunction was associated with lipid intolerance in newborns who received intravenous fat (65) (LOE 3). Among other factors, intravenous lipids are also

considered as one of the risk factors for PN-associated cholestasis (90) (LOE 3) (see also chapter on complications). Thus it is important to monitor liver function tests when lipid emulsions are given. If there is evidence of progressive hepatic dysfunction or cholestasis a decrease in lipid supply should be considered, especially if there are other concurrent morbidities (e.g. sepsis, thrombocytopenia).

Recommendation

- In patients with marked progressive cholestasis associated with PN, unrelated to acute infection, potential causes should be explored and a decrease or even a transient interruption in intravenous lipid supply should be considered. **GOR D**

Effects on Immune System

The effects of intravenous lipids on the immune system are controversial. Interpretation of available data is complicated by the use of inappropriately high lipid doses in some studies, the use mostly of only soybean emulsions, and of different in vitro models.

In vitro studies showed adverse effects of lipids on the survival of monocytes derived from children (91) and binding of IL-2 to its receptors (92). On the other hand, in vivo studies in paediatric patients did not reveal adverse effects of lipid emulsions on complement factors (93) or polymorphonuclear leukocyte function (94,95).

Whereas Dahlstrom et al. (62) did not find an impairment of monocyte activation and complement factors in children on long term PN, Okada et al. found decreased whole blood bactericidal activity in infants on long term PN (96). However, it was not possible to differentiate between the effect of lipid emulsions and other components of the PN solution.

There are concerns that the administration of lipid emulsions may increase the risk of coagulase-negative staphylococcal bacteraemia in premature infants (97,98), possibly by a contribution of lipid emulsions to survival and growth of coagulase-negative staphylococci on contaminated catheters (99). Although this issue has not been settled conclusively, it appears that the nutritional benefits of intravenous lipid administration outweigh the potential risks.

Statement

- The nutritional benefits of the use of lipid emulsions seem to outweigh the potential risks of adverse effects on the immune system. **LOE 4**

Carnitine

Carnitine facilitates the transport of long-chain fatty acids across the mitochondrial membrane, and thus makes them available for beta-oxidation (100). Carnitine is present in human milk and cows' milk formulae, but currently PN solutions do not contain carnitine. Carnitine is synthesized in the liver and kidney from lysine and methionine, both of which are essential amino acids (101). Controversy exists as to the need to provide a source of carnitine to infants receiving total PN. Tissue carnitine stores of newborn infants fewer than 24 hours of age show a positive correlation with gestational age (102). It has been calculated that the skeletal muscle carnitine pool in the adult is four times larger than that of a term infant, and 10 times larger than that of the very premature infant, on a per kilogram body weight basis (103,104). Both gestational age and exogenous carnitine supply affect tissue carnitine reserves, and infants receiving carnitine-free PN are not able to synthesize enough carnitine to maintain body stores (105,106). Studies evaluating carnitine supplementation in infants and children have yielded controversial results. Carnitine levels decrease during prolonged carnitine-free PN, especially in small preterm infants (103) (LOE 1). However, a Cochrane-based meta-analysis showed no benefit of parenteral carnitine supplementation on lipid tolerance, ketogenesis or weight gain in neonates requiring PN (53) (LOE 1). Carnitine supplementation should be considered on an individual basis in infants exclusively on PN for more than 4 weeks (107,108).

Statements and Recommendations

- Decreased levels of carnitine occur during prolonged PN without carnitine supplementation. **LOE 1**
- There is no documented benefit of parenteral carnitine supplementation on lipid tolerance, ketogenesis or weight gain of neonates requiring PN. **LOE 1**
- Carnitine supplementation should be considered on an individual basis in patients receiving PN for more than 4 weeks. **GOR D**

REFERENCES

1. Bresson JL, Bader B, Rocchiccioli F, et al. Protein-metabolism kinetics and energy-substrate utilization in infants fed parenteral solutions with different glucose-fat ratios. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:370-6.
2. Pierro A, Carnielli V, Filler RM, et al. Metabolism of intravenous fat emulsion in the surgical newborn. *J Pediatr Surg* 1989;24:95-101.
3. Salas-Salvado J, Molina J, Figueras J, et al. Effect of the quality of infused energy on substrate utilization in the newborn receiving total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1993;33:112-7.

4. Macfie J, Smith RC, Hill GL. Glucose or fat as a nonprotein energy source? A controlled clinical trial in gastroenterological patients requiring intravenous nutrition. *Gastroenterology* 1981; 80:103-7.
5. Sunehag AL. The role of parenteral lipids in supporting gluconeogenesis in very premature infants. *Pediatr Res* 2003;54:480-6.
6. Jones MO, Pierro A, Hammond P, et al. Glucose utilization in the surgical newborn infant receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1993;28:1121-5.
7. Cooke RJ, Zee P, Yeh YY. Essential fatty acid status of the premature infant during short-term fat-free parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:446-9.
8. Friedman Z, Danon A, Stahlman MT, et al. Rapid onset of essential fatty acid deficiency in the newborn. *Pediatrics* 1976;58: 640-9.
9. Lee EJ, Simmer K, Gibson RA. Essential fatty acid deficiency in parenterally fed preterm infants. *J Paediatr Child Health* 1993;29: 51-5.
10. Anderson GJ, Connor WE. On the demonstration of omega-3 essential-fatty-acid deficiency in humans. *Am J Clin Nutr* 1989; 49:585-7.
11. Holman RT, Johnson SB. Linolenic acid deficiency in man. *Nutr Rev* 1982;40:144-7.
12. Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, et al. Tolerance of fat emulsions in very-low-birth-weight neonates. *Am J Dis Child* 1988;142:145-52.
13. Hilliard JL, Shannon DL, Hunter MA, et al. Plasma lipid levels in preterm neonates receiving parenteral fat emulsions. *Arch Dis Child* 1983;58:29-33.
14. Kao LC, Cheng MH, Warburton D. Triglycerides, free fatty acids, free fatty acids/albumin molar ratio, and cholesterol levels in serum of neonates receiving long-term lipid infusions: controlled trial of continuous and intermittent regimens. *J Pediatr* 1984;104: 429-35.
15. Brans YW, Andrew DS, Carrillo DW, et al. Tolerance of fat emulsions in very low birthweight neonates: effect of birthweight on plasma lipid concentrations. *Am J Perinatol* 1990;7:114-7.
16. Carpentier YA, Richelle M. Fat metabolism in the perioperative period. *Br J Clin Pract Suppl* 1988;63:99-106.
17. Park Y, Grellner WJ, Harris WS, et al. A new method for the study of chylomicron kinetics in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279:E1258-63.
18. Stahl GE, Spear ML, Hamosh M. Intravenous administration of lipid emulsions to premature infants. *Clin Perinatol* 1986;13:133-62.
19. Deckelbaum RJ, Hamilton JA, Moser A, et al. Medium-chain versus long-chain triacylglycerol emulsion hydrolysis by lipoprotein lipase and hepatic lipase: implications for the mechanisms of lipase action. *Biochemistry* 1990;29:1136-42.
20. Campbell AN, Freedman MH, Pencharz PB, et al. Bleeding disorder from the "fat overload" syndrome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984;8:447-9.
21. Heyman MB, Storch S, Ament ME. The fat overload syndrome. Report of a case and literature review. *Am J Dis Child* 1981;135: 628-30.
22. Brans YW, Dutton EB, Andrew DS, et al. Fat emulsion tolerance in very low birth weight neonates: effect on diffusion of oxygen in the lungs and on blood pH. *Pediatrics* 1986;78:79-84.
23. Dhanireddy R, Hamosh M, Sivasubramanian KN, et al. Postheparin lipolytic activity and Intralipid clearance in very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1981;98:617-22.
24. Spear ML, Stahl GE, Hamosh M, et al. Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 1988;112: 94-8.
25. Berkow SE, Spear ML, Stahl GE, et al. Total parenteral nutrition with intralipid in premature infants receiving TPN with heparin: effect on plasma lipolytic enzymes, lipids, and glucose. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:581-8.
26. Peterson J, Bihain BE, Bengtsson-Olivecrona G, et al. Fatty acid control of lipoprotein lipase: a link between energy metabolism and lipid transport. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:909-13.
27. Basu R, Muller DP, Papp E, et al. Free radical formation in infants: the effect of critical illness, parenteral nutrition, and enteral feeding. *J Pediatr Surg* 1999;34:1091-5.
28. Pironi L, Guidetti M, Zolezzi C, et al. Peroxidation potential of lipid emulsions after compounding in all-in-one solutions. *Nutrition* 2003;19:784-8.
29. Pitkanen O, Hallman M, Andersson S. Generation of free radicals in lipid emulsion used in parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1991; 29:56-9.
30. Basu R, Muller DP, Eaton S, et al. Lipid peroxidation can be reduced in infants on total parenteral nutrition by promoting fat utilisation. *J Pediatr Surg* 1999;34:255-9.
31. Gutcher GR, Lax AA, Farrell PM. Tocopherol isomers in intravenous lipid emulsions and resultant plasma concentrations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984;8:269-73.
32. Gobel Y, Koletzko B, Bohles HJ, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:161-7.
33. Greene HL, Moore ME, Phillips B, et al. Evaluation of a pediatric multiple vitamin preparation for total parenteral nutrition. II. Blood levels of vitamins A, D, and E. *Pediatrics* 1986;77:539-47.
34. Keenoy B, Nonneman L, De Bosscher H, et al. Effects of intravenous supplementation with alpha-tocopherol in patients receiving total parenteral nutrition containing medium- and long-chain triglycerides. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:121-8.
35. Wu GH, Jarstrand C, Nordenstrom J. Phagocyte-induced lipid peroxidation of different intravenous fat emulsions and counteractive effect of vitamin E. *Nutrition* 1999;15:359-64.
36. Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:587-60.
37. Desci T, Molnar D, Klujber L. Lipid levels in very low birthweight preterm infants. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:577-80.
38. Connelly PW, Maguire GF, Vezina C, et al. Kinetics of lipolysis of very low density lipoproteins by lipoprotein lipase. Importance of particle number and noncompetitive inhibition by particles with low triglyceride content. *J Biol Chem* 1994;269: 20554-60.
39. Goulet O, de Potter S, Antebi H, et al. Long-term efficacy and safety of a new olive oil-based intravenous fat emulsion in pediatric patients: a double-blind randomized study. *Am J Clin Nutr* 1999;70:338-45.
40. Deckelbaum RJ. Intravenous lipid emulsions in pediatrics: time for a change? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:112-4.
41. Donnell SC, Lloyd DA, Eaton S, et al. The metabolic response to intravenous medium-chain triglycerides in infants after surgery. *J Pediatr* 2002;141:689-94.
42. Radermacher P, Santak B, Strobach H, et al. Fat emulsions containing medium chain triglycerides in patients with sepsis syndrome: effects on pulmonary hemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med* 1992;18:231-4.
43. Roth B, Ekelund M, Fan BG, et al. Biochemical and ultrastructural reactions to parenteral nutrition with two different fat emulsions in rats. *Intensive Care Med* 1998;24:716-24.
44. Smirniotis V, Kostopanagiotou G, Vassiliou J, et al. Long chain versus medium chain lipids in patients with ARDS: effects on pulmonary haemodynamics and gas exchange. *Intensive Care Med* 1998;24:1029-33.
45. Yeh SL, Lin MT, Chen WJ. MCT/LCT emulsion ameliorate liver fat deposition in insulin-treated diabetic rats receiving total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1998;17:273-7.
46. Angsten G, Boberg M, Cederblad G, et al. Metabolic effects in neonates receiving intravenous medium-chain triglycerides. *Acta Paediatr* 2002;91:188-97.
47. Rubin M, Harell D, Naor N, et al. Lipid infusion with different triglyceride cores (long-chain vs medium-chain/long-chain triglycerides): effect on plasma lipids and bilirubin binding in

- premature infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:642–6.
48. Ulrich H, Pastores SM, Katz DP, et al. Parenteral use of medium-chain triglycerides: a reappraisal. *Nutrition* 1996;12:231–8.
 49. Lai H, Chen W. Effects of medium-chain and long-chain triacylglycerols in pediatric surgical patients. *Nutrition* 2000;16:401–6.
 50. Uhlemann MPC, Heine KD, Wutzke M, et al. MCT-fat emulsions enhance efficacy of whole body protein metabolism in very small preterm neonates. *Clin Nutr* 1989;8:53.
 51. Liet JM, Piloquet H, Marchini JS, et al. Leucine metabolism in preterm infants receiving parenteral nutrition with medium-chain compared with long-chain triacylglycerol emulsions. *Am J Clin Nutr* 1999;69:539–43.
 52. Baldermann H, Wicklmayr M, Rett K, et al. Changes of hepatic morphology during parenteral nutrition with lipid emulsions containing LCT or MCT/LCT quantified by ultrasound. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:601–3.
 53. Cairns PA, Stalker DJ. Carnitine supplementation of parenterally fed neonates. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD000950.
 54. Lima LA, Murphy JF, Stansbie D, et al. Neonatal parenteral nutrition with a fat emulsion containing medium chain triglycerides. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:332–9.
 55. Haumont D, Richelle M, Deckelbaum RJ, et al. Effect of liposomal content of lipid emulsions on plasma lipid concentrations in low birth weight infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr* 1992;121:759–63.
 56. Goel R, Hamosh M, Stahl GE, et al. Plasma lecithin: cholesterol acyltransferase and plasma lipolytic activity in preterm infants given total parenteral nutrition with 10% or 20% Intralipid. *Acta Paediatr* 1995;84:1060–4.
 57. Haumont D, Deckelbaum RJ, Richelle M, et al. Plasma lipid and plasma lipoprotein concentrations in low birth weight infants given parenteral nutrition with twenty or ten percent lipid emulsion. *J Pediatr* 1989;115:787–93.
 58. Griffin E, Breckenridge WC, Kuksis A, et al. Appearance and characterization of lipoprotein X during continuous intralipid infusions in the neonate. *J Clin Invest* 1979;64:1703–12.
 59. Gohlke BC, Fahnenstich H, Kowalewski S. Serum lipids during parenteral nutrition with a 10% lipid emulsion with reduced phospholipid emulsifier content in premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;10:505–9.
 60. Coss-Bu JA, Klish WJ, Walding D, et al. Energy metabolism, nitrogen balance, and substrate utilization in critically ill children. *Am J Clin Nutr* 2001;74:664–9.
 61. Tappy L, Schwarz JM, Schneider P, et al. Effects of isoenergetic glucose-based or lipid-based parenteral nutrition on glucose metabolism, de novo lipogenesis, and respiratory gas exchanges in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:860–7.
 62. Dahlstrom KA, Goulet OJ, Roberts RL, et al. Lipid tolerance in children receiving long-term parenteral nutrition: a biochemical and immunologic study. *J Pediatr* 1988;113:985–90.
 63. Park W, Paust H, Schroder H. Lipid infusion in premature infants suffering from sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984;8:290–2.
 64. Park W, Paust H, Brosicke H, et al. Impaired fat utilization in parenterally fed low-birth-weight infants suffering from sepsis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:627–30.
 65. Toce SS, Keenan WJ. Lipid intolerance in newborns is associated with hepatic dysfunction but not infection. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995;149:1249–53.
 66. Goulet O, Girot R, Maier-Redelsperger M, et al. Hematologic disorders following prolonged use of intravenous fat emulsions in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:284–8.
 67. Hageman JR, Hunt CE. Fat emulsions and lung function. *Clin Chest Med* 1986;7:69–77.
 68. Wesson DE, Rich RH, Zlotkin SH, et al. Fat overload syndrome causing respiratory insufficiency. *J Pediatr Surg* 1984;19:777–8.
 69. Hammerman C, Aramburo MJ, Hill V. Intravenous lipids in newborn lungs: thromboxane-mediated effects. *Crit Care Med* 1989;17:430–6.
 70. Helbock HJ, Motchnik PA, Ames BN. Toxic hydroperoxides in intravenous lipid emulsions used in preterm infants. *Pediatrics* 1993;91:83–7.
 71. Lavoie JC, Chessex P. The increase in vasomotor tone induced by a parenteral lipid emulsion is linked to an inhibition of prostacyclin production. *Free Radic Biol Med* 1994;16:795–9.
 72. Lekka ME, Liokatis S, Nathanail C, et al. The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:638–44.
 73. Suchner U, Katz DP, Furst P, et al. Effects of intravenous fat emulsions on lung function in patients with acute respiratory distress syndrome or sepsis. *Crit Care Med* 2001;29:1569–74.
 74. Gilbertson N, Kovar IZ, Cox DJ, et al. Introduction of intravenous lipid administration on the first day of life in the very low birth weight neonate. *J Pediatr* 1991;119:615–23.
 75. Sosenko IR, Rodriguez-Pierce M, Bancalari E. Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr* 1993;123:975–82.
 76. Hammerman C, Aramburo MJ. Decreased lipid intake reduces morbidity in sick premature neonates. *J Pediatr* 1988;113:1083–8.
 77. Alwaidh MH, Bowden L, Shaw B, et al. Randomised trial of effect of delayed intravenous lipid administration on chronic lung disease in preterm neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;22:303–6.
 78. Brownlee KG, Kelly EJ, Ng PC, et al. Early or late parenteral nutrition for the sick preterm infant? *Arch Dis Child* 1993;69:281–3.
 79. Fox GF, Wilson DC, and Ohlsson A. Effect of early vs. late introduction of intravenous lipid to preterm infants on death and chronic lung disease (CLD) - results of meta-analyses. *Ped Res* 43[Supp 2], 214A. 1998. Ref Type: Abstract
 80. Odell GB, Cukier JO, Ostrea EM, Jr. et al. The influence of fatty acids on the binding of bilirubin to albumin. *J Lab Clin Med* 1977;89:295–307.
 81. Brans YW, Ritter DA, Kenny JD, et al. Influence of intravenous fat emulsion on serum bilirubin in very low birthweight neonates. *Arch Dis Child* 1987;62:156–60.
 82. Rubin M, Naor N, Sirota L, et al. Are bilirubin and plasma lipid profiles of premature infants dependent on the lipid emulsion infused? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995;21:25–30.
 83. Neuzil J, Darlow BA, Inder TE, et al. Oxidation of parenteral lipid emulsion by ambient and phototherapy lights: potential toxicity of routine parenteral feeding. *J Pediatr* 1995;126:785–90.
 84. Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, et al. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta Paediatr* 2001;90:242–9.
 85. Jarnvig IL, Naesh O, Hindberg I, et al. Platelet responses to intravenous infusion of Intralipid in healthy volunteers. *Am J Clin Nutr* 1990;52:628–31.
 86. Planas M, Porta I, Sagrista ML, et al. Fatty acid composition of platelet membrane lipids after administration of two different fat emulsions in critically ill patients. *Intensive Care Med* 1999;25:395–8.
 87. Porta I, Planas M, Padro JB, et al. Effect of two lipid emulsions on platelet function. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994;21:316–21.
 88. Aviram M, Deckelbaum RJ. Intralipid infusion into humans reduces in vitro platelet aggregation and alters platelet lipid composition. *Metabolism* 1989;38:343–7.
 89. Friedman Z, Lamberth EL, Jr. Stahlman MT, et al. Platelet dysfunction in the neonate with essential fatty acid deficiency. *J Pediatr* 1977;90:439–43.
 90. Colomb V, Jobert-Giraud A, Lacaille F, et al. Role of lipid emulsions in cholestasis associated with long-term parenteral nutrition in children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:345–50.
 91. Sweeney B, Puri P, Reen DJ. Polyunsaturated fatty acids influence neonatal monocyte survival. *Pediatr Surg Int* 2001;17:254–8.

92. Sirota L, Straussberg R, Notti I, et al. Effect of lipid emulsion on IL-2 production by mononuclear cells of newborn infants and adults. *Acta Paediatr* 1997;86:410-3.
93. Strunk RC, Murrow BW, Thilo E, et al. Normal macrophage function in infants receiving Intralipid by low-dose intermittent administration. *J Pediatr* 1985;106:640-5.
94. Usmani SS, Harper RG, Usmani SF. Effect of a lipid emulsion (Intralipid) on polymorphonuclear leukocyte functions in the neonate. *J Pediatr* 1988;113:132-6.
95. Wheeler JG, Boyle RJ, Abramson JS. Intralipid infusion in neonates: effects on polymorphonuclear leukocyte function. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1985;4:453-6.
96. Okada Y, Klein NJ, van Saene HK, et al. Bactericidal activity against coagulase-negative staphylococci is impaired in infants receiving long-term parenteral nutrition. *Ann Surg* 2000;231:276-81.
97. Avila-Figueroa C, Goldmann DA, Richardson DK, et al. Intravenous lipid emulsions are the major determinant of coagulase-negative staphylococcal bacteremia in very low birth weight newborns. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:10-7.
98. Freeman J, Goldmann DA, Smith NE, et al. Association of intravenous lipid emulsion and coagulase-negative staphylococcal bacteremia in neonatal intensive care units. *N Engl J Med* 1990;323:301-8.
99. Shiro H, Muller E, Takeda S, et al. Potentiation of Staphylococcus epidermidis catheter-related bacteremia by lipid infusions. *J Infect Dis* 1995;171:220-4.
100. Borum PR. Carnitine and lipid metabolism. *Bol Asoc Med P R* 1991;83:134-5.
101. Borum PR. Carnitine. *Annu Rev Nutr* 1983;3:233-59.
102. Nakano C, Takashima S, Takeshita K. Carnitine concentration during the development of human tissues. *Early Hum Dev* 1989;19:21-7.
103. Schmidt-Sommerfeld E, Penn D. Carnitine and total parenteral nutrition of the neonate. *Biol Neonate* 1990;58 Suppl. 1:81-8.
104. Shenai JP, Borum PR. Tissue carnitine reserves of newborn infants. *Pediatr Res* 1984;18:679-82.
105. Borum PR. Carnitine in neonatal nutrition. *J Child Neurol* 1995;10 Suppl. 2:S25-31.
106. Penn D, Ludwigs B, Schmidt-Sommerfeld E, et al. Effect of nutrition on tissue carnitine concentrations in infants of different gestational ages. *Biol Neonate* 1985;47:130-5.
107. Christensen ML, Helms RA, Mauer EC, et al. Plasma carnitine concentration and lipid metabolism in infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr* 1989;115:794-8.
108. Helms RA, Whittington PF, Mauer EC, et al. Enhanced lipid utilization in infants receiving oral L-carnitine during long-term parenteral nutrition. *J Pediatr* 1986;109:984-8.

5. Carbohydrates

METHODS

Literature Search

Medline search, Pub-Med search.

Timeframe: publications from 1983 to February 2004.

Type of publications: e.g. *original papers, meta-analyses and overviews.*

Key Words: children, PN, Glucose, carbohydrate, energy-resource, insulin.

Language: English and French.

CARBOHYDRATES

Introduction

Carbohydrates are the main source of energy in nutrition and usually provide 40–60% of the energy supply in western diets. The majority of the carbohydrate derived from a normal diet reaches the body's peripheral tissues as glucose. Glucose is utilised by all cells and serves as metabolic fuel for muscle, liver, heart, kidneys and gut and as the obligate energy source for brain, renal medulla and erythrocytes. Glucose is the main carbohydrate utilised during foetal life; about 7 g/kg per day (approximately 5 mg/kg per minute) of glucose crosses the placenta in the last trimester of pregnancy.

The major source of non-protein calories in parenteral nutrition (PN) is D-Glucose (dextrose), which is provided in the monohydrate form for intravenous use. Dextrose usually contributes most of the osmolality of the PN solution.

By considering the consequences of excessive glucose intake during PN, and by taking into account the rate of glucose production and oxidation, it is possible to establish recommendations. Energy provision during PN includes the use of intravenous fat emulsions (IVFE) (see Lipids chapter). IVFE provide a concentrated source of calories with a low osmotic load (2.0 kcal/ml for a 20% emulsion, compared to about 0.8 kcal/ml for a 20% dextrose solution). The optimal glucose/lipid ratio remains to be defined. Glucose tolerance may be influenced by cyclical PN, metabolic status, acute illness and always requires careful monitoring.

Consequences of Overfeeding with Glucose

In the past, PN for adults, children and infants provided most of the energy as glucose, although it was

not precisely known how much of the intravenously-administered glucose was oxidized.

When glucose is administered in excess of the amount that can be directly oxidized for energy production and glycogen, the excess is directed to lipogenesis thus promoting fat deposition (1,2). Restoration of fat stores may be a nutritional goal in patients with severe malnutrition, however excessive fat deposition may be deleterious. Whatever the situation, this conversion into lipids accounts, in part, for the increase in energy expenditure observed with high rates of glucose infusion (3).

Excessive glucose intake is thought to increase CO₂ production and minute ventilation but few relevant data are available to support the clinical relevance (4–6). Total energy delivery as well as amino acid intake also contribute to increased CO₂ production and minute ventilation (5,6).

Excessive glucose intake may also impair liver function especially by inducing steatosis, while its contribution to the development of cholestasis is not clearly established (7–9). Studies in normal adult volunteers suggest that high carbohydrate feeding leads to an increase in total VLDL triglyceride secretion rate from de novo synthesis, primarily due to stimulation of the secretion of preformed fatty acids (FA) (10). These results imply that the liver derives its energy from carbohydrate oxidation rather than from FA oxidation, while FA taken up by the liver are channelled into VLDL triglycerides (10). Hepatic steatosis results when export of the VLDL triglycerides does not keep pace with triglyceride production (10,11). PN may be associated with insulin resistance, due to both the substrate infusion and the underlying disease (12,13).

Protein metabolism is influenced by the composition of energy intake in patients on PN (14–17). Lipid emulsion allows the energy input to be diversified, with a reduction in the consequences of excessive glucose supply. In adults, as well as in paediatric patients, the use of IVFE and/or the reduced glucose intake was shown to improve net nitrogen balance (14–17).

PN is associated with an increased risk of infectious complications compared with enteral feeding or no nutritional support. The most recent and largest meta-analysis of 27 studies in 1828 adult surgical patients confirmed that enteral feeding does carry a lower infective risk than PN, but at the cost of a non-significant trend towards increased complications. Overall, enteral feeding did not reduce mortality compared to PN (18). However,

failure to prescribe PN for malnourished patients who are unable to tolerate enteral feeds triples their risk of death (19).

Animal data suggests that hyperglycaemia might be a risk factor for infection. Hyperglycaemia in an animal model reduces the ability of lung macrophages to fight infection (20). Animal data suggests that infection reduces non-hepatic glucose utilisation and causes hyperinsulinism (21). High blood glucose levels in adult ICU patients are associated with increased infectious-related mortality (22).

Statements

- Excessive glucose intake may be responsible for hyperglycaemia. **LOE 1**
- Excessive glucose intake causes increased lipogenesis and fat tissue deposition together with subsequent liver steatosis and enhanced production of VLDL triglycerides by the liver. **LOE 2-3**
- Excessive glucose intake causes increased CO₂ production and minute ventilation. **LOE 3**
- Excessive glucose intake causes impaired protein metabolism. **LOE 2-3**
- High blood glucose levels have been shown, in adult ICU patients, to be associated with increased infectious-related mortality. **LOE 2-3**

Rate of Endogenous Glucose Production and Rate of Glucose Oxidation

The efficiency with which glucose is used to meet energy needs should guide its relative contribution to PN regimens. Exogenous glucose delivered in excess of the rate of glucose oxidation may enter non-oxidative pathways and is unlikely to improve energy balance.

The majority of quantitative estimates of production and oxidation of glucose have been performed using stable isotopic tracers and indirect calorimetry in newborns, while only few studies are available for infants and children. Basal rate of glucose production (RGP) varies from 2 mg/kg per min in adults, to 8 mg/kg per min in preterm infants (or from 3 g/kg per day to 11.5 g/kg per day) (23–26). The RGP is maximal during the post natal period and decreases gradually with age.

Gluconeogenesis provides a significant amount of glucose, and is responsible for about 31% rate of glucose appearance in healthy full term newborns (23). A clinical trial of 20 preterm infants on PN (25) showed that these infants maintain normoglycaemia by glucose produced via gluconeogenesis as a result of glycerol delivery from fat metabolism. This suggests that not all the glucose has to be provided exogenously (25).

During PN, the rate of parenteral glucose delivery must be kept constant without exceeding the maximum rate of glucose oxidation (RGO), which differs

significantly among patients according to their age and clinical status. During high rates of glucose infusion, there is a complete suppression of endogenous production of glucose, accompanied by hyperinsulinism and a respiratory quotient equal to 1.0. A linear relationship was shown in newborns between glucose intake and glucose utilization, measured by indirect calorimetry and glucose oxidation measured by stable isotopic tracers (24).

In appropriate for gestational age-preterm infants, the RGO does not exceed 6 to 8 mg/kg per min (9.5 g/kg per day) after birth (27,28) while in term surgical infants or infants on long-term PN, the maximal RGO is about 12 mg/kg per min (18 g/kg per day) (29,30). A study in critically burned children, demonstrated the maximal RGO to be 5 mg/kg per min, which is below caloric requirements (31). The clinical approach is probably to exercise restraint in the delivery of glucose in critically ill children. While estimations of caloric requirement for children often include a component to support growth, this may not be a reasonable goal in a child receiving acute care for severe injury or illness. Except for preterm infants, one could consider that maximal RGO is continuously decreasing from birth to adulthood taking into account the brain to total body weight ratio and the brain glucose consumption.

Thus glucose intake should be adapted to age and clinical situation e.g. premature babies, infants and children, critically ill patients and severe malnutrition.

Statements and Recommendations

- Production of glucose varies from 2 mg/kg per min in adults to 8 mg/kg per min in preterm infants (or from 3 g/kg per day to 11.5 g/kg per day). **LOE 2**
- In preterm infants glucose infusion should be started with 4–8 mg/kg per min. **GOR C**
- Maximal glucose oxidation in preterm infants is 8.3 mg/kg per min (12 g/kg per day) after birth. **LOE 2-3**
- In critically ill children glucose intake should be limited to 5 mg/kg per min (7.2 g/kg per day). **GOR D**
- Glucose administration to full term neonates and children up to 2 years of age should not exceed 18 g/kg per day (13 mg/kg per min). **GOR C**
- Variations in glucose intake according to age and clinical situation (e.g. malnutrition, acute illness, drug administration) should be considered. **GOR D**
- Glucose intake should be adapted in case of simultaneous administration of drugs known to impair glucose metabolism such as steroids, somatostatin analogs, tacrolimus. **GOR C**
- The recommended glucose supply is shown in Table 5.1. **GOR D**

TABLE 5.1. Recommended parenteral glucose supply (g/kg body weight and day)

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4
Up to 3 kg	10	14	16	18
3–10 kg	8	12	14	16–18
10–15 kg	6	8	10	12–14
15–20 kg	4	6	8	10–12
20–30 kg	4	6	8	<12
>30 kg	3	5	8	<10

- These recommendations need to be adapted to the clinical situation (e.g. refeeding syndrome in severe malnutrition) to oral and/or enteral energy intake and to the required weight gain for normal or catch up growth. **GOR C**
- It is important, especially when prescribing PN for infants, to accurately evaluate the carbohydrate load provided by concurrent infusion therapy. **GOR C**
- In critically ill and unstable patients, it is reasonable to start with lower amounts of carbohydrates and increase the amounts according to the patient's condition. Metabolic complications associated with a more rapid introduction of carbohydrate may be uncommon in more stable patients, and this approach can be an exercised if blood glucose is closely monitored. **GOR C**

Glucose/Fat Ratio

Substitution of part of the glucose calories with fat derived calories avoids the undesirable effects reported with glucose-based PN. Studies performed in infants or neonates have assessed glucose and fat utilization (32–35). In infants, it was possible to study the optimal glucose infusion rate by using five isocaloric PN regimens differing in their glucose/lipid ratio (32). Fat infusion aiming at a significant contribution to the coverage of energy expenditure requires that glucose oxidation be equal to or lower than maximal oxidative glucose disposal. For maximal lipid infusion rates see chapter on Lipids.

Recommendation

- Glucose intake should usually cover 60–75% of non-protein calories. **GOR C**

Cyclical Parenteral Nutrition

The term cyclical PN refers to the administration of intravenous fluids intermittently with regular discontinuation of infusion (36). Most available data comes from studies performed in stable adult patients on long-

term PN (37–40). Cyclical PN is well established with documented tolerance in children (41–44). However cyclical PN may lead to high glucose infusion rates with subsequent hyperglycaemia, and an increased risk of hypoglycaemia upon discontinuation.

In clinical practice, cyclical PN may be performed as soon as clinical status permits. Maximal glucose infusion rate should not exceed 1.2 g/kg per hour, and the rate of infusion should be increased in a stepwise manner. Such a stepwise adaptation of infusion rate will not only avoid glucose overload but also hyperosmotic load from electrolytes. A similar stepwise reduction of infusion rate is also recommended at PN discontinuation to avoid hypoglycaemia (45).

Advantages of cyclical PN include:

1. Alternating fasting and feeding periods allows for changes in the insulin/glucagon balance and reduces lipogenesis in both adipose tissue and liver.
2. Physical activity during the day that is beneficial for protein synthesis and growth as well as psychologic behaviour (46). In that regard, advantages in terms of nitrogen balance were never shown in the conditions of the experiments in humans.
3. Cyclic PN might lower the risk for the development of liver disease. In a prospective study (47), involving adults on PN exhibiting various degrees of presumed PN-associated liver disease, patients who developed hyperbilirubinemia were randomized to either remain on continuous PN or were placed on cyclic PN. Patients with initial serum bilirubin less than 20 mg/dl, who remained on continuous PN, had a significant rise in serum bilirubin compared with the cyclic PN groups. There was no apparent advantage of cyclic PN in patients with serum bilirubin greater than 20 mg/dl. Similar studies in paediatric patients are not available.

Recommendations

- Cyclical PN is well tolerated and may be used from 3–6 months of age. **GOR C**
- In cyclical PN the maximal rate of glucose infusion may exceed glucose oxidation rate. The maximal infusion rate should not exceed 1.2 g/kg per hour (20 mg/kg per min). **GOR C**
- A stepwise increase and decrease of glucose infusion rates at onset and at discontinuation of the infusion respectively should be considered to avoid hyper- and hypoglycaemia. Glucose tolerance should be monitored. **GOR D**

Monitoring and Use of Insulin

PN may be associated with insulin resistance, due to both the substrate infusion and the underlying disease. Animal studies suggest that a PN adapted state is reached

in long term PN, where liver glucose uptake is unresponsive to rises in insulin above basal level (21).

Particular attention must be paid to glucose tolerance (hyperglycaemia, glycosuria) at the time of starting cyclic PN, since decreasing the duration of infusion may lead to excessive increase in the glucose rate of delivery. Osmotic diuresis may cause water and electrolyte depletion. In patients on stable long-term PN, glycosuria may indicate a stressful event, particularly infection, which impairs sensitivity to insulin (48).

Some children receiving PN have abnormal glucose tolerance (13). Insulin secretion and sensitivity were measured in 12 patients; the insulin response to sustained hyperglycaemia was stronger in children with normal glucose tolerance while receiving cyclic PN. Two patients with abnormal glucose tolerance showed decreased capacity to release insulin. Whole body glucose disposal was greater in younger than older children (range 7.1–25.2 mg/kg per min) ($p < 0.01$) (13).

A study in adult ICU patients showed that by using insulin to control blood glucose between 80–110 mg/dl, mortality in the ICU was reduced from 8 to 4.6%, overall in-hospital mortality was reduced by 34% and bloodstream infections by 46% (49). The message in adults, in ICU, is to keep glucose infusion below 4 mg/kg/min and manage hyperglycaemia with insulin. However, these data have to be confirmed in children, and therefore no firm recommendation can be made. Also, pre-term infants given insulin respond variably to insulin and may develop profound hypoglycaemia.

Recommendations

- Hyperglycaemia causing marked glycosuria should be avoided. **GOR D**
- Hypoglycaemia (<2.5 mmol/l, [<50 mg/dl]) should be avoided. **GOR D**
- Insulin infusion may be used in VLBW infants with hyperglycaemia while on PN, but the safety and the effects on clinical outcome are presently unknown. **GOR D**
- The use of insulin should be restricted to conditions where reasonable adaptation of glucose infusion rate does not control marked hyperglycaemia. **GOR D**

REFERENCES

1. Robin AP, Carpentier YA, Askanazi J, et al. Metabolic consequences of hypercaloric glucose infusions. *Acta Chir Belg* 1981;80:133–40.
2. Koretz RL, Lipman TO, Klein S, et al. AGA technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001;121:970–1001.
3. Elwyn DH, Askanazi J, Kinney JM, et al. Kinetics of energy substrates. *Acta Chir Scand Suppl* 1981;507:209–19.
4. Talpers SS, Romberger DJ, Bunce SB, et al. Nutritionally associated increased carbon dioxide production. Excess total calories vs high proportion of carbohydrate calories. *Chest* 1992;102:551–5.
5. Askanazi J, Weissman C, LaSala PA, et al. Effect of protein intake on ventilatory drive. *Anesthesiology* 1984;60:106–10.
6. Rodriguez JL, Askanazi J, Weissman C, et al. Ventilatory and metabolic effects of glucose infusions. *Chest* 1985;88:512–8.
7. Burke JF, Wolfe RR, Mullany CJ, et al. Glucose requirements following burn injury. Parameters of optimal glucose infusion and possible hepatic and respiratory abnormalities following excessive glucose intake. *Ann Surg* 1979;190:274–85.
8. Tulikoura I, Huikuri K. Morphological fatty changes and function of the liver, serum free fatty acids, and triglycerides during parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:177–85.
9. Stein PT, Mullen JL. Hepatic fat accumulation in man with excess parenteral glucose. *Nutr Res* 1985;5:1347–51.
10. Aarsland A, Chinkes D, Wolfe RR. Contributions of de novo synthesis of fatty acids to total VLDL-triglyceride secretion during prolonged hyperglycemia/hyperinsulinemia in normal man. *J Clin Invest* 1996;98:2008–17.
11. Klein CJ, Stanek GS, Wiles CE. Overfeeding macronutrients to critically ill adults: metabolic complications. *J Am Diet Assoc* 1998;98:795–806.
12. DeFronzo RA, Jacot E, Jequier E, et al. The effect of insulin on the disposal of intravenous glucose. Results from indirect calorimetry and hepatic and femoral venous catheterization. *Diabetes* 1981;30:1000–7.
13. Lienhardt A, Rakotoambinina B, Colomb V, et al. Insulin secretion and sensitivity in children on cyclic total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:382–6.
14. Macfie J, Smith RC, Hill GL. Glucose or fat as a nonprotein energy source? A controlled clinical trial in gastroenterological patients requiring intravenous nutrition. *Gastroenterology* 1981;80:103–7.
15. Pineault M, Chessex P, Bisaillon S, et al. Total parenteral nutrition in the newborn: impact of the quality of infused energy on nitrogen metabolism. *Am J Clin Nutr* 1988;47:298–304.
16. Bresson JL, Bader B, Rocchiccioli F, et al. Protein-metabolism kinetics and energy-substrate utilization in infants fed parenteral solutions with different glucose-fat ratios. *Am J Clin Nutr* 1991;54:370–6.
17. Pencharz P, Beesley J, Sauer P, et al. Total-body protein turnover in parenterally fed neonates: effects of energy source studied by using [15 N]glycine and [$^{1-13}$ C]leucine. *Am J Clin Nutr* 1989;50:1395–400.
18. Braunschweig CL, Levy P, Sheehan PM, et al. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001;74:534–42.
19. Griffiths RD. Is parenteral nutrition really that risky in the intensive care unit? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:175–81.
20. Kwoun MO, Ling PR, Lydon E, et al. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:91–5.
21. Chen SS, Donmoyer CM, Pearson DA, et al. Impact of infection on glucose-dependent liver glucose uptake during TPN: interaction with insulin. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286:E286–95.
22. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187–95.
23. Kalhan SC, Kilic I. Carbohydrate as nutrient in the infant and child: range of acceptable intake. *Eur J Clin Nutr* 1999;53:S94–100.
24. Denne SC, Karn CA, Wang J, et al. Effect of intravenous glucose and lipid on proteolysis and glucose production in normal newborns. *Am J Physiol* 1995;269:E361–7.
25. Sunehag AL, Haymond MW, Schanler RJ, et al. Gluconeogenesis in very low birth weight infants receiving total parenteral nutrition. *Diabetes* 1999;48:791–800.
26. Lafeber HN, Sulkers EJ, Chapman TE, et al. Glucose production and oxidation in preterm infants during total parenteral nutrition. *Pediatr Res* 1990;28:153–7.
27. Forsyth JS, Crighton A. Low birthweight infants and total parenteral nutrition immediately after birth. I. Energy expenditure and

- respiratory quotient of ventilated and non-ventilated infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1995;73:F4-7.
28. Sauer PJ, Van Aerde JE, Pencharz PB, et al. Glucose oxidation rates in newborn infants measured with indirect calorimetry and [U-13C]glucose. *Clin Sci (Lond)* 1986;70:587-96.
 29. Jones MO, Pierro A, Hammond P, et al. Glucose utilization in the surgical newborn infant receiving total parenteral nutrition. *J Pediatr Surg* 1993;28:1121-5.
 30. Nose O, Tipton JR, Ament ME, et al. Effect of the energy source on changes in energy expenditure, respiratory quotient, and nitrogen balance during total parenteral nutrition in children. *Pediatr Res* 1987;21:538-41.
 31. Sheridan RL, Yu YM, Prelack K, et al. Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children: a stable isotope study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:212-6.
 32. Bresson JL, Narcy P, Putet G, et al. Energy substrate utilization in infants receiving total parenteral nutrition with different glucose to fat ratios. *Pediatr Res* 1989;25:645-8.
 33. Salas J, Girardet JP, De Potter S, et al. Glucose versus glucose-fat mixture in the course of total parenteral nutrition: effects on substrate utilisation and energy metabolism in malnourished children. *Clin Nutr* 1991;10:272-8.
 34. Salas JS, Dozio E, Goulet OJ, et al. Energy expenditure and substrate utilization in the course of renutrition of malnourished children. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:288-93.
 35. Pierro A, Carnielli V, Filler RM, et al. Metabolism of intravenous fat emulsion in the surgical newborn. *J Pediatr Surg* 1989;24:95-101.
 36. Matuchansky C, Messing B, Jeejeebhoy KN, et al. Cyclical parenteral nutrition. *Lancet* 1992;340:588-92.
 37. Just B, Messing B, Darmaun D, et al. Comparison of substrate utilization by indirect calorimetry during cyclic and continuous total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1990;51:107-11.
 38. Lerebours E, Rimbert A, Hecketsweiler B, et al. Comparison of the effects of continuous and cyclic nocturnal parenteral nutrition on energy expenditure and protein metabolism. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988;12:360-4.
 39. Gramlich LM. Cyclic parenteral nutrition: considerations of carbohydrate and lipid metabolism. *Nutr Clin Pract* 1994;9:49-50.
 40. Macfie J. Cyclic parenteral nutrition. *Nutrition* 1997;13:46-8.
 41. Putet G, Bresson JL, Ricour C. Exclusive parenteral nutrition in children. Influence of continuous or cyclic intake on the utilization of food. [Article in French]. *Arch Fr Pediatr* 1984;41:111-5.
 42. Larchet M, Jos J, Ricour C. Cyclic parenteral nutrition in children and glucose metabolism. [Article in French]. *Arch Fr Pediatr* 1985;42:597-600.
 43. Nicol JJ, Hoagland RL, Heitlinger LA. The prevalence of nausea and vomiting in pediatric patients receiving home parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 1995;10:189-92.
 44. Collier S, Crough J, Hendricks K, et al. Use of cyclic parenteral nutrition in infants less than 6 months of age. *Nutr Clin Pract* 1994;9:65-8.
 45. Werlin SL, Wyatt D, Camitta B. Effect of abrupt discontinuation of high glucose infusion rates during parenteral nutrition. *J Pediatr* 1994;124:441-4.
 46. Beghin L, Michaud L, Hankard R, et al. Total energy expenditure and physical activity in children treated with home parenteral nutrition. *Pediatr Res* 2003;53:684-90.
 47. Hwang TL, Lue MC, Chen LL. Early use of cyclic TPN prevents further deterioration of liver functions for the TPN patients with impaired liver function. *Hepato-gastroenterology* 2000;47:1347-50.
 48. Donmoyer CM, Chen SS, Lacy DB, et al. Infection impairs insulin-dependent hepatic glucose uptake during total parenteral nutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E574-82.
 49. Van den Berghe G. Beyond diabetes: saving lives with insulin in the ICU. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:S3-8.

6. Fluid and Electrolytes (Na, Cl and K)

METHODS

Literature Search

Timeframe: publications from 1969 until 2004.

Type of publications: original articles, case series, case-control studies, and overviews.

Key Words: Neonate, Preterm infants, Infants, Children, Fluids, Sodium, Potassium, Chloride.

Language: English, German.

BACKGROUND

Water is an essential carrier for nutrients and metabolites, and it comprises the major part of human body mass at any age. Water and electrolyte requirements per unit body mass are very high after birth and decrease with age until adulthood. Most published studies on the adaptation processes of water and electrolyte metabolism relate to the preterm neonate, while studies on water and electrolyte metabolism in older paediatric patients are limited. Therefore, recommendations for children are often based on extrapolations from data in neonates and adults.

Neonatal Period

The amount of total body water (TBW) decreases markedly from intrauterine life to adulthood: water contributes to 90% of body weight in the 24 weeks old foetus, 75% in term infants, and 50% in adults (1,2). During intrauterine life body water content decreases along with the relative increase of fat mass particularly during the third trimester of gestation (3). Water turnover is high in neonates and decreases with increasing age and the concomitant decreases of metabolic rate and growth velocity (4–6).

Water turnover, like energy turnover, is related to lean body mass (LBM) but has no close relationship to body fat mass (FM). Extremely low birth weight infants (ELBW) and very low birth weight (VLBW) infants have relatively low body fat contents and a higher percentage of LBM and of body water than older infants, which is related to high water turnover.

Total body water is divided into two compartments: intracellular fluid (ICF) and extracellular fluid (ECF). Potassium (K⁺) is the major ion of the ICF, and its intracellular concentration depends on the Na/K-ATPase activity which is impaired at insufficient supplies of oxygen and energy (7). Premature infants are vulnerable to imbalances between intra- and extracellular

compartments. The total volume of intracellular water increases with the number and size of body cells during body growth. ECF is subdivided into intravascular and extravascular components as well as a “third space” which characterises free fluid in preformed body compartments under physiological (like urine in the bladder, cerebral spinal fluid, etc) and pathological conditions (like ascites, or pleural effusions). The major ion of ECF is sodium (Na⁺). ECF decreases during growth. Blood volume in neonates is 85–100 ml/kg body weight compared to 60–70 ml blood volume/kg body weight in adolescents and adults (8).

In the assessment of fluid balance, metabolic water production may be of particular importance in paediatric patients because of their high metabolic rates. Endogenous water production equals 0.6 ml H₂O per gram of carbohydrates, 1.0 ml H₂O per gram of fat and 0.4 ml H₂O per gram of protein oxidised (9). A daily weight gain of 15 g/kg in a neonate results in a net storage of about 12 ml of water and approx. 1.0–1.5 mmol Na⁺ per kg body weight per day.

Immediate adaptation processes after birth affect the metabolism of water and electrolytes as a result of discontinuation of placental exchange and the onset of considerable insensible water loss and thermoregulation. Subsequent adaptation includes the onset of autonomic renal regulation of fluids and electrolytes, and intake of fluids and other nutrients.

The time course of adaptation may be divided into three major phases:

- Phase I: transition. The immediate postnatal phase is characterised by a relative oliguria (10) followed by a diuretic phase, during which body fluid compartments are rearranged by isotonic or hypertonic (i.e. hypernatraemic and hyperchloremic) contraction (duration hours to days). These changes are caused by considerable evaporative water loss via the immature skin as well as by continuing natriuresis (as present during foetal life) (11). Phase I usually ends when maximum weight loss has occurred. The generally accepted water loss is up to 10% of body weight.
- Phase II: the intermediate phase is characterized by diminished insensible water loss along with increasing cornification of the epidermis, a fall in urine volume to less than 1–2 ml/kg per hour, and a low sodium excretion.
- Phase III: stable growth is characterized by continuous weight gain with a positive net balance for water and sodium.

Many of the regulatory processes involved have limitations in paediatric patients because of immaturity or limited efficacy in infants and children. The renal glomerular surface area available for filtration is small in preterm and term neonates compared to that in older infants and adults (12). In term infants, GFR increases significantly during the first week of life (13) and continues to rise over the first two years of life (14). Immaturity of the distal nephron with an anatomically shortened loop of Henle lead to reduced ability to concentrate urine (15). Maximum urinary concentrations are up to 550 mosm/l in preterm infants, and 700 mosm/l in term infants, compared to 1200 mosm/l in adults (16). Neonates may be placed at risk for volume depletion when a high renal solute load cannot be compensated for by the ability to produce concentrated urine. Although hormonal factors i.e. renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), and arginine-vasopressin (AVP) are mature early in gestation, the effects are limited by renal immaturity (17). A lower plasma oncotic pressure and higher permeability of the capillary wall in preterm infants compared to term infants and adults (18) enhances the shift of water from the intravascular to the interstitial compartment, with an increased risk of oedema especially under pathologic conditions such as sepsis (19).

Sodium (Na^+) is the principal cation of the extracellular fluid and modulates the maintenance of the intravascular and interstitial volumes. Sodium intake can influence the ECF volume. Sodium excretion occurs primarily through urine, but also through sweat and faeces.

Chloride (Cl^-) is the major anion of the extracellular fluid occurring in plasma, lymph, connective tissue, cartilage and bone. The exchangeable chloride remains relatively constant per unit of body weight at different ages. The intake and output of chloride usually parallels that of sodium, but external losses and excretion can occur independently, mainly in equilibrium with bicarbonate status. The daily turnover of chloride is high. Renal conservation occurs with tubular reabsorption of 60–70% of the filtrated chloride.

Potassium (K^+) is the major intracellular cation, and the potassium pool correlates well with the lean body mass. Ten percent of the potassium body pools are not exchangeable (bone, connective tissue, cartilage). The potassium intake varies widely. Extracellular potassium concentration is not always related to intracellular concentration.

In neonates, faecal sodium losses depend on gestational age and amount to about 0.1 mmol/kg body weight per day in premature infants and 0.02 mmol/kg per day in term infants. Faecal potassium losses are about twice as high as sodium losses, but show no relation with gestational age (20). Additional losses may occur under pathological conditions e.g. bowel obstruction, ileostomy, pleural effusions, peritoneal drainage, and external cerebrospinal fluid drainage. In these circumstances the electrolyte content of lost fluids cannot be predicted

precisely. In the clinical setting it is a good routine to measure at least once the sodium concentrations of such fluid losses in order to replace them (chloride usually correlates with sodium losses). Potassium losses are usually much smaller because of the mainly intracellular distribution.

Extra needs for accretion of body mass during growth periods require an adequate supply of electrolytes. A mean growth rate of 15 g/kg body weight per day results in a net storage of about 1.0–1.5 mmol Na^+ /kg body weight per day in neonates. It has been shown that restricted administration of sodium impairs longitudinal growth and weight gain in otherwise healthy preterm infants (21). The growth rate decreases with age. There are limited experimental data about the water and electrolyte needs in older children. In a balance study, Fusch et al. estimated a sodium requirement of 2.7 mmol/kg body weight per day. The authors expected an overestimation of sodium requirement in the investigated paediatric patients and assumed an even lower requirement (22). It may be of importance that some drugs (benzylpenicillin) and mineral salts (phosphates) may contain considerable amounts of cations because they are prepared as the sodium or potassium salts.

Phase I/Transition

The goals for fluid and electrolyte administration during this period are to:

- allow contraction of ECF (without compromising intravascular fluid volume and cardiovascular function) with negative water balance of not more than 10%.
- allow a negative net balance for sodium of 2–5 mmol/kg per day for the first postnatal days, to maintain normal serum electrolyte concentrations.
- secure a sufficient urinary output and avoid oliguria (<0.5–1.0 ml/kg per hour) for longer than twelve hours,
- ensure regulation of body temperature by providing enough fluid for transepidermal evaporation.

The range of fluid load neonates can deal with during phase I in healthy preterm infants (29–34 weeks gestational age), range from 96 to 200 ml/kg per day from the third day of life ((23) (LOE 2+)) but rarely exceed 130 ml/kg per day. The needs for fluid intake are dependent on birth weight and increase daily (see Table 6.1). Electrolyte administration during the first 3–5 days also depends on maturity and birth weight.

Sodium intake should be restricted in VLBW infants during the period of ECF contraction until a weight loss of approximately 6–10% has occurred. A restricted sodium intake has positive effects on oxygen requirements and the risk of later bronchopulmonary dysplasia ((24) (LOE 2+)). However, there is also evidence that sodium restriction induces higher risk to develop hyponatraemia ((25) (LOE 2-)), which has been associated with brain pathology (pontine myelinolysis) ((26) (LOE 3)).

TABLE 6.1. Parenteral fluid and electrolyte intake during the first postnatal week

Days after birth	Recommended fluid intake (ml/kg body weight per day)					
	1 st day	2 nd day	3 rd day	4 th day	5 th day	6 th day
Term neonate	60–120	80–120	100–130	120–150	140–160	140–180
Preterm neonate >1500 g	60–80	80–100	100–120	120–150	140–160	140–160
Preterm neonate <1500 g	80–90	100–110	120–130	130–150	140–160	160–180
Recommended Na ⁺ , K ⁺ , Cl ⁻ supply (mmol/kg body weight per day)						
*Na ⁺	0–3 (5)					
**K ⁺	0–2					
Cl ⁻	0–5					

The expected weight loss is depends on treatment conditions (fluid intake) and environmental factors (humidity etc.).

*Careful adjustment of water and electrolyte administration is needed in ELBW infants at onset of diuresis and in polyuric patients.

**K⁺ supplementation should usually start after onset of diuresis.

A review of four randomized clinical studies with different levels of fluid intake during the first week of life concluded that fluid restriction reduces the risk of patent ductus arteriosus, necrotising enterocolitis, and death, and tended to reduce the risk of bronchopulmonary dysplasia (n.s.) and to increase the risk of dehydration (n.s.) ((27) (LOE 1+)).

Phase II: The Intermediate Phase

The goals for fluid and electrolyte administration during phase II are to:

- replete the body for electrolyte losses, replace actual water and electrolytes.
- augment oral feedings.

Phase III: Stable Growth

The goals for fluid and electrolyte administration during phase III are to:

- replace losses of water and electrolytes (maintain water and electrolyte homeostasis).
- provide enough extra water and electrolytes to build up new tissue at intrauterine growth rates.

The recommended fluid intakes in phase II (Table 6.2) are based on studies suggesting that a daily fluid intake equal to or higher than 170 ml/kg body weight per day is accompanied by high urinary sodium excretion with

negative sodium balance, even if Na⁺ intake is as high as 10 mmol/kg body weight per day ((28) (LOE 3)). Fluid therapy in ELBW in excess of 200 ml/kg/d does not maintain Na⁺ balance, regardless of the amount of NaCl provided. It is important to note that ELBW infants require more fluids than recommended during the first week of life for term infants, because of high insensible water losses ((29) (LOE 3)). Evaporation of water from upper respiratory passages accounts for approximately one third of net insensible water loss (30) and reaches the level of 0.8–0.9 ml/kg body weight per hour in premature infants, 0.5 ml/kg body weight per hour in term neonates ((31) (LOE 3)), 0.4 ml/kg body weight per day in older children and 0.3 ml/kg body weight per day in adolescents ((32) (LOE 3)).

Urinary output may be as high as 6.0 ml/kg per hour of free water in the presence of a total urine production of 9.8 ml/kg per hour in preterm infants with birth weight 2000 g (33). Fluid requirements during the phase III (Table 6.3) are related to the expected weight gain.

Water loss from stool is negligible in early life prior to establishing enteral feeding in premature infants. When full enteral feeding is achieved, faecal losses of 5–10 ml/kg per day are usually assumed to balance metabolic water production (34). Plasma Na⁺ concentrations are normal in infants with sodium intakes of 1.1–3.0 mmol/kg body weight per day and fluid intakes of 140–170 ml/kg body weight per day with no relation of growth rates to sodium intake within these ranges ((35–38) (LOE 2–3)).

TABLE 6.2. Parenteral fluid and electrolyte intake for newborn infants during the intermediate phase prior to the establishment of stable growth

Birth weight	Fluid intake (ml/kg body weight per day)	Na ⁺ intake (mmol/kg body weight per day)	K ⁺ intake (mmol/kg body weight per day)	Cl ⁻ intake (mmol/kg body weight per day)
Term neonate	140–170	2.0–5.0	1.0–3.0	2.0–3.0
>1500 g	140–160	3.0–5.0	1.0–3.0	3.0–5.0
<1500 g	140–180	2.0–3.0 (5)	1.0–2.0	2.0–3.0

TABLE 6.3. Parenteral fluid and electrolyte intake for infants during the first month of life with stable growth

	Fluid intake (ml/kg body weight per day)	Na ⁺ intake (mmol/kg body weight per day)	K ⁺ intake (mmol/kg body weight per day)
Term neonate	140–160	2.0–3.0	1.5–3.0
Preterm neonate	140–160	3.0–5.0 (7.0)	2.0–5.0

There is evidence that fluid intake lower than 140 ml/kg body weight day, together with Na⁺ intake of about 1 mmol/kg body weight per day, is adequate to maintain sodium balance in ELBW neonates ((39–44) (LOE 2–3)). There is no increase in morbidity among infants given less Na⁺ and less fluid. There was a non significant trend to higher incidences of patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia in infants given more Na⁺ and a higher fluid intake ((45,46) (LOE 2–3)).

Breast-fed term infants need as little as 0.35 to 0.7 mmol/kg body weight per day of Na⁺ during the first 4 months of life to achieve adequate growth ((47) (LOE 3)). A recommendation to provide 1.0 to 2.0 mmol/kg per day of NaCl should counter-balance incidental losses from skin or gastrointestinal tract. In preterm infants, a higher growth rate explains a higher sodium requirement.

Preterm infants retain about 1.0 to 1.5 mmol/kg body weight per day K⁺, which is about the same as foetal accretion ((48) (LOE 3)). The amount of potassium usually recommended is similar to the amount provided in human milk, about 2 to 3 mmol/kg per day (49).

Environmental factors influence insensible fluid loss:

- Double wall incubators reduce insensible water loss in VLBW neonates by about 30% when a humidity of 90% is used at thermo-neutral temperature. With maturation of the epidermal barrier it is possible to reduce ambient humidity step by step commonly after the first 5 days of life (50).
- The use of waterproof coverings (such as plastic films, plastic blankets, and bubble blankets) in addition to treatment in a double wall incubator leads to further reduction of insensible water loss by 30–60% (51).
- The use of radiant warmers or single wall incubators for VLBW care may increase water loss and impair thermoregulation (52).
- The use of emollient ointments decreases insensible water loss of up to 50% in open care conditions (53,54).
- Endotracheal intubation and mechanical ventilation using warmed and humidified air significantly reduce insensible respiratory water (55) and the needs for fluids are reduced by 20 ml/kg body weight per day.

In summary the treatment strategy during the adaptation of neonates to extrauterine life is:

- to expect decrease of body weight during the first 3–5 (max. 7) days after birth.
- to maintain normal serum electrolyte concentrations.

- to avoid oliguria <0,5 ml/kg body weight per hour for 8–12 h.

INFANTS BEYOND NEONATAL PERIOD AND CHILDREN

Recommendations for sodium intake range from 1 to 4 mmol/kg body weight per day ((56–58) (LOE 3)).

Requirements on electrolytes for infants and children are based on empirical evidences and are set on the level of 1–3 mmol for sodium and 1–3 mmol of potassium required per intake of 100 kcal ((59) (LOE 3)). The lower limit of intravenous sodium and potassium intake is in agreement with the Codex Standard for Infant Formula (60). The empirical recommendations for sodium and potassium intake in children do not exceed 3 mmol/kg body weight per day (LOE 4) (Table 6.4).

Electrolytes, urea and other substances constitute urine osmotic load. High nitrogen and energy supply with parenteral nutrition require sufficient water supply as the vehicle for nutrient delivery. Recommended fluid volume for paediatric patients beyond the neonatal period is provided in Table 6.5.

Water requirements in infants and young children depend on the rate of exchange of total body water which is more rapid than later in life and influence maintenance water requirements. Daily maintenance fluid requirement is a function of total caloric expenditure at rest; for infants below 10 kg of body weight it equals about 100 ml/kg body weight per day. Children with a body weight of 11–20 kg should receive 1000 ml + 50 ml/kg for each kg body weight above 10 kg, and children with a body weight above 20 kg 1500 ml + 20 ml/kg for each kg above 20 kg ((59) (LOE 3)).

Total water requirements consist of the maintenance needs, replacement of ongoing losses (insensible water loss, urinary losses, and stool losses) and, in particular situations, replacement of deficits. Insensible water loss from the skin and lungs is an energy costly procedure and

TABLE 6.4. Parenteral electrolyte intake for infants after the first month of life and for children

Electrolyte	Infants	Children >1 year
Na ⁺ (mmol/kg body weight per day)	2.0–3.0	1.0–3.0
*K ⁺ (mmol/kg body weight per day)	1.0–3.0	1.0–3.0

*K⁺ supplementation should usually start after onset of diuresis.

TABLE 6.5. Parental fluid intake for term infants after the first month of life and for children

Age	Fluid intake (ml/kg body weight per day) (maximal volumes in brackets)
Term infants from the second month of life	120–150 (180)
1–2 years	80–120 (150)
3–5 years	80–100
6–12 years	60–80
13–18 years	50–70

consumes one fourth of the overall caloric expenditure, with loss of 1 ml of water related to energy needs of 0.5 kcal.

Urine osmotic load results from protein catabolism and electrolyte excretion, but is little affected by carbohydrate and fat metabolism which produce metabolic water and CO₂. Water requirements increase with fever, hyperventilation, hypermetabolism and gastrointestinal losses and decrease in renal failure and congestive heart failure.

MONITORING OF PARENTERAL FLUID AND ELECTROLYTE TREATMENT

A monitoring protocol should be adapted to the individual patient's needs. Monitoring intervals depend on clinical status, underlying pathophysiology, medications and treatment modalities. Indications of changes of hydration and electrolyte status may include:

- clinical status of the patient
- body weight and body composition
- fluid balance
- blood electrolyte concentrations and acid base status
- haematocrit and blood urea nitrogen
- urine specific gravity, urine electrolytes
- water intake and excretion

In parenterally fed infants and children, serum electrolyte concentrations and weight are usually monitored daily for the first days of treatment; then the monitoring intervals are adapted depending on the clinical status and the stability of the patient's condition.

Recommendations

It is emphasized here that needs of individual patients may deviate markedly from the ranges of intakes recommended here, depending on clinical circumstances such as fluid retention, dehydration or excessive water losses.

Preterm and Term Infants During the Transition Phase

A gradual increase of fluid volume in preterm and term neonates is recommended. Sodium, chloride and potassium should be supplemented in the first 3–6 days after birth, i.e. in phase I (transition) when contraction of extracellular fluid compartment occurs. Na⁺ supplementation may start after the first 2 days under monitoring of serum electrolytes levels has shown in Table 1. **GOR D**

Preterm and Term Infants During the Stabilisation Phase

Phase II (stabilisation) when extracellular fluid compartment contraction is completed may vary in duration from about 5–15 days and is completed when birth weight is regained and the kidneys produce more concentrated urine. Expected weight gain is 10–20 g/kg body weight per day (Table 2). **GOR D**

Preterm and Term Infants During the Phase of Established Growth

During phase III (established stable growth) the aim is to match physiological growth rates. Chloride supplementation follows sodium and potassium. Expected weight gain is 10–20 g/kg body weight per day (Table 3). **GOR D**

REFERENCES

1. Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, et al. Body composition of reference children from birth to age 10 years. *Am J Clin Nutr* 1982; 35:1169–75.
2. Friis-Hansen B. Body water compartments in children: changes during growth and related changes in body composition. *Pediatrics* 1961;28:169–81.
3. Fusch C, Slotboom J, Fuehrer U, et al. Neonatal body composition: dual-energy X-ray absorptiometry, magnetic resonance imaging, and three-dimensional chemical shift imaging versus chemical analysis in piglets. *Pediatr Res* 1999;46:465–73.
4. Fusch C, Hungerland E, Scharrer B, et al. Water turnover of healthy children measured by deuterated water elimination. *Eur J Pediatr* 1993;152:110–4.
5. Harris F. *Pediatric fluid therapy*. Oxford: Blackwell Scientific Publication; 1972.
6. Bernardi JL, Goulart AL, Amancio OM. Growth and energy and protein intake of preterm newborns in the first year of gestation-corrected age. *Sao Paulo Med J* 2003;121:5–8.
7. Linshaw MA. Selected aspects of cell volume control in renal cortical and medullary tissue. *Pediatr Nephrol* 1991;5:653–65.
8. Nicholson J, Pesce M. Laboratory testing and reference values in infants and children. In: Nelson W, Behrman R, Kliegman R, et al. *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders WB; 2002:2031–84.
9. Martin D. Wasser und anorganische Elemente. In: Harpner H, Martin D, Mayes P, et al. *Medizinische Biochemie*. Berlin: Springer Verlag; 1983:657–71.

10. Modi N. Development of renal function. *Br Med Bull* 1988;44:935–56.
11. Modi N, Hutton JL. The influence of postnatal respiratory adaptation on sodium handling in preterm neonates. *Early Hum Dev* 1990;21:11–20.
12. Knutson DW, Chieffo F, Bennett CM, et al. Estimation of relative glomerular capillary surface area in normal and hypertrophic rat kidneys. *Kidney Int* 1978;14:437–43.
13. Fawer CL, Torrado A, Guignard JP. Maturation of renal function in full-term and premature neonates. *Helv Paediatr Acta* 1979;34:11–2.
14. Spitzer A. Renal physiology and function development. In: Edelmann CM, ed. *The kidney and urinary tract*. Boston: Little Brown; 1978:25–128.
15. Speller AM, Moffat DB. Tubulo-vascular relationships in the developing kidney. *J Anat* 1977;123:487–500.
16. Chevalier RL. Developmental renal physiology of the low birth weight pre-term newborn. *J Urol* 1996;156:714–9.
17. Haycock GB, Aperia A. Salt and the newborn kidney. *Pediatr Nephrol* 1991;5:65–70.
18. Friis-Hansen B. Water - the major nutrient. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1982;299:11–6.
19. Jobe A, Jacobs H, Ikegami M, et al. Lung protein leaks in ventilated lambs: effects of gestational age. *J Appl Physiol* 1985;58:1246–51.
20. Al-Dahhan J, Haycock GB, Chantler C, et al. Sodium homeostasis in term and preterm neonates. II. Gastrointestinal aspects. *Arch Dis Child* 1983;58:343–5.
21. Bower TR, Pringle KC, Soper RT. Sodium deficit causing decreased weight gain and metabolic acidosis in infants with ileostomy. *J Pediatr Surg* 1988;23:567–72.
22. Fusch C, Moeller H. Short-term infusion therapy in childhood. A comparison of individually mixed with commercial infusion solutions. [Article in German]. *Infusionstherapie* 1991;18:85–90.
23. Coulthard MG, Hey EN. Effect of varying water intake on renal function in healthy preterm babies. *Arch Dis Child* 1985;60:614–20.
24. Hartnoll G, Betremieux P, Modi N. Randomised controlled trial of postnatal sodium supplementation on body composition in 25 to 30 week gestational age infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F24–8.
25. Al-Dahhan J, Haycock GB, Nichol B, et al. Sodium homeostasis in term and preterm neonates. III. Effect of salt supplementation. *Arch Dis Child* 1984;59:945–50.
26. Burcar PJ, Norenberg MD, Yarnell PR. Hyponatremia and central pontine myelinolysis. *Neurology* 1977;27:223–6.
27. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
28. Engelke SC, Shah BL, Vasan U, et al. Sodium balance in very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1978;93:837–41.
29. Adamkin DH. Issues in the nutritional support of the ventilated baby. *Clin Perinatol* 1998;25:79–96.
30. Winters R. Maintenance Fluid therapy. *The body fluids in pediatrics*. Boston: Little Brown; 1973.
31. Sinclair JC. Metabolic rate and temperature control. In: Smith CA, Nelson N, eds. *The physiology of the newborn infant*. Springfield: Charles Thomas; 1976:354–415.
32. Fusch C, Jochum F. Water, Sodium, Potassium, and Chloride. In: Tsang RC, Lucas A Uauy R, et al. *Nutritional needs of the preterm Infant*. Baltimore: Williams and Wilkins; 2004.
33. Leake RD, Zakaiddin S, Trygstad CW, et al. The effects of large volume intravenous fluid infusion on neonatal renal function. *J Pediatr* 1976;89:968–72.
34. Catzeflis C, Schutz Y, Micheli JL, et al. Whole body protein synthesis and energy expenditure in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1985;19:679–87.
35. Babson SG, Bramhall JL. Diet and growth in the premature infant. The effect of different dietary intakes of ash-electrolyte and protein on weight gain and linear growth. *J Pediatr* 1969;74:890–90.
36. Day GM, Radde IC, Balfe JW, et al. Electrolyte abnormalities in very low birthweight infants. *Pediatr Res* 1976;10:522–6.
37. Polberger SK, Axelsson IA, Raiha NC. Growth of very low birth weight infants on varying amounts of human milk protein. *Pediatr Res* 1989;25:414–9.
38. Raiha NC, Heinonen K, Rassin DK, et al. Milk protein quantity and quality in low-birthweight infants: I. Metabolic responses and effects on growth. *Pediatrics* 1976;57:659–84.
39. Asano H, Taki M, Igarashi Y. Sodium homeostasis in premature infants during the early postnatal period: results of relative low volume of fluid and sodium intake. *Pediatr Nephrol* 1987;1:C38.
40. Costarino AT, Gruskay JA, Corcoran L, et al. Sodium restriction versus daily maintenance replacement in very low birth weight premature neonates: a randomized, blind therapeutic trial. *J Pediatr* 1992;120:99–106.
41. Ekblad H, Kero P, Takala J, et al. Water, sodium and acid-base balance in premature infants: therapeutic aspects. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:47–53.
42. Engle WD, Magness R, Faucher DJ, et al. Sodium balance in the growing preterm infant. *Infant Pediatr Res* 1985;19:376a.
43. Lorenz JM, Kleinman LI, Kotagal UR, et al. Water balance in very low-birth-weight infants: relationship to water and sodium intake and effect on outcome. *J Pediatr* 1982;101:423–32.
44. Shaffer SG, Meade VM. Sodium balance and extracellular volume regulation in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1989;115:285–90.
45. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, et al. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980;302:598–604.
46. Brown ER, Stark A, Sosenko I, et al. Bronchopulmonary dysplasia: possible relationship to pulmonary edema. *J Pediatr* 1978;92:982–4.
47. Ziegler EE, Fomon SJ. Major minerals. In: Fomon SJ, ed. *Infant Nutrition*. Philadelphia: Saunders, WB; 1974:267–97.
48. Butterfield J, Lubchenco LO, Bergstedt J, et al. Patterns in electrolyte and nitrogen balance in the newborn premature infant. *Pediatrics* 1960;26:777–91.
49. Gross SJ. Growth and biochemical response of preterm infants fed human milk or modified infant formula. *N Engl J Med* 1983;308:237–41.
50. Hammarlund K, Sedin G, Stromberg B. Transepidermal water loss in newborn infants. VIII. Relation to gestational age and post-natal age in appropriate and small for gestational age infants. *Acta Paediatr Scand* 1983;72:721–8.
51. Baumgart S. Reduction of oxygen consumption, insensible water loss, and radiant heat demand with use of a plastic blanket for low-birth-weight infants under radiant warmers. *Pediatrics* 1984;74:1022–8.
52. Meyer MP, Payton MJ, Salmon A, et al. A clinical comparison of radiant warmer and incubator care for preterm infants from birth to 1800 grams. *Pediatrics* 2001;108:395–401.
53. Lane AT, Drost SS. Effects of repeated application of emollient cream to premature neonates' skin. *Pediatrics* 1993;92:415–9.
54. Nopper AJ, Horii KA, Sookdeo-Drost S, et al. Topical ointment therapy benefits premature infants. *J Pediatr* 1996;128:660–9.
55. Sosulski R, Polin RA, Baumgart S. Respiratory water loss and heat balance in intubated infants receiving humidified air. *J Pediatr* 1983;103:307–10.
56. Allison ME, Walker V. The sodium and potassium intake of 3 to 5 year olds. *Arch Dis Child* 1986;61:159–63.
57. Kanarek KS, Williams PR, Curran JS. Total parenteral nutrition in infants and children. *Adv Pediatr* 1982;29:151–81.
58. Liappis N, Reimnitz P. Reference values of sodium, potassium, calcium, chloride and inorganic phosphate excretion in 24-hour urine of healthy children. [Article in German]. *Klin Pediatr* 1984;196:367–9.
59. Weil WB, Bailie MD. Fluid and electrolyte metabolism in infants and children. A unified approach. New York: Grune Stratton; 1977.
60. Codex Alimentarius. CODEX STAN 72–1981. <http://www.codexalimentarius.net>.

7. Iron, Minerals and Trace Elements

METHODS

Literature Search

Timeframe: 1990–2004, in addition relevant earlier publications were considered.

Type of publications: randomised controlled studies; case-control or cohort studies; case reports; case series; expert opinion.

Key Words: calcium, chromium, copper, iodine, iron, manganese, magnesium, molybdenum, newborn, parenteral nutrition, phosphorus, selenium, trace elements, zinc.

Language: English.

IRON

Introduction

Iron is not routinely provided in parenteral nutrition mixtures and is often not a component of commercially available trace element preparations. Currently there are no well-defined recommendations regarding the optimum content of iron in parenteral feeds, and intravenous administration of iron remains problematic. One major concern is that of iron overload. Parenteral administration of iron bypasses the homeostatic control of gastrointestinal iron absorption, causing loss of protection from iron overload if excessive quantities are provided. An accumulation of excess iron has been reported in children receiving prolonged parenteral nutrition. In a study of 30 children aged 1–18 years receiving ferrous sulphate 100 µg/kg per day for an average period of 43 months, 12 children showed evidence of plasma and hepatic iron overload. Ferritin concentrations were >800 ng/ml in eight children (>1100 ng/ml in five) and correlated with duration of PN. The degree of iron deposition in either hepatocytes or Kupffer cells was most pronounced in children with the higher ferritin concentrations ((1) (LOE 2+)). Thus, iron status of children receiving long-term PN should be monitored by regular measurement of serum ferritin, and supplementation decreased if ferritin concentration is raised. Although Ben-Hariz et al suggested halving iron intake at ferritin concentrations of 500 ng/ml and stopping completely at 1000 ng/ml, these concentrations probably leave only a small margin of safety. There is, therefore, an argument for curtailing iron supplementation at lower plasma ferritin concentration.

A further concern over parenteral iron administration is that it may impair immune function and stimulate

bacterial growth thus increasing the risk of infection by iron-requiring pathogens (2). Iron availability correlates with bacterial growth and virulence, facilitates viral replication and reverses the bactericidal effect of lactoferrin and lysozyme (3,4). Furthermore, the antibacterial effect of cytokines is mediated by intracellular iron depletion. Interferon, IL-1, and tumour necrosis factor enhance ferritin synthesis resulting in a shift of cellular iron into a storage compartment and downregulate transferrin receptor production decreasing cellular iron uptake and, thereby, iron availability for intracellular pathogens (5). Iron therapy has also been implicated in decreased phagocytosis and inhibition of CD4 and CD8 helper T cell proliferation while enhancing the function of suppressor T cells (6). Yet, several components of the immune response are depressed in iron deficiency. An impaired capacity for the generation of the oxidative burst has been observed in phagocytes from iron deficient children (7). McFarlane et al studied 40 children with kwashiorkor and low serum transferrin given nutritional support including iron supplements. Many of the children who received iron therapy died shortly after supplements were begun suggesting that provision of iron in a setting of low transferrin may have resulted in higher circulating free iron that could have contributed to the development of overwhelming infection and death (8). Septicaemia with *Yersinia enterocolitica* has been reported in healthy children overdosed with oral iron (9). Nevertheless, there is little clinical evidence that iron supplementation in parenterally fed children increases the risk of sepsis (10).

Adverse drug reactions associated with parenteral iron therapy are common, although side effects are mild and self limiting ((11,12) (LOE 2+)). In various series 2–5% of patients experience significant side effects. The processes leading to iron dextran induced symptoms are unclear, but include a type I (IgE-mediated) anaphylactic reaction which is caused by preformed dextran antibodies. Additional mechanisms include a type I anaphylactoid reaction that may be caused by transient overload of the transferrin molecule resulting in small amounts of free iron in the circulation (which appears to be dose related) and immune complex activation by specific IgG antibody. Symptoms include dyspnoea, wheezing, hypotension, nausea, vomiting, abdominal pain, arthralgia and myalgia. Most side-effects are mild and self-limiting with severe reactions occurring in a minority of patients and in conjunction with infusion of larger iron doses. An increased incidence of adverse effects has been reported in patients with collagen diseases. Despite previous

episodes of allergic reactions safe administration of iron dextran is possible following a pre-treatment protocol of methylprednisolone, diphenhydramine and ephedrine. While total dose infusions of iron dextran may be associated with allergic manifestations the administration of the standard maintenance doses (estimated at 1–2 mg/day up to 10–15 mg/day) may be well tolerated (11,13).

There is a paucity of studies on the effects and complications of intravenous iron in children. No adverse effects were reported in 14 children who received 15 mg/kg of iron dextran during a two hour period (13), in 2 children who received IV iron at a dose of 250–500 mg at an infusion rate of a 100 mg/min (14), or in 5 premature infants given iron dextran at a dose of 10–450 µg/kg per day (15). Similarly, no complications were observed in a study of 14 very low birth weight infants receiving IV iron supplementation at a dose of 200–250 µg/kg per day ((16) (LOE 1+)).

The ability of iron both as Fe³⁺ (bound form) or Fe²⁺ (free iron) to generate free oxygen radicals has also raised concerns regarding safety. In addition, parenteral lipid emulsion also generates peroxides (17). The rich content of double bonds of the lipid emulsion makes it a good substrate for iron-induced peroxidation. Light induced generation of peroxides in PN solutions and the interaction of iron complexes (iron dextran) with photons or substrates of photo-oxidation, such as vitamins or polysorbate, could explain the unexpected observation that bound iron is protective against spontaneous peroxide generation in PN solutions (18).

The compatibility of iron with PN solutions has not been clearly established. Iron dextran cannot be added to lipid emulsions or all-in-one mixes as it results in destabilisation of the emulsion. Compatibility of iron dextran has been shown in amino acid-glucose solutions for up to 18 hours (19). Ferrous citrate is also compatible with PN solutions, with no observed precipitation during infusion periods of 18–24 hours (20).

Whether or not there is a need for routine iron supplementation of PN remains controversial. A special concern is the low birth weight infant because of possible increased risk of infection observed following intramuscular iron (21). Arguments in favour of iron supplementation in VLBW infants include their low iron stores, rapid growth rate, increased requirements for iron when erythropoiesis resumes at approximately 2 months of age, and caution required in relation to repeated blood transfusion. It has been estimated that these newborns need 700 to 1000 µg/kg per day to reach iron balance (15,16) although considerably lower doses may suffice ((22) (LOE 4)); possibly erythropoietin is needed to use the iron administered. In term infants receiving PN it is estimated that the daily parenteral iron requirement is 100 µg/kg per day (22). Although iron reserves should be adequate to supply red cell production for 3–5 months, iron deficiency has been shown to develop much sooner. How early parenteral iron supplements should be

commenced in infants and children receiving PN will depend on the underlying pathology and degree of blood loss. In short term PN of a few weeks no adverse effects resulting from lack of iron supplementation have been observed (10). During long-term PN the child's iron status should be monitored closely and supplementation begun as soon as impending deficiency is identified.

In summary, iron supplementation with iron dextran added to amino acid-glucose solutions can be safely administered at maintenance doses. Preterm infants require parenteral iron but may also require erythropoietin for utilisation. Term infants and older children probably do not need iron supplementation when receiving short-term PN. Timing the initiation of iron supplementation in the diverse population of children requiring PN should be based on their underlying morbidity, previous surgical interventions and potential blood losses. In children receiving parenteral iron supplementation close monitoring of iron status is mandatory to avoid iron overload.

Recommendations

- Patients receiving long-term PN (>3 weeks) should receive iron supplementation. **GOR C**
- In children who receive long-term iron supplementation in PN, the risk of iron overload requires regular monitoring of iron status using serum ferritin. **GOR B**
- Iron supplementation should be provided to very low birth weight infants receiving PN. **GOR B**
- The dose of iron for infants and children of 50–100 µg/kg per day is based on calculations extrapolated from studies showing that lower doses may not be sufficient to maintain iron balance and represents “expert opinion”. The dose in premature infants may need to be 200 µg/kg per day. During short term PN (i.e. <3 weeks) iron supplementation is usually unnecessary. **GOR D**
- The preferred modality of iron administration is as regular daily doses. The ideal formulation (dextran, citrate etc) has not been adequately delineated but data in adults regarding iron dextran shows it to be safe and efficacious. **GOR D**

TRACE ELEMENTS

Introduction

Chromium, copper, iodine, manganese, molybdenum, selenium and zinc are essential micronutrients involved in many metabolic processes. Parenteral nutrition aims to meet nutritional needs while avoiding complications; precise requirements for individual nutrients remain a matter of debate ((23) (LOE 2+)). Trace elements are involved in enzymatic activities and immunologic

reactions. Although toxicity is infrequent, it is well described in patients receiving PN ((24) (LOE 2+)). Low-birth-weight infants (LBW) are at risk of trace element deficiency both because they are born before adequate stores can be acquired and because of the demands of their rapid growth ((25) (LOE 2++); (26)). Parenteral mineral and trace element delivery are calculated to prevent the development of deficiency syndromes ((27) (LOE 2+)) and to match in-utero accretion rates ((28) (LOE 2+)). Parenteral solutions are contaminated with metals such as aluminium and chromium; these require monitoring during long-term PN ((29)(LOE 2+)). A change from glass to plastic packaging for PN products may have implications for trace element supplementation through decreased contamination. Trace element status should be closely monitored in cholestatic patients and trace element preparations may need to be discontinued to avoid copper toxicity. Patients with renal impairment may not be able to excrete selenium, molybdenum, zinc and chromium ((29,22) (LOE 1+)). When taking blood samples for trace element analysis it is important to avoid contamination of the specimen.

Recommendations

- Trace elements should be supplied with long-term parenteral nutrition. **GOR D**
- Trace elements should be periodically monitored in patients on long-term parenteral nutrition. **GOR D**

Chromium

Chromium (Cr) is an essential micronutrient required for carbohydrate and lipid metabolism. Cr deficiency has been described in patients receiving long-term PN, but patients receiving PN also have been reported to show increased serum Cr level ((30) (LOE 2+)). Efforts are required to find PN components with low or, if possible, no Cr contamination (30). High serum Cr competes with iron for binding to transferrin and, hence negatively interferes with iron metabolism and storage ((31) (LOE 3)). A daily intake of 0.2 µg/kg per day has been recommended for infants and children (maximum of 5 µg/day) receiving PN ((22) (LOE 2++)), although there is some evidence that lower intakes would be adequate ((32) (LOE 2+)). Supplementation is unnecessary since Cr contaminates PN solutions to a degree that satisfies requirements ((33) (LOE 2+)).

Recommendation

- Cr contaminates PN solutions to a degree that satisfies requirements, therefore, additional supplementation of Cr is considered unnecessary. **GOR C**

Copper

Copper (Cu) is a component of several enzymes, including cytochrome oxidase, superoxide dismutase (Cu/Zn SOD), monoamine oxidase and lysyl oxidase. Copper concentrations in plasma and cells as well as copper metalloenzymes are indicative of copper status ((34,35) (LOE 2++)). Monitoring plasma concentration of both Cu and caeruloplasmin, the major Cu transport protein, should be considered during PN ((36) (LOE 2+)). However, superoxide dismutase (SOD) activity in erythrocytes seems to be a more sensitive indicator of Cu deficiency than plasma concentration of Cu or caeruloplasmin ((37) (LOE 2++)). Other indicators of Cu status include neutrophil counts (low in deficiency), SOD activity, platelet cytochrome-c oxidase activity and platelet copper concentration ((35) (LOE 2++)). Cu should be carefully monitored in patients with cholestatic liver disease ((22,38) (LOE 2++)).

Plasma total Cu and caeruloplasmin are invariably reduced in children with burns ((36) (LOE 2+)). PN in these patients must be supplemented with more than 20 µg/kg Cu to avoid deficiency ((39) (LOE 2+)). The high Cu content in gastrointestinal fluid means that losses should be balanced by a higher Cu intake (increased by 10 – 15 µg/kg) in PN (22). A routine intravenous supply of 20 µg/kg per day copper for infants (preterm and term) and children is recommended ((22) (LOE 2++)).

Recommendations

- Parenterally fed infants and children should receive an intravenous supply of 20 µg/kg per day copper. **GOR D**
- Plasma copper and caeruloplasmin concentrations should be monitored in patients receiving long term PN and in parenterally fed patients with burns or with cholestasis, and adjustment of copper supply be considered accordingly. **GOR D**

Iodine

Iodine is an essential part of the thyroid hormones, thyroxin (T4) and tri-iodothyronine (T3), which are necessary for cellular metabolism and maintenance of metabolic rate. Thyroid function remained normal and serum iodine levels were not reduced in children receiving long-term PN without iodide supplementation, probably due to iodine contamination of the solutions and skin absorption of topical iodinated disinfectant ((40) (LOE 2+)). It is also possible in these patients that there was some absorption of iodine present in the ingested food. However, a daily dosage of 1 µg/d is recommended for infants and children receiving PN ((22) (LOE 2++)). Now

that use of iodine for skin cleaning is relatively uncommon, there may need to be a reassessment of iodine requirements.

Recommendation

- Parenterally fed infants and children should receive a daily iodine supply of 1 µg/d. **GOR D**

Manganese

Manganese (Mn) is a component of several enzymes including mitochondrial superoxide dismutase and also activates other enzymes such as hydrolases, kinases and transferases. High Mn intake during PN is probably one of several factors contributing to the pathogenesis of PN associated cholestasis or other hepatic dysfunction ((41) (LOE 3); (38) (LOE 2++); (42) (LOE 2++); (43) (LOE 1)). Mn should, therefore, be carefully administered, particularly in patients receiving long-term PN ((38) (LOE 2++); (44) (LOE 3); (45) (LOE 2+)). Studies using magnetic resonance images (MRI) have reported high-intensity areas in basal ganglia, thalamus, brainstem and cerebellum due to Mn intoxication with disappearance of symptoms and MRI abnormalities after withdrawal of manganese administration ((46) (LOE 2+); (47) (LOE 3); (48) (LOE 3); (44) (LOE 3)). As central nervous system deposition of Mn can occur without symptoms, regular monitoring of manganese blood concentration should be performed in children on long-term PN. Taking into account the hazards of high Mn levels in children receiving long-term PN, a low dose regimen of no more than 1.0 µg (0.018 µmol)/kg per day (maximum of 50 µg/d for children) is recommended ((22,38) (LOE 2++)) together with regular examination of the nervous system (38).

Recommendation

- In children receiving long-term PN, a low dose supply of no more than 1.0 µg (0.018 µmol)/kg per day (maximum of 50 µg/d for children) is recommended. **GOR D**

Molybdenum

Molybdenum (Mo) is essential for several enzymes involved in the metabolism of DNA. To our knowledge there are no reports of Mo deficiency in infants. However, low-birth-weight infants (LBW) might be at particular risk for Mo deficiency ((49) (LOE 2+)). Excess of Mo

interferes with Cu metabolism. According to some authors an intravenous intake of 1 µg/kg per day (0.01 µmol/kg per day) seems to be adequate for the LBW infant ((49) (LOE 2+)). 0.25 µg/kg per day is recommended for infants and children (to a maximum of 5.0 µg/day) ((22) (LOE 2++)). Intravenous Mo supplements are recommended only with long-term PN.

Recommendations

- An intravenous molybdenum supply of 1 µg/kg per day (0.01 µmol/kg per day) seems adequate and is recommended for the LBW infant. **GOR D**
- For infants and children an intravenous molybdenum supply of 0.25 µg/kg per day (up to a maximum of 5.0 µg/day) is recommended. **GOR D**

Selenium

Selenium (Se) acts as an antioxidant by being an essential component of active glutathione peroxidase (GSHPx), an enzyme that may protect against oxidative tissue damage. Oxidative injury, particularly in the first days of life, is associated with long-term complications of prematurity ((50) (LOE 2++)). Low Se status has been documented in pre-term infants and has been implicated in oxidative diseases such as bronchopulmonary dysplasia and retinopathy of prematurity ((51) (LOE 3); (50) (LOE 2++)). Tissue concentrations of Se and activities of selenium-dependent glutathione peroxidase (Se-GSHPx) are useful indicators of Se status ((52) (LOE 2+)). In order to identify Se deficiency in children receiving PN, it has been recommended that plasma and red cell selenium concentration and Se-GSHPx are monitored ((53) (LOE 3)). Erythrocyte and platelet GSHPx activity are sensitive indexes of Se status in PN patients ((54) (LOE 2+); (55) (LOE 2++)).

Several authors have cautioned against high doses of selenium supplementation because of the risk of toxicity. However there have been no reports of selenium toxicity in infants. Se is also known to be important in thyroid metabolism but selenium deficiency does not seem to play a major role in neonatal hypothyroidism ((56) (LOE 2++)). A non-specific myopathy has also been associated with Se deficiency on long-term home PN ((57) (LOE 3)). A dose of 2–3 µg/kg per day has been recommended for LBW infants, although the optimal form and dose remain unclear ((22) (LOE 2++); (58) (LOE 2++); (56) (LOE 2++)). It should be kept in mind that Se supplementation may also affect copper metabolism ((59) (LOE 1)).

Se content in mature breast milk ranges from 6–28 µg/L in the USA and Europe (52) representing an average intake of around 2.5 µg/kg per day with perhaps an 80% absorption. Serum Se concentration is lower in

PN fed infants than those who are enterally fed with either formula or mother's milk using current recommended intakes ((60) (LOE 2++)). Premature infants (particularly the very low birth weight) might require double the currently recommended Se intake of 1–3 µg/kg per day. Selenite is retained better than selenate, although it has a more variable absorption. The organic compound selenomethionine is chemically stable and well retained by the body and can be used in parenteral nutrition.

Recommendation

- An intravenous selenium supply of 2 to 3 µg/kg per day is recommended for parenterally fed LBW infants. **GOR D**

Zinc

Zinc (Zn) is involved in the metabolism of energy, proteins, carbohydrates, lipids and nucleic acids and is an essential element for tissue accretion. Urinary Zn excretion occurs in the parenterally fed infant. Some amino-acids like histidine, threonine, and lysine have been shown to bind Zn increasing its renal ultra-filterability ((61) (LOE 2+)). Increased urinary losses of Zn and decreased plasma concentrations occur following thermal injury in children ((39) (LOE 2+)). Premature infants need a higher zinc intake than term infants because of their rapid growth: 450–500 µg/kg per day to match in-utero accretion rate ((62) (LOE 2+)). Standard trace element preparations do not supply this amount, and additional zinc (zinc sulphate) may need to be added to PN fluid in the preterm infant, or those patients with high zinc losses e.g. from diarrhoea, stomal losses or severe skin disease ((63) (LOE 2+)). Recommendations are for an intravenous intake of 250 µg/kg per day and 100 µg/kg per day respectively for infants less or more than 3 months of age, and 50 µg/kg per day for children (maximum of 5.0 mg/day) ((22) (LOE 2++)). Zn is the only trace element that should be added to solutions of patients on short-term PN (22).

Recommendations

- Parenteral zinc supply is recommended in daily dosages of 450–500 µg/kg per day for premature infants, 250 µg/kg per day for infants less than 3 months, 100 µg/kg per day for infants aged 3 months or older, and 50 µg/kg per day (up to a maximum of 5.0 mg/day) for children. **GOR D**
- Excessive cutaneous or digestive losses of zinc require additional supplementation. **GOR D**

CALCIUM, PHOSPHORUS AND MAGNESIUM

Introduction

The requirements of calcium (Ca) and phosphorus (P) are considered together because the majority of both elements are found together as components of the bone mineral apatite [Ca₅(PO₄)₃OH]. 97% of whole body Ca is stored in apatite together with 80% of whole body P (64,65). The molar Ca: P ratio is 1.3 in the whole body and 1.67 in apatite. Serum calcium exists in three fractions: ionised calcium (approximately 50%), protein-bound calcium (approximately 40%), and a small amount of calcium that is complexed, primarily to citrate and phosphate ions. Serum calcium is maintained at a constant level by the actions of several hormones, most notably parathyroid hormone and calcitonin. Calcium absorption is by the passive vitamin D-independent route or by the active vitamin D-dependent route.

Calcium

Calcium is the most abundant mineral in the body. Approximately 99% of total body calcium is found in the skeleton, with only small amounts in the plasma and extra-vascular fluid. Precise calcium requirements are uncertain. In the newborn infant the total body Ca content is around 28 g with 98% in bone. Based on body composition measurements, approximately 1kg of calcium is deposited in the skeleton between birth and adulthood. Daily accretion rates for boys and girls must average around 150 and 200 mg calcium/d, however, since growth is not uniform, accretion rates may be as high as 400 mg calcium/d during infancy and puberty. A recent study using dual energy x-ray absorptiometry found an average bone calcium accretion rate of 220 mg/d and 317 mg/d in girls and boys respectively during stage III puberty (66). The amount of dietary calcium needed to satisfy the demand for skeletal growth and mineralization is greater than the theoretical accretion rate because of incomplete calcium absorption and losses from skin, urine and gastrointestinal tract. The limited information available regarding calcium needs in children is reflected in wide variation in recommended intakes (22,67,68), and is generally based on recommended oral intake of calcium. Administration of intravenous calcium during parenteral nutrition is limited by solubility.

Phosphorus

Phosphorus (P) is a major intracellular mineral and also crucial for bone mineralisation. In newborn infants total body phosphorus is around 16 g (rising to 600–900 g in an adult) with 80% in bone and 9% in skeletal muscle. In the kidney 85–90% of the filtered phosphate is re-absorbed. In the presence of a low phosphate intake the kidney retains phosphate and it disappears from the

urine. Hypercalcaemia and hypercalciuria may result from phosphate deficiency. Excess phosphate intake may lead to hyperphosphataemia, hypocalcaemia and secondary hyperparathyroidism. Deficiency of phosphate results in bone demineralisation and rickets. Extreme hypophosphataemia can be precipitated by nutritional restitution ('refeeding syndrome') and can result in muscle paralysis, cardiac dysfunction and respiratory failure.

Magnesium

Magnesium is the fourth most abundant metal in the body and the second most abundant intracellular electrolyte. In the newborn infant the total body Mg is around 0.8 g (rising to 25 g in an adult) with 60% in bone. The physiological importance of magnesium lies in its role in skeletal development and in the maintenance of electrical potential in nerves and muscle membranes. Calcium homeostasis is controlled in part by a Mg requiring mechanism which releases parathyroid hormone. Plasma Mg represents only 0.3 to 11% of total body stores and total plasma Mg concentration does not estimate the biologically active fraction-ionised Mg (69). Inadequate intakes of Mg, Ca and P may induce rickets, fractures, impaired bone mineralization and reduced linear growth (70,71).

Parenteral Supply of Ca and P

In selecting compounds suitable for parenteral nutrition it must be considered that Ca cations may precipitate with inorganic phosphate anions. To some degree this can be avoided by mixing Ca and phosphate with aminoacids and glucose (72–75) but even more so by using organic phosphorus compounds (76–85). Glycerophosphate is available as di-sodium salt in Europe. Parenteral solutions containing Ca may cause damage to peripheral veins, and extravasation may induce severe tissue necrosis. The adequacy of Ca and P intakes in young infants should be adjusted until both are excreted simultaneously with low urine concentrations (1–2 mmol/L) indicative of a slight surplus (86).

Calcium, Phosphate and Magnesium in Children

Taking into account percentage absorption from the diet, parenteral intakes of Ca, P and Mg can be estimated from Recommended Nutrient Intakes (RNI), the amount of nutrient that is enough, or more than enough, for about 97% of people in the group (87). Around 66% of calcium is absorbed from breast milk, but net dietary absorption in older children is around half this level. Absorption of phosphorus is about 60% with the RNI for phosphorus being set equal to that for calcium in mmol (87). Between 20–50% of dietary magnesium is absorbed, but much more can be absorbed when dietary intakes are low. Recommendations for parenteral intake of Ca, P and Mg

TABLE 7.1. Recommended parenteral Ca, P, and Mg intake

Age	Suggested parenteral intake Ca mg (mmol)/kg	Suggested parenteral intake P mg (mmol)/kg	Parenteral intake Mg mg (mmol)/kg
0–6 m	32 (0.8)	14 (0.5)	5 (0.2)
7–12 m	20 (0.5)	15 (0.5)	4.2 (0.2)
1–13 y	11 (0.2)	6 (0.2)	2.4 (0.1)
14–18 y	7 (0.2)	6 (0.2)	2.4 (0.1)

are given in the tables below. Blood concentrations require periodic monitoring; phosphate concentration may drop suddenly in malnourished patients starting PN.

Recommended parenteral calcium, phosphorus and magnesium intakes for infants and children are shown in Table 7.1. **GOR D**

Calcium and Phosphorus in the Premature Newborn

The total amounts of Ca and P accreted in foetal life are strongly correlated with body weight (88–91). This was confirmed for the bone mineral content in newborn infants including those with intrauterine growth retardation (92). In preterm infants the retention of Ca and P is proportional to growth (93). Foetal bone mineral accretion rate can be achieved in preterm infants given sufficient supplementation with Ca and P (86).

Requirements

The foetal mineral accretion rate corresponds to 2.0 mmol Ca/10 g newly grown body weight and 1.52 mmol P respectively. This has been proposed as a reference mark for parenteral nutrition of infants born preterm and at term. The dosage should be adjusted to the individual growth per body weight. Preterm infants growing at a rate of 20 g/d need 4.0 mmol Ca and 3.0 P per infant and day to meet the foetal requirements. If the baby weighs 1.0 kg this dose would correspond to 4 and 3 mmol/kg per day. If the baby weighs 2 kg then this dose would correspond to 2 and 1.5 mmol/kg per day. If the baby is growing at a slower rate (10 g per day) the dose would correspond to only 1 mmol Ca and 0.75 mmol P/kg per day. Therefore, a wide range covers the spectrum of requirements: Ca 1.0–4.0 mmol/kg per day, P 0.75–3.0 mmol/kg per day which provides a molar Ca:P ratio of 1.3. (64,65).

Recommendations

- Growing newborn infants should usually receive 1.3–3 mmol calcium/kg per day and 1–2.3 mmol phosphorus/kg per day, with a Ca:P ratio (mol/mol) in the range of 1.3–1.7. **GOR D**

REFERENCES

1. Ben Hariz M, Goulet O, De Potter S, et al. Iron overload in children receiving prolonged parenteral nutrition. *J Pediatr* 1993;123:238–41.
2. Patruta SI, Horl WH. Iron and infection. *Kidney Int Suppl* 1999;69: S125–30.
3. Ellison RT, Giehl TJ. Killing of gram-negative bacteria by lactoferrin and lysozyme. *J Clin Invest* 1991;88:1080–91.
4. Hershko CH. Iron and infection. In: Hallberg L, Asp GA, eds. Iron Nutrition in Health and Disease. New York: John Libbey & Company; 1996:231–8.
5. Fahmy M, Young SP. Modulation of iron metabolism in monocyte cell line U937 by inflammatory cytokines: changes in transferrin uptake, iron handling and ferritin mRNA. *Biochem J* 1993;296: 175–81.
6. Ruff MJ, Good MF, Chapman DE, et al. Clonal analysis of the effect of iron on human cytotoxic and proliferating T lymphocytes. *Immunol Cell Biol* 1990;68:317–24.
7. Chandra RK, Saraya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr* 1975;86:899–902.
8. Reddy S, Adcock KJ, Adeshina H, et al. Immunity, transferrin, and survival in kwashiorkor. *Br Med J* 1970;4:268–70.
9. Melby K, Slordahl S, Gutteberg TJ, et al. Septicaemia due to Yersinia enterocolitica after oral overdoses of iron. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;285:467–8.
10. Ball PA. Iron in pediatric parenteral nutrition: are we getting rusty? *Nutrition* 1999;15:815–6.
11. Burns DL, Pomposelli JJ. Toxicity of parenteral iron dextran therapy. *Kidney Int Suppl* 1999;69:119S–124.
12. Khaodhiar L, Keane-Ellison M, Tawa NE, et al. Iron deficiency anemia in patients receiving home total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:114–9.
13. Reed MD, Bertino JS, Halpin TC. Use of intravenous iron dextran injection in children receiving total parenteral nutrition. *Am J Dis Child* 1981;135:829–31.
14. Hamstra RD, Block MH, Schock, et al. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980;243:1726–31.
15. James BE, Hendry PG, MacMahon RA. Total parenteral nutrition of premature infants. 2. Requirement for micronutrient elements. *Aust Paediatr J* 1979;15:67–71.
16. Friel JK, Andrews WL, Hall MS, et al. Intravenous iron administration to very-low-birth-weight newborns receiving total and partial parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995; 19:114–8.
17. Van der Zee J, Krootjes BB, Chignell CF, et al. Hydroxyl radical generation by a light-dependent Fenton reaction. *Free Radic Biol Med* 1993;14:105–13.
18. Lavoie JC, Chessex P. Bound iron admixture prevents the spontaneous generation of peroxides in total parenteral nutrition solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:307–11.
19. Vaughan LM, Small C, Plunkett V. Incompatibility of iron dextran and a total nutrient admixture. *Am J Hosp Pharm* 1990;47: 1745–6.
20. Allwood MC, Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures. *Nutrition* 1998;14:697–706.
21. Barry DM, Reeve AW. Increased incidence of gram-negative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics* 1977;60:908–12.
22. Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, et al. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for *Clin Nutr. Am J Clin Nutr* 1988; 48:1324–42.
23. Shulman RJ. New developments in total parenteral nutrition for children. *Curr Gastroenterol Rep* 2000;2:253–8.
24. Van Gossum A, Neve J. Trace element deficiency and toxicity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998;1:499–507.
25. Schanler RJ, Shulman RJ, Prestridge LL. Parenteral nutrient needs of very low birth weight infants. *J Pediatr* 1994;125:961–8.
26. Committee on Nutrition. American Academy of Pediatrics. Nutritional needs of preterm infants. In: Kleinman RE, ed. Pediatric nutrition handbook. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 1998:55–88.
27. Papageorgiou T, Zacharoulis D, Xenos D, et al. Determination of trace elements (Cu, Zn, Mn, Pb) and magnesium by atomic absorption in patients receiving total parenteral nutrition. *Nutrition* 2002;18:32–4.
28. Yu VY. Principles and practice of parenteral nutrition in the neonatal period. *Acta Med Port* 1997;10:185–96.
29. Leung FY, Galbraith LV. Elevated serum chromium in patients on total parenteral nutrition and the ionic species of contaminant chromium. *Biol Trace Elem Res* 1995;50:221–8.
30. Lovrinčević I, Leung FY, Alfieri MA, et al. Can elevated chromium induce somatopsychic responses? *Biol Trace Elem Res* 1996;55: 163–71.
31. Bougle D, Bureau F, Deschrevel G, et al. Chromium and parenteral nutrition in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993; 17:72–4.
32. Moukarzel AA, Song MK, Buchman AL, et al. Excessive chromium intake in children receiving total parenteral nutrition. *Lancet* 1992;339:385–8.
33. Hak EB, Storm MC, Helms RA. Chromium and zinc contamination of parenteral nutrient solution components commonly used in infants and children. *Am J Health Syst Pharm* 1998;55:150–4.
34. Araya M, Olivares M, Pizarro F, et al. Copper exposure and potential biomarkers of copper metabolism. *Biometals* 2003;16:199–204.
35. Cordano A. Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. *Am J Clin Nutr* 1998;67:1012S–6S.
36. Cunningham JJ, Leffell M, Harmatz P. Burn severity, copper dose, and plasma ceruloplasmin in burned children during total parenteral nutrition. *Nutrition* 1993;9:329–32.
37. Barclay SM, Aggett PJ, Lloyd DJ, et al. Reduced erythrocyte superoxide dismutase activity in low birth weight infants given iron supplements. *Pediatr Res* 1991;29:297–301.
38. Fell JM, Reynolds AP, Meadows N, et al. Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet* 1996;347: 1218–21.
39. Cunningham JJ, Lydon MK, Briggs SE, et al. Zinc and copper status of severely burned children during TPN. *J Am Coll Nutr* 1991;10:57–62.
40. Moukarzel AA, Buchman AL, Salas JS, et al. Iodine supplementation in children receiving long-term parenteral nutrition. *J Pediatr* 1992;121:252–4.
41. Reynolds AP, Kiely E, Meadows N. Manganese in long term paediatric parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1994;71:527–8.
42. Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition - epidemiology. *Nutrition* 1998;14:153–7.
43. Fok TF, Chui KK, Cheung R, et al. Manganese intake and cholestatic jaundice in neonates receiving parenteral nutrition: a randomized controlled study. *Acta Paediatr* 2001;90:1009–15.
44. Masumoto K, Suita S, Taguchi T, et al. Manganese intoxication during intermittent parenteral nutrition: report of two cases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:95–9.
45. Puntis JW. Nutritional support at home and in the community. *Arch Dis Child* 2001;84:295–8.
46. Ono J, Harada K, Kodaka R, et al. Manganese deposition in the brain during long-term total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:310–2.
47. Kafritsa Y, Fell J, Long S, et al. Long-term outcome of brain manganese deposition in patients on home parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1998;79:263–5.
48. Komaki H, Maisawa S, Sugai K, et al. Tremor and seizures associated with chronic manganese intoxication. *Brain Dev* 1999;21: 122–4.
49. Friel JK, MacDonald AC, Mercer CN, et al. Molybdenum requirements in low-birth-weight infants receiving parenteral and enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:155–9.

50. Inder TE, Darlow BA, Sluis KB, et al. The correlation of elevated levels of an index of lipid peroxidation (MDA-TBA) with adverse outcome in the very low birthweight infant. *Acta Paediatr* 1996;85: 1116–22.
51. Kretzer FL, Hittner HM. Retinopathy of prematurity: clinical implications of retinal development. *Arch Dis Child* 1988;63:1151–67.
52. Litov RE, Combs GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics* 1991;87:339–51.
53. Terada A, Nakada M, Nakada K, et al. Selenium administration to a ten-year-old patient receiving long-term total parenteral nutrition (TPN) –changes in selenium concentration in the blood and hair. *J Trace Elem Med Biol* 1996;10:1–5.
54. Sando K, Hoki M, Nezu R, et al. Platelet glutathione peroxidase activity in long-term total parenteral nutrition with and without selenium supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16: 54–8.
55. Daniels L, Gibson R, Simmer K. Selenium status of preterm infants: the effect of postnatal age and method of feeding. *Acta Paediatr* 1997;86:281–8.
56. Klinger G, Shamir R, Singer P, et al. Parenteral selenium supplementation in extremely low birth weight infants: inadequate dosage but no correlation with hypothyroidism. *J Perinatol* 1999; 19:568–72.
57. Kelly DA, Coe AW, Shenkin A, et al. Symptomatic selenium deficiency in a child on home parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:783–6.
58. Daniels L, Gibson R, Simmer K. Randomised clinical trial of parenteral selenium supplementation in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;74:F158–64.
59. Huston RK, Jelen BJ, Vidgoff J. Selenium supplementation in low-birthweight premature infants: relationship to trace metals and antioxidant enzymes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15: 556–9.
60. Makhoul IR, Sammour RN, Diamond E, et al. Selenium concentrations in maternal and umbilical cord blood at 24–42 weeks of gestation: basis for optimization of selenium supplementation to premature infants. *Clin Nutr* 2004;23:373–81.
61. Zlotkin SH, Buchanan BE. Amino acid intake and urinary zinc excretion in newborn infants receiving total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988;48:330–4.
62. Friel JK, Andrews WL. Zinc requirement of premature infants. *Nutrition* 1994;10:63–5.
63. Leung FY. Trace elements in parenteral micronutrition. *Clin Biochem* 1995;28:561–6.
64. Leitch I. The determination of the calcium requirements of man. *Nutr Abstr Rev Ser Hum Exp* 1937;6:553–78.
65. Leitch I, Aitken FC. The estimation of calcium requirement: a re-examination. *Nutr Abstr Rev Ser Hum Exp* 1959;29:393–411.
66. Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. Whole body bone mineral accretion in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child* 1999;81:10–5.
67. Evans TJ, Cockburn F. Parenteral feeding. In: McLaren DS, Burman D, Belton NR, et al. Textbook of Paediatric Nutrition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1991:342.
68. Heird WC. Total parenteral nutrition. In: Leibel E, ed. Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy. New York: Raven Press; 1981:663.
69. Maggioni A, Orzalesi M, Mimouni FB. Intravenous correction of neonatal hypomagnesemia: effect on ionized magnesium. *J Pediatr* 1998;132:652–5.
70. Giles MM, Laing IA, Elton RA, et al. Magnesium metabolism in preterm infants: effects of calcium, magnesium, and phosphorus, and of postnatal and gestational age. *J Pediatr* 1990;117: 147–54.
71. Koo WW, Tsang RC. Mineral requirements of low-birth-weight infants. *J Am Coll Nutr* 1991;10:474–86.
72. Dunham B, Marcuard S, Khazanie PG, et al. The solubility of calcium and phosphorus in neonatal total parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:608–11.
73. Fitzgerald KA, MacKay MW. Calcium and phosphate solubility in neonatal parenteral nutrient solutions containing TrophAmine. *Am J Hosp Pharm* 1986;43:88–93.
74. Poole RL, Rupp CA, Kerner JA. Calcium and phosphorus in neonatal parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1983;7:358–60.
75. Venkataraman PS, Brissie EO, Tsang RC. Stability of calcium and phosphorus in neonatal parenteral nutrition solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2:640–3.
76. Bässler KH, Hassinger W. Die Eignung von DL-Glycerin-3-phosphat zur parenteralen Substitution von anorganischem Phosphat. *Infusionstherapie* 1976;3:138–42.
77. Colonna F, Candusso M, de Vonderweid U, et al. Calcium and phosphorus balance in very low birth weight babies on total parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1990;9:89–95.
78. Costello I, Powell C, Williams AF. Sodium glycerophosphate in the treatment of neonatal hypophosphataemia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:44F–45.
79. Devlieger H, Meyers Y, Willems L, et al. Calcium and phosphorus retention in the preterm infant during total parenteral nutrition. A comparative randomised study between organic and inorganic phosphate as a source of phosphorus. *Clin Nutr* 1993; 12:277–81.
80. Draper HH, Yuen DE, Whyte RK. Calcium glycerophosphate as a source of calcium and phosphorus in total parenteral nutrition solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:176–80.
81. Hanning RM, Atkinson SA, Whyte RK. Efficacy of calcium glycerophosphate vs conventional mineral salts for total parenteral nutrition in low-birth-weight infants: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1991;54:903–8.
82. Hanning RM, Mitchell MK, Atkinson SA. In vitro solubility of calcium glycerophosphate versus conventional mineral salts in pediatric parenteral nutrition solutions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:67–72.
83. Prinzivalli M, Ceccarelli S. Sodium d-fructose-1,6-diphosphate vs. sodium monohydrogen phosphate in total parenteral nutrition: a comparative in vitro assessment of calcium phosphate compatibility. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23: 326–32.
84. Raupp P, von Kries R, Pfahl HG, et al. Glycero- vs glucose-phosphate in parenteral nutrition of premature infants: a comparative in vitro evaluation of calcium/phosphorus compatibility. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:469–73.
85. Ronchera-Oms CL, Jiménez NV, Peidro J. Stability of parenteral nutrition admixtures containing organic phosphates. *Clin Nutr* 1995;14:373–80.
86. Pohlandt F. Prevention of postnatal bone demineralization in very low-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Pediatr Res* 1994;35: 125–9.
87. Department of Health. Report on Health and Social Services 41. Dietary reference values for food and energy and nutrients for the United Kingdom. London: HMSO; 1991.
88. Fee BA, Weil WB. Body composition of infants of diabetic mothers by direct analysis. *Ann N Y Acad Sci* 1963;110:869–97.
89. Kelly HJ, Sloan RE, Hoffman W, et al. Accumulation of nitrogen and six minerals in the human fetus during gestation. *Hum Biol* 1951;23:61–74.
90. Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. *Arch Dis Child* 1951;26:205–14.
91. Widdowson EM, Dickerson JWT. The composition of the body as a whole. In: Comar CL, Bronne F, eds. Mineral Metabolism. New York: Academic Press; 1961:Vol. II Pt. A.
92. Pohlandt F, Mathers N. Bone mineral content of appropriate and light for gestational age preterm and term newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:835–9.
93. Trotter A, Pohlandt F. Calcium and phosphorus retention in extremely preterm infants supplemented individually. *Acta Paediatr* 2002;91:680–3.

8. Vitamins

METHODS

Literature Search

Time frame of publication search: 1992–2004; relevant publications from 1984–1992 were considered.

Key Words: parenteral nutrition [MESH] AND vitamins [MESH] with limits (English language, infant, children <18 years).

VITAMINS

Introduction

Parenteral vitamins are usually applied as a mixture of different vitamins. Vitamins pose particular pharmacological problems, when given intravenously, since some may adhere to the tubing and/or be degraded by light. Also stability in regard to admixture and “ingredients” may have an effect. Therefore the actual amount of vitamins delivered to the patient may be much lower than the intended dose, particularly in the case of retinol (vitamin A) and in premature infants who receive solutions with slow infusion rates. The optimal parenteral vitamin requirements for children and neonates have never been determined. While there are several parenteral vitamin preparations for adults and older children, there are just a few multivitamin preparations available for preterm infants and neonates. The available products for infants contain the same relative amount of lipid soluble vitamins despite different pharmacological properties in different preparations (combined water and fat soluble vitamin solution versus only fat soluble vitamin preparation). Adult formulations containing propylene glycol and the polysorbate additives are not recommended for use in infants because of concerns on potential toxicity. There is little data on vitamin needs of children with acute and chronic diseases whose requirements might differ.

Vitamin concentrations in the effluents of the application sets are the result of a complex interaction of several factors, including flow rates, tubing materials and sizes, intensity of light exposition, environmental humidity and temperature as well as the relative content of each vitamin.

Little new data has been published in this area during the last 20 years. Therefore, this chapter cannot provide a fully evidence based recommendation but tries to provide a reasonable framework for the pediatrician who prescribes parenteral vitamins and to point out particular areas of problems. All studies determining vitamin levels during intravenous supply have been undertaken with commercially available mixtures, either given in the

glucose–amino acid solution or in the lipid emulsion. Therefore, current recommendations are based on the composition of specific products.

Given the lack of adequate evidence, it is recommended to maintain, for the time being, parenteral vitamin dosages that have been previously recommended ((1–3) (LOE 4)) and have been used without apparent harmful effects in clinical practice for a number of years, with the exception of thiamine where needs may be higher than previously assumed. **(GOR D)**

Recommendations

- Infants and children receiving PN should receive parenteral vitamins. **GOR D**
- When possible water and lipid soluble vitamins should be added to the lipid emulsion or a mixture containing lipids to increase vitamin stability. **GOR D**
- Intermittent substitution twice or three times a week has not been studied. There is a hypothetical risk of adverse effects by transient high levels. Present recommendations are based on daily infusion. An exception is Vitamin K, which can be given weekly. **GOR D**
- Optimal doses and conditions of infusion for vitamins in infants and children have not been established, therefore, recommendations in Tables 8.1 and 8.2 are based on expert opinion. **GOR D**
- Measurement of vitamin concentrations in individual parenterally fed children may be needed based on clinical indications and in patients on long term parenteral nutrition, but in other patients routine monitoring is not recommended because of lack of evidence on adequate benefits. **GOR D**

Fat Soluble Vitamins

A sufficient supply of vitamins is essential for growth and development. Infants and particularly low birth weight infants have low body stores of vitamins at birth due to a limited transfer of lipid-soluble substrates across the maternal placenta. Therefore, a sufficient supply of vitamins to preterm infants from the first days of life is recommended. The parenteral vitamin supply to preterm infants is extensively exposed to light and oxygen and to the lipophilic surfaces of tubing materials due to the small infusion rates.

TABLE 8.1. Recommended intakes for parenteral supply of lipid soluble vitamins for infants and children (2,24,27,29,43–45)

	Infants (Dose/kg body weight per day)	Children (Dose per day)
Vitamin A (µg)*	150–300	150
Vitamin D (µg)	0.8 (32 IU)	10 (400 IU)
Vitamin E (mg)	2.8–3.5	7
Vitamin K (µg)	10 (recommended, but currently not possible)**	200

*1 µg RE (retinol equivalent) = 1 µg all-trans retinol = 3.33 IU vitamin A.

**Current multivitamin preparations supply higher vitamin K amounts without apparent adverse clinical effects.

Vitamin A is most vulnerable to degradation by light emitted near its absorption maximum at wavelengths of 330 to 350 nm, vitamin E at 285 to 305 nm. Red plastic bags offered for protecting the syringes are impervious for wavelengths from 190 to 590 nm and amber light protecting tubing material absorb wavelengths from 290 to 450 nm. The most detrimental factor for vitamins A and E is intensive sunlight, consisting of the whole light-spectrum including the ultraviolet range. In contrast, neon light illuminating the intensive care unit at night is mainly emitting wavelengths in the visible part of the light spectrum, and the phototherapy lamp used emits mainly wavelengths of 400 and 450 to 460 nm, respectively. Both light sources have little degrading effect on vitamin A.

Losses to tubing and light degradation depend on whether vitamins are given with a lipid emulsion or in the glucose amino acid mixture and vary for different lipid soluble vitamins.

Vitamin A

Vitamin A plays an essential role in normal differentiation and maintenance of epithelial cells and adequate immune function. Prophylactic supplementation of vitamin A was reported to protect against bronchopulmonary dysplasia and to reduce the requirement for oxygen support ((4) (LOE 3); (5) (LOE 2)).

The adequate supply of vitamin A for premature neonates remains controversial. The “adequate” concentration of plasma vitamin A in very low birth weight infants is not known. Serum concentrations below 200 µg/L (0.7 µmol/L) have been considered to indicate deficiency in premature infants and concentrations below 100 µg/L (0.35 µmol/L) indicate severe deficiency and depleted liver stores. The range of normal values for children older than 6 months of age (including adults) is 300–800 µg/L. Both the plasma retinol binding protein (RBP) response ((6) (LOE 3); (7) (LOE 3)) and the relative rise in serum retinol concentration (8) following intramuscular (I.M.) vitamin A administration have been described as useful tests to assess functional vitamin A status.

TABLE 8.2. Recommended intakes for parenteral supply of water soluble vitamins for infants and children (2,30,33,38)

	Infants (Dose/kg body weight per day)	Children (Dose per day)
Ascorbic acid (mg)	15–25	80
Thiamine (mg)	0.35–0.50	1.2
Riboflavin (mg)	0.15–0.2	1.4
Pyridoxine (mg)	0.15–0.2	1.0
Niacin (mg)	4.0–6.8	17
B12 (µg)	0.3	1
Pantothenic acid (mg)	1.0–2.0	5
Biotin (µg)	5.0–8.0	20
Folic acid (µg)	56	140

Delivery of vitamin A is complicated by substantial photo-degradation and adsorptive loss when given in combination with the water soluble vitamins as part of the glucose-amino acid infusion. Loss to tubing also depends on the tubing material. Alternative methods of delivery have been proposed to ensure the application of reproducible amounts of vitamin A to premature neonates by using shorter IV tubing and a shorter infusion time with reduced duration of exposure to light and tubing material or by supplying the more stable vitamin A ester retinyl palmitate or the multivitamin solution with the lipid emulsion ((9–11) (LOE 2)).

The total delivery of retinol from parenteral infusions has been consistently reported to be below 40% of the intended dose (9,12,13). Contradictory results have been reported by different authors on the effects of light protection on vitamin A release under “ambient light conditions” that were usually not specified or quantified in the published studies. Thus, light protection should only be considered for protection of retinol exposed to strong direct day light. Under artificial lighting conditions, the use of light protecting tubing materials will have only a marginal influence on retinol delivery compared to the amounts lost by extensive adsorption onto the tubing.

Retinyl palmitate in the lipid emulsion provides reproducible amounts delivered during the infusion period, indicating that it is a stable ester of vitamin A and that it is further protected by the lipid emulsion, presumably because lipid droplets disperse the light and thus protect the vitamin. The major proportion of retinol losses is due to adsorption onto the tubing materials within the first hour of infusion, whereas retinyl palmitate tends to adsorb to tubing material to a lesser extent. A smaller surface of tubing and less passage time of the infusion through the tubing provide improved delivery. However, the available “micro tubing” made of polyurethane are more prone to adsorb lipophilic substances than standard PE tubing (14). PE and PVC tubing materials seem to have comparable adsorption behaviors. Supplying vitamin A in a lipid emulsion is the most feasible way to reduce losses.

In infants an intravenous vitamin A supply of about 920 IU/kg per day together with the water soluble

mixture or 230–500 IU/kg per day with the lipid emulsion are often used. Since losses are quite variable and losses are higher in the water soluble mixture, the amount delivered to the patient may be estimated to be approx. 300 to 400 IU/kg per day for both options. Supplementing vitamin A as retinyl palmitate (1000 IU/d Vitamin A) in premature infants for 28 days in addition to parenteral nutrition (400 IU/day) and enteral supply (1500 IU/day) led to significantly higher serum levels than at birth but with a wide range of variation. 32% still had levels below 20 µg/dL ((15) (LOE 3)).

Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants. Level 1 evidence exists only for VLBW infant with gestational age <32 weeks or birth weight <1500 g. A Cochrane review (16) found an association of vitamin A supply and a reduction in death or oxygen requirement at one month of age and of oxygen requirement of survivors at 36 weeks post-menstrual age, with this latter outcome being confined to infants with a birth weight <1000 g.

Five eligible trials supplemented vitamin A intramuscularly soon after birth over the next 28 days in various doses of 4000–5000 IU three times a week to 2000 IU every other day. One study supplemented vitamin A as retinyl palmitate in lipid emulsion at approx. 700 RE/kg per day for the first two weeks and 600–700 RE/kg per day for the next two weeks. Control and study infants also received “Standard” vitamin A. The conclusion of the review was that whether clinicians decide to use repeat intramuscular doses of vitamin A to prevent chronic lung disease may depend upon local incidence of this outcome and the value attached to achieving a modest reduction in this outcome balanced against the lack of other proven benefits and the acceptability of the treatment. The benefits, in terms of vitamin A status, safety and acceptability of delivering vitamin in an intravenous emulsion compared with repeated intramuscular injection should be assessed in a further trial.

The NICHD trial necessitates 12 intramuscular injections with 5000 IU (17). Compared with this regimen, once-per week (15 000 IU) worsened, and a higher dose (10,000 IU 3x per week) did not reduce vitamin A deficiency (serum retinol <20 µg/dL, RBP <2.5 mg/dL, and/or RDR >10%) (18).

Conclusion: Vitamin A delivery is improved by the infusion of retinyl palmitate with lipids, but light protecting tubing provides only a marginal benefit.

Dosage recommendations for parenteral vitamin supplementations for premature infants are based on clinical studies measuring vitamin levels during supplementation. Most of these studies were done with the water soluble solution containing water and lipid soluble vitamins. The true needs of the infants are not known. The LOE in I.M. high dosages imply that higher levels of substitution may be warranted in this patient population.

Vitamin E

Vitamin E is a lipid-soluble antioxidant, protecting cell membrane polyunsaturated fatty acids from free radical oxidative damage. Appreciable prenatal vitamin E accretion occurs only in the third trimester of pregnancy with increasing fetal lipid stores. The dietary requirements of a-tocopherol are dependent on the amount of PUFA in the diet. Early vitamin E administration to preterm infants was reported to reduce the severity of retinopathy of prematurity ((19) (LOE 2); (20) (LOE 2)) and incidence and severity of intracranial hemorrhage ((21) (LOE 2); (22)). a-tocopherol tends to adsorb to some extent onto tubing materials, which can be prevented by application with the fat emulsion or by use of a vitamin E ester ((9, 11) (LOE 2); (23) (LOE 2)). Vitamin E is little affected by exposure to light. Light protection of the infusion devices is therefore not necessary to protect vitamin E. Since vitamin E stores are very low at birth in premature infants and these infants are at increased risk for oxidative stress, supplying 2.8–3.5 IU/kg per day of vitamin E is probably advisable ((2) (LOE 4); (24) (LOE 4)).

Vitamin E supplementation in preterm infants leading to serum levels >3.5 mg/dl reduced the risk of intracranial haemorrhage but increased the risk of sepsis (25). In very low birth weight infants it increased the risk of sepsis, and reduced the risk of severe retinopathy and blindness among those examined. Evidence does not support the routine use of vitamin E supplementation by intravenous route at high doses, or aiming at serum tocopherol levels greater than 3.5 mg/dl (25). In premature infants, safe blood levels of vitamin E are 1–2 mg/dL (2). For infants and children, recommended blood levels are 0.5–1.5 mg/dL (2). However, since vitamin E is carried in blood by lipoproteins, the ratio between serum vitamin E/total serum lipids should be used to assess vitamin E status (deficiency: serum vitamin E to total lipid ratio <0.8) ((25) (LOE 1–4)).

Vitamin D

In general, Vitamin D maintains calcium and phosphorus homeostasis together with PTH by increasing intestinal absorption of Ca and P, by affecting the renal re-absorption of P, and to a lesser extent Ca, and by modulating turnover of these minerals in bone. However, it is not known whether preterm infants on parenteral nutrition require vitamin D. The parenteral vitamin D requirements might be lower than enteral requirements, since no enteral intake of minerals needs to be facilitated. It has been suggested that as little as 30 IU/kg per day i.v. might be sufficient ((27) (LOE 3)).

Vitamin K

Vitamin K's most important physiologic role is the regulation of the coagulation factors (factors II, VII, IX, X)

via carboxylation of these factors which is vitamin K dependent. Two proteins, involved in coagulation, namely protein C and protein S, are also vitamin K dependent. In addition, vitamin K plays a role in the synthesis of osteocalcin, a marker of bone formation.

It was recommended that for preterm infants the daily dose should be 100 µg phyloquinone/kg per day. Premature infants supplemented with vitamin K (1 mg) intramuscularly, followed by parenteral nutrition with 60 µg/d (<1000 g) and 130 µg/d (>1000 g) had high plasma vitamin K levels compared with those at 40 weeks postconceptual age ((28) (LOE 2)). A parenteral vitamin K supply of 80 µg/kg per day (29) in premature infants might be excessive if combined with an i.m. dosage of 1 mg on day 1, and lower supplies may suffice during the first weeks of life. Current multivitamin preparations contain high amounts of vitamin K which tend to supply 100 µg/kg (10 times higher than recommended enteral intakes), but adverse clinical effects have not been reported.

The suggested daily intake for children is 200 µg per day.

Statement and Recommendations

- Ranges of reasonable parenteral vitamin supply for infants and children are given in table 1. **GOR D**
- There are substantial losses of vitamin A when given with a water soluble solution; therefore parenteral lipid soluble vitamins should be given with the lipid emulsion whenever possible. **GOR D**
- For preterm infants, serum tocopherol levels should be between 1–2 mg/dL, but not exceed 3.5 mg/d. **GOR A**. To properly assess vitamin E status, the ratio between serum vitamin E/total serum lipids should be used.
- A vitamin K supply of 80 µg/kg per day parenterally in premature infants might be excessive if combined with an i.m. dosage of 1 mg on day 1. **LOE 2**
- In exclusively parenterally fed infants Vitamin D supply of 30 IU/kg/d might be sufficient. **GOR D**

Water Soluble Vitamins

Introduction

Current recommendations are expert opinions based on observed biochemical responses to variations in parenteral intake and on comparison with enteral recommendations. Controlled randomized trials investigating the effect of different parenteral vitamin substitution regimens on clinically relevant long term outcome parameters are lacking.

Given the lack of adequate evidence, it is recommended to maintain, for the time being, dosages that have been recommended previously ((1–3) (LOE 4)) and have been used without apparent harmful effects in clinical practice for a number of years. However, in the case of thiamine (vitamin B1), the needs of preterm infants might be higher than previously recommended ((30) (LOE 2)), therefore a higher dosage is recommended (Table 8.2).

Water-soluble vitamins must be administered on a regular basis as they are not stored in significant amounts, except for B₁₂. Excess is excreted by the kidneys and there is little toxicity. Term infants and children appear to adapt to large variations in vitamin intakes because similar blood levels have been measured despite several-fold differences in intake on a body weight basis. By contrast, the finding of marked elevation of some vitamins and low levels of others seen in infants less than 1500 g suggests that this group has less adaptive capacity to high- or low-dose intakes ((31) (LOE 4); (32) (LOE 2)). Therefore, there may be a need to develop specific vitamin preparations for low birthweight infants ((1) (LOE 4); (2) (LOE 4); (33) (LOE 4)).

Vitamin preparations can protect intravenous lipid emulsions from peroxidation. The administration of multivitamins with the intravenous lipid emulsions provides a practical way to reduce peroxidation of the lipid while limiting vitamin loss (34,35).

Vitamin C (ascorbic acid)

L-ascorbic acid is the biologically more active form of the vitamin and it is a cofactor in hydroxylation reactions in many biosynthetic processes, as well as an antioxidant. The classic clinical manifestation of vitamin C deficiency is scurvy. Vitamin C is particularly important in premature infants as it is involved in the catabolism of tyrosine and its deficiency can result in transient tyrosinemia. Due to its rapid renal clearance, toxicity of vitamin C is rare even when doses exceeding the RDA are used. However, very large doses have been associated with uricosuria, hypoglycaemia and hyperoxaluria ((36) (LOE 4)).

The infusion of an average of 48 mg/kg per day of ascorbic acid for 4 weeks to premature infants resulted in plasma concentration that were substantially higher than those detected in term infants or children ((37) (LOE 2)). Therefore, substantially lower doses (15–25 mg/kg per day) have been recommended for parenteral nutrition (33). In premature infants the parenteral administration of 100 mg/kg per day vitamin C for 7 days led to plasma levels twice as high as the level of the umbilical artery ((38) (LOE 2)). However, Friel et al., demonstrated that for most premature infants the recommended daily dosage of 25 mg/kg per day would be adequate ((30) (LOE 2)).

Thiamine (Vitamin B₁)

Thiamine pyrophosphate is involved in carbohydrate metabolism as well as in lipid synthesis. Its requirements depend on carbohydrate intake. Deficiency of thiamine may lead to beriberi with neurologic and cardiovascular symptoms. Thiamine is excreted by the kidneys and toxicity is rarely detected. In parenterally fed infants and children a deficient thiamine supply may lead to severe lactic acidosis and even death within a period of days to weeks (39). In preterm infants a parenteral thiamine intake of 780 µg/kg per day led to 10-fold higher serum levels than in cord blood ((37) (LOE 2)). Consequently, a considerable lower parenteral intake (200–350 µg/kg per day) has been recommended and repeatedly reiterated until Friel et al. challenged this recommendation ((30) (LOE 2)). In their study a mean parenteral and enteral intake of thiamine of 510 µg/kg per day maintained a normal functional thiamine status and levels slightly below cord blood concentrations (30). Therefore, the current parenteral recommendation for preterm infants (200–350 µg/kg per day) might be too low and dosages up to 500 µg/kg per day seem more appropriate, but further information is required.

Riboflavin (Vitamin B₂)

Riboflavin forms flavin adenine dinucleotides and thus participates in energy metabolism. The requirement for riboflavin is associated with protein intake. The adequacy of the riboflavin status can be assessed by measuring plasma concentrations and by the erythrocyte glutathione reductase test (EGRAC). Clinical manifestations of deficiency include hyperemia of mucous membranes, stomatitis, dermatitis and anaemia. Riboflavin is very light sensitive and is rapidly photodegraded in PN solutions.

A recent trial showed tolerance of a combined enteral and parenteral riboflavin intake up to 624 µg/kg per day in preterm infants (30), however, parenteral riboflavin dosages above 281–500 µg/kg per day were repeatedly shown to exceed requirements ((11) (LOE 2); (40) (LOE 2); (41) (LOE 2); (42) (LOE 4)). Therefore, the recommended dosage of 0.15–0.2 mg/kg per day to preterm infants remains unchanged. As suggested by Greene et al (2), the recommended dosage of 1.4 mg riboflavin per day for term infants and children is more than necessary, but due to the lack of toxicity and studies of actual requirements, this suggested dosage remains unchanged.

Loss of riboflavin through photo-degradation can be very high (65%) and can be halved by adding the water soluble vitamin solution to the lipid solution, and further reduced by using dark tubing (34). Data on the signs and symptoms of riboflavin toxicity in infants and children is insufficient. The precise requirement of riboflavin in parenterally fed infants and children has not yet been defined. In very low birth weight infants, the current

practice of riboflavin supply leads to elevated plasma levels after birth.

Pyridoxine (Vitamin B₆)

Pyridoxine, pyridoxal and pyridoxamine are the three natural pyridines and their phosphorylated forms are involved in metabolism of amino acids, prostaglandins and carbohydrates as well as the development of the immune system and neurologic function. Pyridoxine deficiency presents with hypochromic anemia and neurologic symptoms.

The optimal parenteral pyridoxine intake in infants and children has not been defined. In a recent trial, a considerably higher intake ((30) (LOE 2)) than the previously recommended intake ((33) (LOE 4)) was tolerated in preterm infants. However, this recent data does not justify altering current recommendations.

Cobalamin (Vitamin B₁₂)

Vitamin B₁₂ is an organometallic complex. It participates in metabolic reactions involving the synthesis of DNA nucleotides. A supply of 0.6 µg/kg per day has led to elevated serum levels ((37) (LOE 2)). The adequacy of current recommendations remains to be confirmed.

Niacin

Niacin is essential for the synthesis of nicotinamide adenine dinucleotide and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate which serve as cofactors for electron transport and energy metabolism. Niacin deficiency results in pellagra characterized as cutaneous, gastrointestinal and neurologic symptoms. No new studies are available. Adequacy of current recommendations needs to be confirmed in ELBW infants.

Pantothenic Acid

Pantothenic acid is a precursor of coenzyme A and thus involved in many reactions of energy metabolism. No new studies are available. Adequacy of current recommendations needs to be confirmed in ELBW infants.

Biotin

Long term parenteral nutrition free of biotin together with long-term use of broad spectrum antibiotics leads to a clinical syndrome of lethargy, hypotonia, irritability, alopecia and dermatitis. Adequacy of current recommendations needs to be confirmed.

Folic Acid

Folic acid is needed in the biosynthesis of purines and pyrimidines, in the metabolism of some amino acids, and

Recommendations

- Ranges of reasonable parenteral vitamin supply for infants and children are given in table 2.
- GOR D**
- Water-soluble vitamins should be administered regularly to parenterally fed patients, preferably on a daily basis. When feasible, vitamin preparations should be added to the lipid emulsion.
- GOR D**

in the catabolism of histidine. The adequacy of current recommendations needs to be confirmed.

REFERENCES

1. Ehrenkranz RA. Iron, folic acid and vitamin B 12. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S, editors. Nutritional needs of the Preterm Infant. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 177–94.
2. Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, et al. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for *Clin Nutr. Am J Clin Nutr* 1988;48:1324–42.
3. Greer FR. Vitamin metabolism and requirements in the micro-preemie. *Clin Perinatol* 2000;27:95–118.
4. Robbins ST, Fletcher AB. Early vs delayed vitamin A supplementation in very-low-birth-weight infants. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:220–5.
5. Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, et al. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1987;111:269–77.
6. Shenai JP, Rush MG, Stahlman MT, et al. Plasma retinol-binding protein response to vitamin A administration in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1990;116:607–14.
7. Shenai JP, Rush MG, Parker RA, et al. Sequential evaluation of plasma retinol-binding protein response to vitamin A administration in very-low-birth-weight neonates. *Biochem Mol Med* 1995;54:67–74.
8. Zachman RD, Samuels DP, Brand JM, et al. Use of the intramuscular relative-dose-response test to predict bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Am J Clin Nutr* 1996;63:123–9.
9. Inder TE, Carr AC, Winterbourn CC, et al. Vitamin A and E status in very low birth weight infants: development of an improved parenteral delivery system. *J Pediatr* 1995;126:128–31.
10. Werkman SH, Peeples JM, Cooke RJ, et al. Effect of vitamin A supplementation of intravenous lipids on early vitamin A intake and status of premature infants. *Am J Clin Nutr* 1994;59:586–92.
11. Baeckert PA, Greene HL, Fritz I, et al. Vitamin concentrations in very low birth weight infants given vitamins intravenously in a lipid emulsion: measurement of vitamins A, D, and E and riboflavin. *J Pediatr* 1988;113:1057–65.
12. Gutcher GR, Lax AA, Farrell PM. Vitamin A losses to plastic intravenous infusion devices and an improved method of delivery. *Am J Clin Nutr* 1984;40:8–13.
13. Shenai JP, Stahlman MT, Chytil F. Vitamin A delivery from parenteral alimentation solution. *J Pediatr* 1981;99:661–3.
14. Haas C, Genzel-Boroviczeny O, Koletzko B. Losses of vitamin A and E in parenteral nutrition suitable for premature infants. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:906–12.
15. Vitamin A supplementation in premature neonates with postnatal lung injury. Italian Collaborative Group on Preterm Delivery (ICGPD). *Int J Clin Pharmacol Ther* 1996;34:362–5.
16. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birth weight infants (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2002.
17. Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999;340:1962–8.
18. Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, et al. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants. *The J Pediatr* 2003;142:656–61.
19. Hittner HM, Godio LB, Speer ME, et al. Retrolental fibroplasia: further clinical evidence and ultrastructural support for efficacy of vitamin E in the preterm infant. *Pediatrics* 1983;71:423–32.
20. Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, et al. Severe retinopathy of prematurity in infants with birth weights less than 1250 grams: incidence and outcome of treatment with pharmacologic serum levels of vitamin E in addition to cryotherapy from 1985 to 1991. *J Pediatr* 1995;127:632–9.
21. Fish WH, Cohen M, Franzek D, et al. Effect of intramuscular vitamin E on mortality and intracranial hemorrhage in neonates of 1000 grams or less. *Pediatrics* 1990;85:578–84.
22. Speer ME, Blifeld C, Rudolph AJ, et al. Intraventricular hemorrhage and vitamin E in the very low-birth-weight infant: evidence for efficacy of early intramuscular vitamin E administration. *Pediatrics* 1984;74:1107–12.
23. Schwabe P, Buttner P, Elmadfa I. Development of vitamin-E-status of premature infants after intravenous application of all-rac-alpha-tocopheryl acetate. *Int J Vitam Nutr Res* 1992;62:9–14.
24. Gross S. Vitamin E. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S, editors. Nutritional needs of the Preterm Infant. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 101–9.
25. Brion L, Bell E, Raghuvver T. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003665.
26. Sokol RJ. Vitamin E toxicity [letter]. *Pediatrics* 1984;74:564–9.
27. Koo WW, Tsang RC, Succop P, et al. Minimal vitamin D and high calcium and phosphorus needs of preterm infants receiving parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:225–33.
28. Kumar D, Greer FR, Super DM, et al. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations. *Pediatrics* 2001;108:1117–22.
29. American Academy of pediatrics Con. Nutritional needs of preterm infants. *Pediatric Nutrition Handbook*. Elk Grove village: 1998. p. 55–87.
30. Friel JK, Bessie JC, Belkhole SL, et al. Thiamine, riboflavin, pyridoxine, and vitamin C status in premature infants receiving parenteral and enteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:64–9.
31. Greene HL, Smith R, Pollack P, et al. Intravenous vitamins for very-low-birth-weight infants. *J Am Coll Nutr* 1991;10:281–8.
32. Porcelli PJ, Adcock EW, DelPaggio D, et al. Plasma and urine riboflavin and pyridoxine concentrations in enterally fed very-low-birth-weight neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:141–6.
33. Greene HL, Smith LJ. Water-soluble vitamins: C, B1, B12, B6, Niacin, Pantothenic Acid, and Biotin. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S, editors. Nutritional needs of the Preterm Infant. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p. 121–33.
34. Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, et al. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid. *Acta Pediatr* 2001;90:242–9.
35. Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC. Lipid peroxide and hydrogen peroxide formation in parenteral nutrition solutions containing multivitamins. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:14–7.

36. Hauck A. Tolerance and effects of high doses of ascorbic acid. In: Hauck A, editor. *Vitamin C: A new clinical application in immunology, lipid metabolism and cancer*. Berne Huber Verlag; 1982.
37. Moore MC, Greene HL, Phillips B, et al. Evaluation of a pediatric multiple vitamin preparation for total parenteral nutrition in infants and children. I. Blood levels of water-soluble vitamins. *Pediatrics* 1986;77:530–8.
38. Bass W, Malati N, Castle M. Evidence for the safety of ascorbic acid administration to the premature infant. *Am J Perinatol* 1998; 15:133–40.
39. Lange R, Erhard J, Eigler FW, et al. Lactic acidosis from thiamine deficiency during parenteral nutrition in a two-year-old boy. *Eur J Pediatr Surg* 1992;2:241–4.
40. Becker K, Wilkinson AR. Flavin adenine dinucleotide levels in erythrocytes of very low birthweight infants under vitamin supplementation. *Biol Neonate* 1993;63:80–5.
41. Porcelli PJ, Greene HL, Adcock EW. Retinol (vitamin A) and riboflavin (vitamin B2) administration and metabolism in very low birth weight infants. *Semin Perinatol* 1992;16:170–80.
42. Porcelli PJ, Rosser ML, DelPaggio D, et al. Plasma and urine riboflavin during riboflavin-free nutrition in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:142–8.
43. Koo WW, Tsang RC. Calcium, magnesium, phosphorus and vitamin D. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S, editors. *Nutritional needs of the Preterm Infant*. Baltimore: Williams&Wilkins; 1993. p. 135–75.
44. Greer FR. Vitamin K. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S, editors. *Nutritional needs of the Preterm Infant*. Baltimore: Williams&Wilkins; 1993. p. 111–20.
45. Shenai JP. Vitamin A. In: Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, Zlotkin S, editors. *Nutritional needs of the Preterm Infant*. Baltimore: Williams&Wilkins; 1993. p. 87–100.

9. Venous Access

METHODS

Literature Search

Timeframe: Publications from 1992 until 2004, single publications from 1981 were considered.

Type of publications: original articles, case-control and cohort studies, randomised trials, meta-analyses, systematic reviews, case studies.

Key Words: catheterisation, catheter, Broviac, Hickman, ultrasound, replacement, complications, bacteraemia, parenteral nutrition, central venous catheter, central line, venous access, heparin, catheter handling, skin hygiene, dressing type, frequency of dressing change, intravenous infusions, catheter infections.

Language: English, French.

VENOUS ACCESS

Introduction

The use of central venous catheters (CVCs) to provide venous access has become increasingly common for the purpose of administration of different treatment regimens, intravenous nutrition and blood products, preventing at the same time trauma associated with repeated punctures. However, their insertion and usage may be associated with complications. Therefore, educated personnel should insert and look after the catheter, provide aseptic conditions in handling the catheter and maintain appropriate skin hygiene around the catheter.

The terminology used to identify various types of catheters differs and may be confusing. However, for the purpose of providing parenteral nutrition (PN), it is necessary to differentiate peripheral from central venous access, and among the central venous catheters (CVC) those non-tunnelled i.e. inserted either peripherally (PICC) or directly percutaneously, from tunnelled central catheters.

Intravascular Catheters for Parenteral Nutrition

Types of Catheters

Establishing a peripheral venous access is defined as placement of a needle or short catheter in a subcutaneous vein. As phlebitis of peripheral veins can be expected when the osmolality of i.v. solution exceeds 600 mOsm (1 (LOE 2+)), peripheral veins are only used for short-term venous access and for providing partial nutritional supplementation. Initiation of full PN requires the placement of a CVC. Central venous access is obtained by advancing a catheter into the superior or inferior vena cava or outside of the right atrium. A percutaneously

placed CVC can be inserted directly through one of the deep veins e.g. subclavian, internal jugular, or femoral. Another option is a peripherally inserted central catheter (PICC), which uses a subcutaneous vein as the entry site to reach the central vein (2,3, LOE 3). For long-term continuous or frequent use, tunnelled catheters, such as Broviac or Hickman CVC's, are usually placed ((4) (LOE 2+), (5) (LOE 2+)). The extra vascular portion of these devices is tunnelled subcutaneously. A Dacron cuff is implanted subcutaneously, allowing for better fixation and, because of the distance between the insertion site and the entry into the vein, inhibits migration of micro organisms ((6) (LOE 1+); (7) (LOE 2+)). Totally implantable devices i.e. subcutaneous ports, are ideal for long-term but intermittent vascular access. Each port access requires needle sticking and, therefore, their value for PN is limited ((8) (LOE 2+)).

Recommendation

- Peripherally inserted central catheters (PICC's) and tunnelled central venous catheters (CVCs) should be used preferentially to provide central venous access in neonates and children receiving prolonged PN. **GOR C**

Catheter Material

Catheters made of stiffer material (polyvinylchloride, polypropylene, polyethylene) are easier to insert, but have been associated with more infectious and mechanical complications ((9) (LOE 2+)). Softer catheters (silicone and polyurethane) are less thrombogenic and less traumatic, and are, therefore, preferable for long-term use ((10) (LOE 2+); (11) (LOE 3)).

In adults, catheters coated with chlorhexidine/silver sulfadiazine and minocycline/rifampin, on both the external and internal surfaces, reduce the rate of catheter-related bloodstream infections ((12) (LOE 1+), (13) (LOE 1+)). In adults, in settings associated with high risk for infections (e.g. ICU patients), the use of these expensive devices might be cost-effective, and may justify the possible emergence of resistant bacterial strains ((14) (LOE 1+)).

Recommendation

- Silicone and polyurethane coated with hydromers are preferable materials for catheters used for long-term PN. **GOR C**

Insertion Sites

When a CVC is inserted into a deep vein, the choice of insertion site depends on the expected risk for thrombophlebitis, for mechanical complications and/or for catheter infection, which may all be specific for each insertion site.

The subclavian site is widely accepted as the preferred site of insertion, as it causes less patient discomfort, and in adult patients, carries the lowest risk of infection risk ((15) (LOE 2+), (16) (LOE 1-)).

In children, the subclavian site is also the most common site for insertion of tunnelled CVC's, although it has not been proven to carry less infection risk ((17) (LOE 1+); (18) (LOE 3)); (5) (LOE 2+)). Cannulation of the subclavian vein might be associated with dangerous complications such as pneumothorax and haemothorax. However, with adequate experience of the physician performing the procedure and sufficient sedation or general anaesthesia, the risk of mechanical complications in children at subclavian sites does not exceed the rate of complications at other insertion sites ((19) (LOE 3); (20) (LOE 3)). In contrast to adults, femoral catheters in children have not been shown to have a higher incidence of mechanical and infectious complications compared to jugular and subclavian sites ((21) (LOE 2+); (22) (LOE 3); (17) (LOE 1+); (23) (LOE 3); (24) (LOE 3)). However, femoral access is uncomfortable for the child while the consequences of potential inferior vena cava thrombosis may be severe. The insertion of a CVC is customarily followed by chest radiography for verification of the catheter's course and the position of its tip. In addition, ECG-monitoring may be helpful.

Statements and Recommendations

- In infants and children, in contrast to adults, femoral catheters do not show a higher incidence of mechanical and infectious complications in comparison with jugular and subclavian sites. **LOE 2**
- In children the risk of mechanical complications of subclavian venous access does not exceed the rate of complications with other insertion sites under appropriate conditions of insertion. **GOR C**

Positioning of the Catheter Tip

Cardiac tamponade is a rare but life threatening complication of CVC's ((25) (LOE 3), (26) (LOE 3)). There may be an increased risk of pericardial tamponade when the tip is placed within the heart outline as seen on chest x-ray ((27) (LOE 3), (28) (LOE 4)). It is, therefore, advisable that the CVC tip lies outside the pericardial sac and should be repositioned whenever possible ((27) (LOE 3); (29) (LOE 3)). The preferable position for the

catheter tip on the chest x-ray is at least 0.5 cm outside the cardiac outline for the small infant, and 1.0 cm in larger infants ((28) (LOE 4)). For older children and adults, positioning above the carina, which can be used as an anatomic landmark, suggests that the catheter tip of the CVC placed in the superior vena cava is likely to be outside the pericardial sack ((30) (LOE 4)). The risk of perforation depends on the angle of the catheter and the vessel wall; therefore, the catheter should be parallel with the long axis of the vein ((31) (LOE 4)).

Statement and Recommendations

- The CVC tip should lie outside the pericardial sac to avoid the risk of pericardial tamponade. **GOR D**
- In small infants the catheter tip of a jugular or subclavian CVC should lie at least 0.5 cm outside the cardiac outline on a chest x-ray, while in older/larger infants that distance should be at least 1.0 cm. The catheter tip of a femoral catheter should lie above the renal veins. **GOR D**
- In older children, as in adults, positioning above the carina suggests that the catheter tip lying in the superior vena cava is likely to be outside the pericardial sack. **LOE 4**
- The risk of perforation increases with the acute angle of the catheter and the vessel wall. Therefore, the catheter should be parallel with the long axis of the vein. **GOR D**

Ultrasonic Guidance

The ultrasound-guided technique can significantly increase the precision and safety of CVC placement in children and newborns when the internal jugular vein is cannulated ((32) (LOE 3); (33) (LOE 3)).

Statement

- Ultrasound guidance may help reducing complications during internal jugular venous catheterization in children and in newborns. **LOE 3**

Methods of Insertion

Methods of insertion of CVCs, including tunnelled CVC's, are percutaneous placement and the surgical cut-down technique. The chance of permanent damage to the vein is increased when the cut-down method is used ((34) (LOE 2+)). The percutaneous insertion method is as effective as the surgical cut-down ((34) (LOE 2+), (35) (LOE 2+)).

Also, the diameter of the inserted catheter should be as small as possible to minimize the risk of scarring,

stricture, occlusion and distortion of the cannulated vein ((36) (LOE 3)).

In adults, administration of antibiotics before CVC insertion or the CVC flush with a combination of an antibiotic and heparin has been justified ((37) (LOE 1++)). In children, the use of vancomycin concurrent with catheter insertion was associated with decreased incidence of CVC blood stream infections ((38) (LOE 2+), (39) (LOE 2+)).

Statement and Recommendation

- Percutaneous, radiologically controlled, insertion method is equally effective as surgical cut-down, and carries less risk of damaging the vein. **LOE 2+**
- CVC placement should be done under strict aseptic environment, and preferably under general anesthesia and by an experienced team. **GOR D**

Umbilical Catheters

In neonates, umbilical vessels may be directly accessed in the first few days of life and, therefore, this route of central venous approach can regularly be used for PN. However, the risk of expected thrombotic complications limits the use of umbilical catheters to being a bridge procedure while awaiting placement of a long-term device ((40) (LOE 2+); (41) (LOE 2+); (42) (LOE 2+); (43) (LOE 2+)). Umbilical artery catheters placed above the diaphragm are associated with a lower incidence of vascular complications ((44) (LOE 1+)).

Statements

- In neonates, umbilical vessels can be used for PN.
- The risk of complications increases if umbilical artery catheters are being left in place for more than 5 days. **LOE 2++**
- The risk of complications increases if umbilical venous catheters are being left in place for more than 14 days. **LOE 1+**
- Umbilical artery catheters placed above the diaphragm are associated with a lower incidence of vascular complications. **LOE 1+**

Replacement Schedule

Routine replacement of CVC's and PICC's does not prevent catheter-related bloodstream infections ((45) (LOE 2+); (46) (LOE 1+); (47) (LOE 1+)). Functioning CVC's without evident complications should, therefore, be left in place as long as needed. A malfunctioning CVC can be replaced using a guide-wire insertion

technique ((47) (LOE 1+)). This technique lowers the risk of mechanical complications associated with CVC replacement and may make chest radiography unnecessary in adult patients ((48) (LOE 2+)). Replacement over the guide-wire should, however, not be performed in the presence of bacteraemia or in patients suspected to have catheter related infection ((47) (LOE 1+)).

Recommendations

- CVC's and PICC's should not be replaced routinely. **GOR B**
- Malfunctioning non-tunelled CVCs can be replaced by using a guide-wire exchange technique, if there is no evidence of bacteraemia or catheter related infection. **GOR B**

Alternative Sites for CVC Placement

CVC complications following multiple catheterisations can lead to thrombosis and depletion of commonly used venous access sites. Alternative approaches in these children should be regarded as rescue accesses and include the transhepatic, translumbar, intercostal ((49) (LOE 3); (50) (LOE 3) (51) (LOE 3)), and the arteriovenous fistula (52). Preferences among the alternative sites depend on the experience of the physician performing the procedure and the condition of each individual patient.

Lines Designated Only to PN

In order to prevent catheter related infections, several recommendations have been suggested, including dedicating the CVC to PN only, i.e. not using it for blood sampling or for delivering other fluids or drugs ((53) (LOE 2++)). However, many of the patients who require PN are critically ill and have poor venous access, so the use of multiple lumen catheters allows additional access ports for the provision of compatible medications. Double and triple lumen catheters seem to be associated with an increased risk of bacteraemia compared to single lumen devices ((54) (LOE 2+); (55) (LOE 2++); (56) (LOE 2++)). They also seem to be more prone to the development of catheter-related sepsis, possibly because of more frequent catheter manipulations ((53) (LOE 2++); (57) (LOE 2+); (58) (LOE 1+)). The rate of catheter related sepsis has been reported to be as high as 10–20% compared to 0–5% associated with single lumen catheters ((53) (LOE 2++); (59) (LOE 1+); (58) (LOE 1+)).

In contrast, some adult studies showed that the use of multi lumen catheters for PN is safe and that they did not result in an increased incidence of catheter related sepsis ((60) (LOE 2+); (61) (LOE 2+); (62) (LOE 2++); (63) (LOE 1+); (64) (LOE 2++); (65) (LOE 1+)). It is

important to emphasize that in most of these studies either one port of the multiple lumen catheter was reserved only for PN, or the catheter was limited to administration of compatible medications and solutions while administration of blood products, withdrawal of blood and measurement of central venous pressure were prohibited. The authors concluded that PN can safely be given through multiple lumen catheters provided that these measures are strictly followed ((63) (LOE 1+), (64) (LOE 2++), (65) (LOE 1+)).

Statements and Recommendations

- Where possible a central venous line should be dedicated for the administration of PN. **GOR B**
- If a CVC is used to administer PN, use a catheter with the minimal number of ports or lumens essential for the management of the patient. **GOR B**
- If a multi lumen catheter is used to administer PN, designate one port exclusively for PN. Blood administration and central intravenous pressure monitoring from the designated line should be avoided. **GOR B** (from adult studies)
- If single lumen catheters are used, the risk of complications increases with blood sampling from the catheter. **GOR B** (from adult studies). However, to improve the quality of life of patients on long-term or home PN, blood sampling could be done from single lumen catheters, provided that the procedure is aseptic. **LOE 4**

Catheter Heparinisation

In children, central venous lines are the most frequent cause of venous thromboembolism and are responsible for over 80% of venous thromboembolism in newborns and 40% in other children ((66) (LOE 2++); (67) (LOE 2+)). Furthermore, CVC related thrombosis is, alongside sepsis, the most common clinically significant complication of PN ((68) (LOE 2+), (69) (LOE 2+)). Factors that have been associated with initiation and propagation of thrombosis include endothelial damage during catheter placement, blood vessel occlusion, low flow states, blood stasis, turbulent flow, blood hyperviscosity or hypercoagulability, patients' and infusates' characteristics and catheter composition ((70) (LOE 2++), (71) (LOE 1+)).

In an attempt to prolong the duration of catheter patency and to prevent venous thromboembolism as well as its potentially fatal complications, the use of heparin has been suggested ((72) (LOE 2+), (73) (LOE 2+)). Heparin is a glycosaminoglycan with anticoagulant effects mediated largely through its interaction with antithrombin III that markedly accelerates its ability to inactivate coagulation enzymes (thrombin, factor Xa and factor IXa) ((74) (LOE 2++)).

In providing PN, heparin could have the following potential benefits:

1. *anticoagulant action* – besides reducing fibronectin deposition, heparin makes the line hydrophobic, giving it a negative charge, both of which may influence the catheter thrombogenicity ((70) (LOE 2++); (75) (LOE 1+); (76) (LOE 1++));
2. *prevention of infection* – a thrombus might serve as a nidus for microbial colonization of intravascular catheters ((77) (LOE 1+); (78) (LOE 2++)). Heparin bonded catheters were reported to diminish bacterial adherence ((79) (LOE 2++)), as well as to lower the incidence of positive blood cultures, presumably related to the lower incidence of thrombosis ((70) (LOE 2++)) or to a reduced number of microorganisms attached to the surface of the catheter ((75) (LOE 1+));
3. *activation of lipoprotein lipase* - given in infusion, heparin also activates lipoprotein lipase and increases lipolysis and reesterification of infused triglycerides, but has no effect on lipid oxidation and net energy gain ((80) (LOE 1+); (81) (LOE 1+); (82) (LOE 2++); (83) (LOE 2++)).

There are certain possible complications related to the use of heparin in PN, notably bleeding, heparin induced thrombocytopenia, allergic reactions, osteoporosis, which all may result in serious long-term sequelae ((84) (LOE 2+); (85) (LOE 1++); (74) (LOE 2++); (86) (LOE 3)). In addition, neonates are unique in their sensitivity and resistance to heparin and in their higher propensity to develop intracranial haemorrhage ((87) (LOE 2-); (88) (LOE 2+)). Both low molecular weight heparin and heparin used as a catheter coating agent are associated with these complications, although the risk associated with low molecular weight heparin is reduced compared to unfractionated heparin ((85) (1++), (89) (2++), (90) (3)).

Another risk of adding heparin to PN solutions is the possibility of inducing incompatibility. Calcium and heparin can destabilize lipid emulsions leading to flocculation and separation of the lipid from the aqueous phase (91). However, this is unlikely if low heparin concentrations are used (0.5 to 1 U/ml) ((92) (LOE 2+)). Together with minimizing their contact time (having the delivery tube between the point of mixing lipid and amino acid solutions as short as possible), co-administration of vitamin preparations will further decrease this effect ((92) (LOE 2+)).

The current attitude towards prescribing heparin, therefore, differs with regard to whether to use it at all or not, and if yes, in what way (as a flush or in PN infusion), how often and how much. In practice, wide variations are observed in volumes of provided heparin ranging from 5 to 10 ml ((93) (LOE 2+), (94) (LOE 1+), (95) (LOE 1-)), concentration of heparin ranging from 10 U/ml to 200 U/ml ((93) (LOE 2+), (94) (LOE 1+), (69) (LOE 2+)) as well as in the frequency of

heparinisation that ranges from daily infusions ((96) (LOE 2++)) to flushes once or twice daily ((94) (LOE 1+); (97) (LOE 2+)) to once a week ((98) (LOE 2-)) or even once in three weeks ((99) (2+)). Boluses in children frequently contain 200 to 300 U of heparin, and for infants weighing less than 10 kg, a dose of 10 U/kg is frequently used ((89) (2+)). In a meta-analysis evaluating the benefit of heparin prophylaxis (3 U/ml in PN solution; 5000 U every 6 to 12 hours flush or 2500 U of low molecular weight heparin subcutaneously) in patients with CVC's, the risk of central venous thrombosis was significantly reduced. Although bacterial colonization was also decreased, no substantial difference in the rate of catheter related infection was observed ((100) (LOE 1+)). Of the 11 studies included in this meta-analysis only one was performed in the paediatric population. This randomised cross-over study showed that there was no significant difference in the incidence of blocked catheters or other complications between the group of paediatric patients whose CVC's were flushed twice daily with a heparin solution and the group with isotonic saline flushes applied once a week ((94) (LOE 1+)).

Another randomized double blind trial on paediatric patients demonstrated that the use of normal saline compared to heparinised infusion (saline + 1U of heparin/ml) did not significantly adversely affect patency of CVC's ((101) (LOE 1+)). The proportion of non patent catheters was smaller in the heparinised group but the difference was not statistically significant. However, both studies had a small sample size and thus not enough statistical power to draw definitive conclusions.

Shah et al performed a systematic review on the prophylactic use of heparin for prevention of complications related to peripherally placed percutaneous central venous catheters in neonates but not even one well designed randomized controlled trial was found. Therefore, the routine use of heparin for this purpose could not be recommended ((102) (LOE 1+)).

Later, Kamala et al performed a randomized, double-blind controlled study of heparin infusion (1 U/ml) for prevention of blockage of peripherally inserted central catheter in neonates and found no significant difference in the incidence of blocked catheters, catheter sepsis, hypertriglyceridaemia, hyperbilirubinaemia, coagulopathy or intraventricular haemorrhage between treated and untreated group ((103) (LOE 1-)). However, the study sample was again too small and with a high risk of bias.

Statements and Recommendation

- There is no proven benefit of heparin for the prevention of thrombotic occlusion of CVC's under regular use in children. Therefore its routine use is not recommended. **LOE 1-**

- With respect to CVC's not in regular use, in adults, flushing with 5 to 10 U/ml of heparinised saline once to twice weekly was useful in maintaining CVCs patency and is recommended. **GOR D**
- Routine use of heparin has not been shown to be useful in prevention of complications related to peripherally placed percutaneous CVCs in neonates. **LOE 1-**

Skin hygiene, Dressing Methods and Frequency of Dressing Changes

Skin Antisepsis and Hygiene

Extensive studies have been done to determine which antiseptic solution is the most effective way of removing micro organisms from the skin surface before catheter insertion and during catheter care. The best option appears to be 2% chlorhexidine, which was found to significantly reduce catheter related infections (CRI) ((104) (LOE 1+); (105) (LOE 2+)). In a comparison of 2% chlorhexidine to povidone-iodine and 70% alcohol, it was shown that the two latter solutions were associated with a fourfold higher incidence of CRI ((106) (LOE 1+)). However, when 0.5% chlorhexidine was applied and compared to 10% povidone-iodine no difference in prevention of catheter related bacteriemia could be demonstrated ((107) (LOE 1+)).

Recommendations

- Before insertion of an intravascular device and for post-insertion site care, a clean skin should be disinfected. Application of 2% chlorhexidine is preferred, rather than 10% povidone-iodine or 70% alcohol. **GOR A**
- Antiseptic solution should remain on the insertion site and air dry before catheter insertion or dressing application. **GOR D**
- Organic solvents (acetone, ether, etc.) should not be applied on the skin before insertion of a catheter or during dressing changes. **GOR D**

Dressing Methods and Frequency of Dressing Changes

Apart from providing protection from external contamination, the purpose of the dressing is to secure the CVC and to prevent dislodgement and trauma. Traditionally it was common to dress the CVC site with dry gauze and tape. This method gave way to transparent polyurethane film dressings, defined as dressing composed of a thin

polyurethane membrane coated with a layer of acrylic adhesive. Potential advantages of these dressings include improved security of the catheter, visibility of the wound site, provision of an effective barrier to micro organisms and, therefore, less frequent need for dressing changing. However, there is a concern that the polyurethane dressings may increase the skin surface humidity, resulting in increased colonization of the micro organisms at the catheter insertion site ((108) (LOE 1+); (109) (LOE 1+); (110) (LOE 1+)), thereby increasing the risk of catheter related infections ((108) (LOE 1+), (111) (LOE 2+)).

Numerous studies have investigated the differences between dressing regimens (incidence of CVC-related infection, catheter security, dressing condition and ease of application, tolerance to dressing materials) ((112) (LOE 4)). The first meta-analysis that compared the effect of two different dressing types concluded that the risk of catheter tip infection, but not sepsis, was significantly increased with transparent CVC dressings compared to gauze and tape ((113) (LOE 1-)). However, according to the recent Cochrane Systematic Review by Gillies, et al., several factors could have biased the results of the above mentioned meta-analysis (114). This review failed to demonstrate any difference in the incidence of infectious complications between any dressing types compared (gauze and tape vs Opsite IV300, Opsite vs Opsite IV300, Tegaderm vs Opsite IV300, Tegaderm vs Opsite). As most of the included studies were performed on a small patient sample, they probably did not have a sufficient power to detect any differences between the groups. The authors, therefore, concluded that at this stage the choice of dressing for CVC can be based on patient preference, while the answer on "What is the appropriate dressing to use for CVC" requires further research ((114) (LOE 1++)).

Most of the studies mentioned have been done in adult populations, as there are very few studies involving children. A trial looking at the prevention of CVC infections in neonates concluded that the use of alcohol for cutaneous antiseptics with a subsequent placement of a chlorhexidine-impregnated dressing (Biopatch) over the insertion site of CVC (which should be left on for up to 7 days between dressing changes), provides protection against catheter tip colonisation. The rates of catheter related blood stream infections and blood stream infections without a source were, however, similar among treatment groups. A substantial risk of contact dermatitis at the dressing site may limit its use in low birth weight infants in the first 2 weeks of life ((115) (LOE 1+)).

Taylor et al, conducted a study on paediatric population with the aim of determining whether "microbial growth increased significantly over time when occlusive dressings were used to cover CVC insertion sites". They concluded that occlusive dressings, changed every 3 to 4 days using an aseptic technique, are safe and efficient and provide a barrier that prevents CVC exit site contamination with children's body fluids, food, and surgical wound drainage, and helps to anchor and stabilise the tubing ((116)

(LOE 2-)). Although tunnelled central venous catheters with well-healed exit sites do not require any dressing to prevent dislodgement, it is useful to have them covered.

Concerning catheter submerging, according to Robbins et al, swimming does not increase the risk of catheter-related infections in children with tunnelled catheters ((117) (LOE 2-)).

The use of topical antibiotic ointments to clean the insertion sites at dressing changes is not recommended, as such ointments are associated with an increased frequency of fungal infections ((118) (LOE 1-)), antibiotic resistance ((119) (LOE 3)), and might adversely affect the integrity of polyurethane catheters ((120) (LOE 3), (120) (LOE 3)).

Recommendations

- Both, sterile gauze + tape and various transparent polyurethane film dressings can be used for the catheter site. **GOR A**
- If the catheter site is bleeding or oozing, a gauze dressing is preferable to a transparent, semi-permeable dressing. **LOE 4**
- The catheter-site dressing should be replaced when it becomes damp, loosened, or when inspection of the site is necessary. **GOR D**
- On short term CVC sites dressings should be replaced every 2 days for gauze dressings and at least every 7 days for transparent dressings, except in those paediatric patients in which the risk for dislodging the catheter outweighs the benefit of changing the dressing. **GOR B**
- Topical antimicrobial ointments should not be used routinely at the insertion site as they may promote fungal infection, antimicrobial resistance and damage the surface of the catheters. **GOR D**
- With tunneled catheters swimming is possible if the catheter is secured with water resistant dressing. **LOE 4**

REFERENCES

1. Gazitua R, Wilson K, Bistran BR, et al. Factors determining peripheral vein tolerance to amino acid infusions. *Arch Surg* 1979; 114:897-900.
2. Puntis JW. Percutaneous insertion of central venous feeding catheters. *Arch Dis Child* 1986;61:1138-40.
3. Thiagarajan RR, Ramamoorthy C, Gettmann T, et al. Survey of the use of peripherally inserted central venous catheters in children. *Pediatrics* 1997;99:E4.
4. Ladefoged K, Efsen F, Krogh Christoffersen J, et al. Long-term parenteral nutrition. II. Catheter-related complications. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:913-9.
5. Murai DT. Are femoral Broviac catheters effective and safe? A prospective comparison of femoral and jugular venous broviac catheters in newborn infants. *Chest* 2002;121:1527-30.

6. Timsit JF, Bruneel F, Cheval C, et al. Use of tunneled femoral catheters to prevent catheter-related infection. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:729–35.
7. Nahum E, Levy I, Katz J, et al. Efficacy of subcutaneous tunneling for prevention of bacterial colonization of femoral central venous catheters in critically ill children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:1000–4.
8. Flynn PM, Willis B, Gaur AH, et al. Catheter design influences recurrence of catheter-related bloodstream infection in children with cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3520–5.
9. Sheth NK, Franson TR, Rose HD, et al. Colonization of bacteria on polyvinyl chloride and Teflon intravascular catheters in hospitalized patients. *J Clin Microbiol* 1983;18:1061–3.
10. Sank A, Chalabian-Baliozian J, Ertl D, et al. Cellular responses to silicone and polyurethane prosthetic surfaces. *J Surg Res* 1993;54:12–20.
11. Polderman KH, Girbes AJ. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Med* 2002;28:1–17.
12. Maki DG, Stolz SM, Wheeler S, et al. Prevention of central venous catheter-related bloodstream infection by use of an antiseptic-impregnated catheter. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127:257–66.
13. Raad I, Darouiche R, Dupuis J, et al. Central venous catheters coated with minocycline and rifampin for the prevention of catheter-related colonization and bloodstream infections. A randomized, double-blind trial. The Texas Medical Center Catheter Study Group. *Ann Intern Med* 1997;127:267–74.
14. Veenstra DL, Saint S, Sullivan SD. Cost-effectiveness of antiseptic-impregnated central venous catheters for the prevention of catheter-related bloodstream infection. *JAMA* 1999;282:554–60.
15. Goetz AM, Wagener MM, Miller JM, et al. Risk of infection due to central venous catheters: effect of site of placement and catheter type. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998;19:842–5.
16. Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:700–7.
17. Venkataraman ST, Thompson AE, Orr RA. Femoral vascular catheterization in critically ill infants and children. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:311–9.
18. Sovinz P, Urban C, Lackner H, et al. Tunneled femoral central venous catheters in children with cancer. *Pediatrics* 2001;107:E104.
19. Johnson EM, Saltzman DA, Suh G, et al. Complications and risks of central venous catheter placement in children. *Surgery* 1998;124:911–6.
20. Citak A, Karabocuoğlu M, Ucsel R, et al. Central venous catheters in pediatric patients-subclavian venous approach as the first choice. *Pediatr Int* 2002;44:83–6.
21. Stenzel JP, Green TP, Fuhrman BP, et al. Percutaneous femoral venous catheterizations: a prospective study of complications. *J Pediatr* 1989;114:411–5.
22. Goldstein AM, Weber JM, Sheridan RL. Femoral venous access is safe in burned children: an analysis of 224 catheters. *J Pediatr* 1997;130:442–6.
23. Chen KB. Clinical experience of percutaneous femoral venous catheterization in critically ill preterm infants less than 1,000 grams. *Anesthesiology* 2001;95:637–9.
24. Wardle SP, Kelsall AW, Yoxall CW, et al. Percutaneous femoral arterial and venous catheterisation during neonatal intensive care. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F119–22.
25. van Engelenburg KC, Festen C. Cardiac tamponade: a rare but life-threatening complication of central venous catheters in children. *J Pediatr Surg* 1998;33:1822–4.
26. Nowlen TT, Rosenthal GL, Johnson GL, et al. Pericardial effusion and tamponade in infants with central catheters. *Pediatrics* 2002;100:137–42.
27. Collier PE, Blocker SH, Graff DM, et al. Cardiac tamponade from central venous catheters. *Am J Surg* 1998;176:212–4.
28. Darling JC, Newell SJ, Dear PR. Placement of neonatal central venous catheter tips in the right atrium: a practice to be avoided. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;85:F146.
29. Menon G. Neonatal long lines. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F260–2.
30. Schuster M, Nave H, Piepenbrock S, et al. The carina as a landmark in central venous catheter placement. *Br J Anaesth* 2000;85:192–4.
31. Fletcher SJ, Bodenham AR. Safe placement of central venous catheters: where should the tip of the catheter lie? *Br J Anaesth* 2000;85:188–91.
32. Amram S, Zerfattourkine MH, Bourgeois JM, et al. Ultrasound-guided percutaneous central venous catheterization in preterm infants. *Ann Pediatr* 1995;42:55–9.
33. Asheim P, Mostad U, Aadahl P. Ultrasound-guided central venous cannulation in infants and children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:390–2.
34. Davis SJ, Thompson JS, Edney JA. Insertion of Hickman's catheters in total parenteral nutrition: a prospective study of 200 consecutive patients. *Am Surg* 1984;50:673–6.
35. Noshier JL, Shami MM, Siegel RL, et al. Tunneled central venous access catheter placement in the pediatric population: comparison of radiologic and surgical results. *Radiology* 1994;192:265–8.
36. Alderson PJ, Burrows FA, Stemp LI, et al. Use of ultrasound to evaluate internal jugular vein anatomy and to facilitate central venous cannulation in paediatric patients. *Br J Anaesth* 1993;70:145–8.
37. van de Wetering MD, van Woensel JB. Prophylactic antibiotics for preventing early central venous catheter Gram positive infections in oncology patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003295.
38. Fallat ME, Gallinaro RN, Stover BH, et al. Central venous catheter bloodstream infections in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr Surg* 1998;33:1383–7.
39. Shaul DB, Scheer B, Rokhsar S, et al. Risk factors for early infection of central venous catheters in pediatric patients. *J Am Coll Surg* 1998;186:654–8.
40. Fletcher MA, Brown DR, Landers S, et al. Umbilical arterial catheter use: report of an audit conducted by the Study Group for Complications of Perinatal Care. *Am J Perinatol* 1994;11:94–9.
41. Seguin J, Fletcher MA, Landers S, et al. Umbilical venous catheterizations: audit by the Study Group for Complications of Perinatal Care. *Am J Perinatol* 1994;11:67–70.
42. Loisel DB, Smith MM, MacDonald MG, et al. Intravenous access in newborn infants: impact of extended umbilical venous catheter use on requirement for peripheral venous lines. *J Perinatol* 1996;16:461–6.
43. Boo NY, Wong NC, Zulkifli SS, et al. Risk factors associated with umbilical vascular catheter-associated thrombosis in newborn infants. *J Paediatr Child Health* 1999;35:460–5.
44. Barrington KJ. Umbilical artery catheters in the newborn: effects of position of the catheter tip. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2:CD000505.
45. Eyer S, Brummitt C, Crossley K, et al. Catheter-related sepsis: prospective, randomized study of three methods of long-term catheter maintenance. *Crit Care Med* 1990;18:1073–9.
46. Cobb DK, High KP, Sawyer RG, et al. A controlled trial of scheduled replacement of central venous and pulmonary-artery catheters. *N Engl J Med* 1992;327:1062–8.
47. Cook D, Randolph A, Kernerman P, et al. Central venous catheter replacement strategies: systematic review of the literature. *Crit Care Med* 1997;25:1417–24.
48. Palesty JA, Amshel CE, Dudrick SJ. Routine chest radiographs following central venous recatheterization over a wire are not justified. *Am J Surg* 1998;176:618–21.
49. Azizkhan RG, Taylor LA, Jaques PF, et al. Percutaneous trans-lumbar and transhepatic inferior vena cava catheters for prolonged vascular access in children. *J Pediatr Surg* 1992;27:165–9.
50. Cheatham JP, McCowan TC, Fletcher SE. Percutaneous trans-lumbar catheterization and central venous line insertion: an

- alternative approach in children with congenital heart disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 1999;46:187–92.
51. de Csepel J, Stanley P, Padua EM, et al. Maintaining long-term central venous access by repetitive hepatic vein cannulation. *J Pediatr Surg* 1994;29:56–7.
 52. Goldstein SL, Baronette S, Gambrell TV, et al. nPCR assessment and IDPN treatment of malnutrition in pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2002;17:531–4.
 53. Pemberton LB, Lyman B, Lander V, et al. Sepsis from triple- vs single-lumen catheters during total parenteral nutrition in surgical or critically ill patients. *Arch Surg* 1986;121:591–4.
 54. Apelgren KN. Triple lumen catheters. Technological advance or setback? *Am Surg* 1987;53:113–6.
 55. Yeung C, May J, Hughes R. Infection rate for single lumen v triple lumen subclavian catheters. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9:154–8.
 56. Lagro SW, Verdonck LF, Borel Rinkes IH, et al. No effect of nadroparin prophylaxis in the prevention of central venous catheter (CVC)-associated thrombosis in bone marrow transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2000;26: 1103–6.
 57. Hilton E, Haslett TM, Borenstein MT, et al. Central catheter infections: single- versus triple-lumen catheters. Influence of guide wires on infection rates when used for replacement of catheters. *Am J Med* 1988;84:667–72.
 58. Clark-Christoff N, Watters VA, Sparks W, et al. Use of triple-lumen subclavian catheters for administration of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:403–7.
 59. McCarthy MC, Shives JK, Robison RJ, et al. Prospective evaluation of single and triple lumen catheters in total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:259–62.
 60. Kaufman JL, Rodriguez JL, McFadden JA, et al. Clinical experience with the multiple lumen central venous catheter. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:487–9.
 61. Lee RB, Buckner M, Sharp KW. Do multi-lumen catheters increase central venous catheter sepsis compared to single-lumen catheters? *J Trauma* 1988;28:1472–5.
 62. Gil RT, Kruse JA, Thill-Baharozian MC, et al. Triple- vs single-lumen central venous catheters. A prospective study in a critically ill population. *Arch Intern Med* 1989;149:1139–43.
 63. Johnson BH, Rypins EB. Single-lumen vs double-lumen catheters for total parenteral nutrition. A randomized, prospective trial. *Arch Surg* 1990;125:990–2.
 64. Savage AP, Picard M, Hopkins CC, et al. Complications and survival of multilumen central venous catheters used for total parenteral nutrition. *Br J Surg* 1993;80:1287–90.
 65. Ma TY, Yoshinaka R, Banaag A, et al. Total parenteral nutrition via multilumen catheters does not increase the risk of catheter-related sepsis: a randomized, prospective study. *Clin Infect Dis* 1998;27:500–3.
 66. Andrew M, David M, Adams M, et al. Venous thromboembolic complications (VTE) in children: first analyses of the Canadian Registry of VTE. *Blood* 1994;83:1251–7.
 67. Schmidt B, Andrew M. Neonatal thrombosis: report of a prospective Canadian and international registry. *Pediatrics* 1995;96: 939–43.
 68. Moukartzel AA, Haddad I, Ament ME, et al. 230 patient years of experience with home long-term parenteral nutrition in childhood: natural history and life of central venous catheters. *J Pediatr Surg* 1994;29:1323–7.
 69. Andrew M, Marzinotto V, Pencharz P, et al. A cross-sectional study of catheter-related thrombosis in children receiving total parenteral nutrition at home. *J Pediatr* 1995;126:358–63.
 70. Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, et al. Catheter-related thrombosis in critically ill children: comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995;126:50–4.
 71. Pottecher T, Forrler M, Picardat P, et al. Thrombogenicity of central venous catheters: prospective study of polyethylene, silicone and polyurethane catheters with phlebography or post-mortem examination. *Eur J Anaesthesiol* 1984;1:361–5.
 72. Dollery CM, Sullivan ID, Bauraind O, et al. Thrombosis and embolism in long-term central venous access for parenteral nutrition. *Lancet* 1994;344:1043–5.
 73. Pollard AJ, Sreeram N, Wright JG, et al. ECG and echocardiographic diagnosis of pulmonary thromboembolism associated with central venous lines. *Arch Dis Child* 1995;73:147–50.
 74. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114:489S–510.
 75. Appelgren P, Ransjo U, Bindslev L, et al. Surface heparinization of central venous catheters reduces microbial colonization in vitro and in vivo: results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 1996;24:1482–9.
 76. Pierce CM, Wade A, Mok Q. Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000;26:967–72.
 77. Raad II, Luna M, Khalil SA, et al. The relationship between the thrombotic and infectious complications of central venous catheters. *JAMA* 1994;271:1014–6.
 78. Timsit JF, Farkas JC, Boyer JM, et al. Central vein catheter-related thrombosis in intensive care patients: incidence, risks factors, and relationship with catheter-related sepsis. *Chest* 1998;114:207–13.
 79. Goldmann DA, Pier GB. Pathogenesis of infections related to intravascular catheterization. *Clin Microbiol Rev* 1993;6:176–92.
 80. Spear ML, Stahl GE, Hamosh M, et al. Effect of heparin dose and infusion rate on lipid clearance and bilirubin binding in premature infants receiving intravenous fat emulsions. *J Pediatr* 1988;112:94–8.
 81. Roth B, Ekelund M, Fan BG, et al. Effects of heparin and low molecular weight heparin on lipid transport during parenteral feeding in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:102–11.
 82. Chen X, Ruiz J, Boden G. Release, oxidation, and reesterification of fatty acids from infused triglycerides: effect of heparin. *Metabolism* 1995;44:1590–5.
 83. Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:587–60.
 84. Spadone D, Clark F, James E, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in the newborn. *J Vasc Surg* 1992;15:306–11.
 85. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995;332:1330–5.
 86. Ranze O, Rakow A, Ranze P, et al. Low-dose danaparol sodium catheter flushes in an intensive care infant suffering from heparin-induced thrombocytopenia. *Pediatr Crit Care Med* 2001;2:175–7.
 87. Lesko SM, Mitchell AA, Epstein MF, et al. Heparin use as a risk factor for intraventricular hemorrhage in low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1986;314:1156–60.
 88. Vieira A, Berry L, Ofosu F, et al. Heparin sensitivity and resistance in the neonate: an explanation. *Thromb Res* 1991;63:85–98.
 89. Michelson AD, Bovill E, Monagle P, et al. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1998;114:748S–69S.
 90. Nasuno A, Matsubara T, Hori T, et al. Acute pulmonary thromboembolism induced by prophylactic heparin use and a heparin-coated catheter: a case of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis syndrome. *Circ J* 2003;67:96–8.
 91. Johnson OL, Washington C, Davis SS, et al. The destabilization of parenteral feeding emulsions by heparin. *Int J Pharm* 1989;53: 237–40.
 92. Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC. Pharmacologic levels of heparin do not destabilize neonatal parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:311–4.
 93. Brown-Smith JK, Stoner MH, Barley ZA. Tunnelled catheter thrombosis: Factors related to incidence. *Oncol Nurs Forum* 1990; 17:543–9.

94. Smith S, Dawson S, Hennessey R, et al. Maintenance of the patency of indwelling central venous catheters: is heparin necessary? *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:141-3.
95. Buswell L, Beyea SC. Flushing protocols for tunneled central venous catheters: an integrative review of the literature. *Online J Knowl Synth Nurs* 1998;5:U1-9.
96. Hentschel R, Wiescholek U, von Lengerke J, et al. Coagulation-associated complications of indwelling arterial and central venous catheters during heparin prophylaxis - a prospective study. *Eur J Pediatr* 1999;158:S126-9.
97. Rizzari C, Palamone G, Corbetta A, et al. Central venous catheter-related infections in pediatric hematology-oncology patients: role of home and hospital management. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:115-23.
98. Kelly C, Dumenko L, McGregor SE, et al. A change in flushing protocols of central venous catheters. *Oncol Nurs Forum* 1992;19:599-605.
99. Delva R, Gamelin E, Lortholary A, et al. Suppression of heparinization of central venous catheters between cycles of chemotherapy: Results of a phase I study. *Support Care Cancer* 1998;6:384-8.
100. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, et al. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998;113:165-71.
101. de Neef M, Heijboer H, van Woensel JB, et al. The efficacy of heparinization in prolonging patency of arterial and central venous catheters in children: A randomized double-blind trial. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:553-60.
102. Shah P, Shah V. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;CD002772.
103. Kamala F, Boo NY, Cheah FC, et al. Randomized controlled trial of heparin for prevention of blockage of peripherally inserted central catheters in neonates. *Acta Paediatr* 2002;91:1350-6.
104. Mimos O, Pieroni L, Lawrence C, et al. Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1996;24:1818-23.
105. Elliott TS, Tebbs SE. Prevention of central venous catheter-related infection. *J Hosp Infect* 1998;40:193-201.
106. Maki DG, Ringer M, Alvarado CJ. Prospective randomised trial of povidone-iodine, alcohol, and chlorhexidine for prevention of infection associated with central venous and arterial catheters. *Lancet* 1991;338:339-43.
107. Humar A, Ostromecki A, Direnfeld J, et al. Prospective randomized trial of 10% povidone-iodine versus 0.5% tincture of chlorhexidine as cutaneous antiseptics for prevention of central venous catheter infection. *Clin Infect Dis* 2000;31:1001-7.
108. Conly JM, Grieves K, Peters B. A prospective randomized study comparing transparent and dry gauze dressings for central venous catheters. *J Infect Dis* 1989;159:310-9.
109. Wille JC, Blusse van Oud Albas A, Thewessen EA. A comparison of two transparent film-type dressings in central venous therapy. *J Hosp Infect* 1993;23:113-21.
110. Maki DG, Stolz SS, Wheeler S, et al. A prospective, randomized trial of gauze and two polyurethane dressings for site care of pulmonary artery catheters: implications for catheter management. *Crit Care Med* 1994;22:1729-37.
111. Richet H, Hubert B, Nitemberg G, et al. Prospective multicenter study of vascular-catheter-related complications and risk factors for positive central-catheter cultures in intensive care unit patients. *J Clin Microbiol* 1990;28:2520-5.
112. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Pediatrics* 2002;110:1-24.
113. Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, et al. Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. *JAMA* 1992;267:2072-6.
114. Gillies D, O'Riordan L, Carr D, et al. Gauze and tape and transparent polyurethane dressings for central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD003827.
115. Garland JS, Alex CP, Mueller CD, et al. A randomised trial comparing Povidone-Iodine to a Chlorhexidine Gluconate-impregnated dressing for prevention of central venous catheter infections in neonates. *Pediatrics* 2001;107:1431-6.
116. Taylor D, Myers ST, Monarch K, et al. Use of occlusive dressings on central venous catheter sites in hospitalized children. *J Pediatr Nurs* 1996;11:169-74.
117. Robbins J, Cromwell P, Korones DN. Swimming and central venous catheter-related infections in the child with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 1999;16:51-6.
118. Maki DG, Band JD. A comparative study of polyantibiotic and iodophor ointments in prevention of vascular catheter-related infection. *Am J Med* 1981;70:739-44.
119. Zakrzewska-Bode A, Muytjens HL, Liem KD, et al. Mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci, after topical prophylaxis for the reduction of colonization of central venous catheters. *J Hosp Infect* 1995;31:189-93.
120. Rao SP, Oreopoulos DG. Unusual complications of a polyurethane PD catheter. *Perit Dial Int* 1997;17:410-2.
121. Riu S, Ruiz CG, Martinez-Vea A, et al. Spontaneous rupture of polyurethane peritoneal catheter. A possible deleterious effect of mupirocin ointment. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:1870-1.

10. Organisational Aspects of Hospital PN

METHODS

Literature Search

Timeframe: publications from 1992–2003, in addition relevant publications from 1980–1992 and 2005 were considered.

Type of publications: randomised control trials, case control or cohort studies, case series, case reports, reviews (expert opinion).

Key Words: parenteral nutrition, computer assisted prescribing, nutritional care teams, nutrition support teams, monitoring, nutritional assessment, nutritional support, anthropometry, growth monitoring, intravenous therapy, infusion pumps, filters, nutrition team.

Language: English.

ORDERING AND MONITORING PARENTERAL NUTRITION IN HOSPITAL

Introduction

The process of providing parenteral nutrition (PN) is far from being evidence based (1,2). The ordering process, in particular, has not been investigated systematically, and much more attention has been focused on defining the requirements for various nutrients. The aim of the following summary is to provide a framework for the nutrition team member responsible for ordering PN.

The purpose of PN is to correct or prevent nutritional deficiencies when adequate enteral feeding is precluded by impairment or immaturity of gastrointestinal function. The PN order should be part of an overall nutritional care plan. Mandatory steps before the initiation of PN include a thorough nutritional assessment (medical and dietary history, physical examination, laboratory data, etc). Probable duration of PN administration should be estimated, and nutritional goals set. The process is dynamic, and the order should take into account changes in nutritional and clinical status.

PN Ordering

There is little evidence of efficacy from randomised control trials of PN improving outcome (3). Accepted goals for PN are prevention of weight loss, maintenance of normal growth, and promotion of catch-up growth. Essential pre-requisites to the ordering process include secure venous access, and the availability of medical, nursing, dietetic and pharmacy staff skilled in the management of PN and its complications. Clinical

pathways have been designed to facilitate the management of PN in children. These pathways include developing a nutrition support team, and structuring a comprehensive set of clinical, laboratory, and management parameters to ensure adequate PN administration (4,5). Bowman et al have demonstrated that monitoring compliance with such a nutrition support algorithm can improve quality of care.

Delivery of Parenteral Nutrition

PN may be given via a peripheral or central venous catheter (PVC/CVC) depending upon the availability of venous access and the osmolality of the solution (for further discussion on this topic see chapter on venous access). Weight gain is more commonly achieved with central versus peripheral infusion (6). In certain circumstances PN may be given in dialysis solutions (7) or via ECMO (8).

Individualised Versus Standard Parenteral Nutrition

Time pressures on the pharmacy, limitations of resources and cost considerations make the use of standard solutions an attractive option. These standard formula do not meet all the requirements of newborns, infants and children (9,10), although even in those units relying on individualised prescribing, there is some scope for their use in stable patients (11). A study comparing short term standard solution (fixed amino acid/glucose ratio) with a computer generated individualized prescription, taking enteral intake and additional fluids into account, did not find any differences in the weight gain of premature infants (12). In contrast, a randomized control study comparing individualised versus standard PN formulation in premature infants demonstrated higher intakes of amino acids, lipids and energy, with greater weight gain, in the group receiving individualised PN (13). However, the difference in caloric intake and weight gain might not be attributable to the administration of standard solutions per se, but to the more intensive monitoring assisted by pharmacists in the group receiving individualized PN. Uncritical use of standard formulations, particularly over longer periods of time, may be detrimental to growth and development (LOE 4).

Computer Assisted Prescribing

The ordering process is time consuming, necessitates knowledge and experience, and involves the risk of fatal

errors (14). Computer programs for ordering PN are widely used (14–19). One such program reduced the time needed to calculate a nutrition plan from a mean of 7.1 minutes to 2.4 minutes, with errors in calculation being corrected interactively and reduced from 56% to 22% (14). In another study, the time required to write and deliver PN orders was significantly lower using computer rather than manual methods (1.4 ± 0.2 vs 4.5 ± 0.5 minutes; $P = 0.0001$), and the use of computer ordering lead to significant improvements in the nutrient composition of the PN for energy, protein, calcium, and phosphate (20). In addition, alkaline phosphatase concentrations improved, and caloric and protein goals were achieved sooner, compared with the manual method of ordering (20). Available programs can provide rapid definition of the nutrition plan with reduced likelihood of providing excessive glucose and energy (21).

Initial Prescription

Fluid requirements, nitrogen and energy needs should be established and the total fluid volume available for PN solutions determined. Details of water and nutrient requirements at different ages are given elsewhere in this publication.

Monitoring

Suggested assessment before PN initiation is given in Table 1. Selection and frequency of biochemical monitoring parameters will reflect clinical and nutritional status in addition to duration of feeding. For example, patients with abnormal fluid losses or organ failure require more frequent monitoring, as do those who are under weight and at risk of re-feeding syndrome. Sudden, unexpected and serious biochemical abnormality in stable patients without severe malnutrition when receiving PN is uncommon (22). Nursing observations will include catheter inspection together with temperature and heart rate; periodically the nutrition team should

TABLE 10.1. Suggested assessment before ordering PN for infants and children* depending on clinical status (LOE 4)

- complete diet history
- anthropometry (weight, height/length, head circumference)
- full blood count (including platelets and differential white count)
- electrolytes
- urea/creatinine
- glucose
- calcium/phosphate
- albumin (or pre-albumin)
- liver function tests
- cholesterol/triglycerides
- urinary glucose and ketones

*These parameters are examined 2–3 per week initially, and the frequency is “tapered” based on the patients’ clinical status and long term goals. When PN extends beyond three months, trace elements, ferritin, folate, vitamin B₁₂, thyroid function, clotting, and fat soluble vitamins are often measured.

TABLE 10.2. Review of nutritional status undertaken during parenteral nutrition

Weight for height (% expected): $100 \times$ weight, divided by 50th centile weight for observed height when plotted on 50th centile.
Triceps skin folds thickness (27)
Mid arm circumference (28)
Arm fat area
Mid arm circumference: head circumference ratio (29)

review nutritional status and goals of nutritional intervention. Quality indicators of a PN service include regular audit of PN utilization/wastage, complications (particularly CVC sepsis), and communication with pharmacy (23).

Recommendations for Ordering and Monitoring Parenteral Nutrition in Hospital

- Nutritional support algorithms should be followed for the ordering and monitoring of parenteral nutrition. **GOR D**
- Compliance with the algorithm should be monitored to improve quality of care. **GOR D**
- Although individualized PN is preferred, with adequate monitoring and the scope for addition of deficient electrolytes and nutrients, standard PN solutions can be used for short periods of up to two weeks (LOE 4). This is potentially more useful in newborn infants when providing PN soon after birth, and when a range of standard regimens to suit different clinical conditions might be available. **GOR D**
- Computer assisted prescribing of PN should be encouraged, as this can save time and improve the quality of nutritional care. **GOR B**

NUTRITIONAL ASSESSMENT

Introduction

A multidisciplinary nutrition support team should monitor the process of parenteral nutrition. Nutritional status can be assessed using simple and non-invasive measurements of body dimensions (anthropometry). Appropriate equipment and trained staff ensure consistency. Early nutritional assessment identifies children at nutritional risk. Nutritional intervention minimizes wasting and restores body cell mass, optimises nutritional status, improves quality of life and prolongs survival. The aim of a nutritional assessment is to establish baseline subjective and objective nutritional parameters (24) by which to judge the effects of parenteral nutrition, and is divided into clinical examination, anthropometry, laboratory indices, and assessment of dietary intake. It should also identify specific nutritional deficits, determine nutritional risk factors for individual patients,

establish nutritional needs, and identify medical and psychosocial factors influencing the prescription and administration of parenteral nutrition (25,26).

Clinical Examination

Clinical examination provides an important overall impression of health. Severe nutritional deprivation is easily detectable in most instances. Through medical, dental history and physical examination, signs suggestive of nutrient deficiency or excess should be documented and supported with biochemical, anthropometric and dietary evaluation.

Anthropometry

Anthropometric data includes height, length, head circumference (under 3 years old), current weight, ideal weight and weight/height ratio.

Standardised nutritional assessments should be accurately recorded and form the basis for PN audit. Serial data show changes and rates of changes, giving a dynamic picture of progress. Regular measurements of height, weight and head circumference with comparison to normal values for chronological age using percentile charts remain the most useful assessment tools for nutritional interventions ((30) (LOE 4)). Accurate chronological ages are essential when using growth charts (31,32). Expression of measurements in terms of standard deviation scores allows changes in rates of growth with time to be detected more easily than from observation of percentile charts. Measurements of skin fold thickness and mid arm circumference, along with calculation of mid arm fat area and mid arm muscle area, reflect body fat and protein. Skin fold thickness provide an index of body energy stores and is used in conjunction with 'weight for height' to assess body composition (33).

Laboratory Assessment

Laboratory investigations provide an objective assessment of nutritional status and are useful in the detection of early physiological adaptation to malnutrition and the recognition of specific mineral and vitamin deficiencies (34). Laboratory data should be reviewed and documented. A number of biochemical measurements, usually of serum proteins, are used. None is ideal, as they have differing half lives and are all affected by other non-nutritional physiological and pathologic states.

Dietary Intake

Subjective assessment must include a dietary record that focuses on nutritional history. Recent changes in dietary intake, review of enteral feeds and parenteral nutrition, gastrointestinal symptoms, cultural and religious dietary prescriptions, as well as concurrent

medical and surgical problems that may affect nutritional assessment should be documented.

Recommendation

- Accurate measurements and clinical evaluation of patients receiving PN should be undertaken 2–3 times weekly by a skilled practitioner (e.g. Dietitian or Nutrition Support Nurse). **GOR D**

WEANING FROM PN

Children with an acute episode of severe intestinal failure e.g. post surgery or during a course of chemotherapy may tolerate rapid reintroduction of a normal diet. Children with primary gut disease need the method of feed introduction tailored according to the underlying disease.

The following factors should be considered when introducing enteral nutrition:

- Appropriate minimal enteral feeds should be given wherever possible to prevent gut atrophy ((35) (LOE 3)), encourage adaptation ((36,37) (LOE 3), (38) (LOE 4)), ((39) (LOE 4)) and reduce the risk of PN-associated liver disease ((40) (LOE 3)). In newborn infants with short gut expressed breast milk is the preferred nutrition to optimise adaptation. The mother's milk should be given either fresh (in case of small bolus feeding) or pasteurised (in case of continuous feeding).
- Always make one change in treatment at a time to assess tolerance e.g., when the volume of enteral nutrition is increased, the concentration of the nutrition solution should remain constant.
- In severe intestinal failure feed volumes should be increased slowly, according to digestive tolerance.
- An experienced dietitian/nutrition support team should be involved.
- Central venous access should be maintained until the child can be fully fed enterally.

The initial over-riding priority is to wean the child off PN since there are life-threatening risks to continuing it. Enteral nutrition can be introduced as liquid enteral feed infused as continuous enteral nutrition over 4 to 24 hour-periods, using a volumetric pump via an artificial feeding device. The main advantage of a continuous feed is that full use of the intestinal tract is made, particularly if given over 24 hours. The feeding should be prepared under strict hygiene condition and should not be kept at room temperature longer than 8 hours. To reduce the risk for *Enterobacter sakazakii* infection a ready made liquid formula is preferred over a powdered formula. Although continuous feeding is not practical in the long-term, it is often necessary as an initial manoeuvre.

Some children can be weaned straight on to bolus feeds. Liquid enteral nutrition can be given as bolus or sip feeds

either orally or via an artificial feeding device. This is most likely to be the case when the intestinal tract has significantly improved since the need for PN arose. It may be necessary to give the bolus feeds as frequently as 2-hourly while the child is awake and as an option continuously at night. If they are needed more frequently, a continuous feed should be commenced. Bolus feeds should be offered by mouth whenever possible. Smaller infants should not be woken up to give oral feeds to avoid fatigue. If gastric feeds are poorly tolerated (vomiting/large amounts of feed aspirated) feeding into the jejunum should be considered. The decision should be taken only by an expert gastroenterology team, as this is a high risk technique.

Children who rapidly recover intestinal function may be weaned straight on to normal food. However, if there is any possibility of persistent intestinal inflammation, diet may need to be adjusted. For example, the prognosis of neonates with short gut syndrome is improved with breast milk ((40) (LOE 3)) or an amino acid based formula feed ((41) (LOE 3)) as there appears to be a high incidence of cow's milk or soya protein intolerance.

Every possible attempt is made to encourage children to eat normally. Spoon feeding should be introduced at normal age, that means around 6 months of age, even if only small amounts can be offered. Some children may develop severe oral disability which may be associated with gastro-oesophageal reflux (42) that worsens with an increase in feed. Some mothers will find it difficult to accept that their child ceases to eat voluntarily when an adequate amount of enteral feed is infused via an artificial feeding device.

Recommendations

- Rather than enteral starvation, minimal enteral feeds should be given whenever possible. **GOR D**
- An experienced dietitian/nutrition support team should be involved. **GOR D**
- When introducing enteral feeding only one change in treatment at a time should be made to assess tolerance. **GOR D**
- In severe intestinal failure feed volumes should be increased slowly, according to digestive tolerance. **GOR D**
- Enteral feeding can be introduced as liquid enteral feed infused as continuous enteral nutrition over 4 to 24 hour-periods, using a volumetric pump via an artificial feeding device. **GOR D**
- Liquid enteral nutrition can be given as bolus or sip feeds either orally or via artificial feeding device, if tolerated. **GOR D**
- Children who rapidly recover intestinal function may be weaned straight on to normal food. **GOR D**

Types of Feed

Children with a primary gastrointestinal disease causing intestinal failure usually require a specially formulated paediatric enteral feed when weaning. If at all possible a commercially available complete feed that provides the child's entire nutritional requirements should be used. This reduces the risk of providing an unbalanced diet and the risk of infectious complications.

Elemental, hydrolysed protein or whole protein feeds are selected according to the child's ability to tolerate the feed constituents or availability in the case of expressed breast milk. Short bowel syndrome is an indication for hydrolysed diet, at least in children <1 year, during the first months of the adaptive period. There is evidence that an amino acid based feed might be even better tolerated ((41) (LOE 3), (43) (LOE 3)). A high osmolarity may be of disadvantage.

Modular feeds should only be used when feeds appropriate for the individual have not been tolerated. The advantage of a modular feed is that protein, carbohydrate and fat (MCT vs LCT) can each be gradually introduced as tolerated. Electrolytes, vitamins and minerals must all be added according to requirements. A tailor made feed can be produced for the individual child. Modular feeds are generally not recommended due to the risk of bacterial contamination; the possibility of accidentally omitting essential nutrients, preparation at home can be complicated, and there may be settling out of the feed constituents when the feed is administered continuously. However, in children with ultra short bowel syndrome modulare feeds enable to improve and increase the enteral energy intake and tolerance.

Recommendation

- Children with a primary gastrointestinal disease causing intestinal failure usually require a specially formulated paediatric enteral feed when weaning. **GOR D**

When to Wean

Reduction in the amount of PN may be attempted as soon as the child is stabilised i.e. intestinal losses from vomiting and diarrhoea have been minimised and an optimal nutritional state reached. The underlying intestinal failure should be investigated and treated in a specialist unit with specialist expertise in paediatric gastroenterology.

All children on parenteral nutrition should continue to have a minimal amount of enteral feed to maintain enterohepatic circulation and possibly gut integrity ((44) (LOE 3), (40) (LOE 3), (45) (LOE 3)) whenever possible. As soon as a small volume of the desired feed is tolerated at low rate, the volume should be increased. The feed

should be given at normal concentrations and not diluted, otherwise the child will achieve normal fluid intake without adequate nutrition. The aim should be to maintain a good nutritional intake by decreasing the parenteral feed and increasing the enteral feed by similar amounts. This is best achieved by reducing the parenteral feed slightly faster than the rate the enteral feed is increased. Enteral tolerance is more likely to be achieved by avoiding excessive fluid intake. In children with more severe intestinal failure, enteral feeds may need to be introduced and increased as slowly as 1 ml/kg per 24 hours. Parenteral nutrition might be reduced by 5 ml/kg per 24 hours every few days. If a chosen weaning strategy fails it is worth trying again, but at a slower pace e.g. with smaller rate increments.

In children who are stable and thriving on PN at home, many experts try to remove one PN infusion per week to improve the quality of life for the family. If tolerated, further reductions are made by reducing one night at a time over several weeks or months. Weaning can be facilitated by reducing/halving the PN given one night a week and seeing how well the child is the following day. If fluid and electrolyte loss is the main issue nocturnal application of a rehydration solution via a gastric tube may be a solution. In older children it may be possible to reduce the PN by a night per week even when they are still having virtually all their nutrition intravenously. In infancy a night off would, usually, only be tried when at least 50% of nutrients are tolerated enterally. The ability to tolerate a night off PN varies according to the underlying disease. A night off is usually well tolerated by children with short bowel syndrome who are stable with improving intestinal function. In children with short bowel, weaning is prolonged in the presence of bacterial overgrowth and associated enteritis (42). In children with chronic intestinal pseudo-obstruction, especially with ileostomy and major faecal losses, removing one night of PN often leads to a rapid increase in water/feed intake leading to aggravation of symptoms.

The child's ability to tolerate the reduction is assessed by checking weight gain, growth, and blood indices (see Complications chapter).

Problems that can arise when weaning is not tolerated include D-lactic acidosis due to lactate production from fermentation of non absorbed nutrients by the bacterial flora in the colon and distal ileum due to the increased intake of enteral nutrition. Although some studies have indicated that bacterial fermentation is more of a problem in the absence of the ileocaecal valve ((46) (LOE3)), this does not always seem to be the case ((42) (LOE3)). Such complication may be prevented/treated by a low fibre diet, bicarbonates and, sometimes, anti anaerobic antibiotics (Metronidazole) plus probiotics ((42) (LOE 3)). Sometimes it is necessary to reduce intestinal load and increase PN again whilst waiting for intestinal adaptation to improve allowing for recommencement or continuation of the weaning process.

Recommendations

- Enteral nutrition should be given at normal concentrations and not diluted. **GOR D**
- PN should be reduced by similar amounts or slightly more than the increase in EN. **GOR D**
- If a chosen weaning strategy fails, trying again more slowly is an option. **GOR D**

Psycho-Social and Developmental Aspects of Feeding

Whenever possible it is important to maintain small volumes of oral feeds and monitor the adequacy of feeding skills, even if the infant or child is established on continuous feeds.

Solids should be started at the usual recommended age for healthy infants when possible. It is best to limit these initially to a few foods that are least likely to have an allergenic effect (especially in intestinal inflammation) e.g. rice, chicken, carrot, and which will be suitable for the underlying gastrointestinal disease e.g. low sucrose/low in LCT fat or low fibre in short bowel and/or extensive colon resection.

When food is introduced, the aim is to encourage normal textures for age ((47) (LOE 4)). Even if the amount and range of foods are limited, introducing normal food will promote normal feeding behaviour. Encouraging oral feeding will help to prevent feeding problems which can continue for many months or even years.

Even in younger infants, bolus feeds may have beneficial psychologic and social effects. For example, the mother will feel that she is doing something to help her sick child. Maternal bonding may be improved by the close contact between mother and child. Feeding by mouth should be a pleasurable event for mother and child.

Recommendation

- Whenever possible small volumes of oral feeds should be maintained. **GOR D**

INFUSION EQUIPMENT AND INLINE FILTERS

As with most parenteral therapy, one of the greatest hazards to patients during administration of nutrient solutions arises from the risk of free flow or poor rate control of the infusion. To the potential risks of fluid overload and heart failure are added complications such as hyperglycaemia, aminoaciduria and biochemical imbalance. A modern infusion pump is preferred with its capability to accurately deliver at low flow rates (48,49). Alarm functions are necessary, but sensitivity is

often limited at low rates of flow. The ability of children to learn to manipulate devices should not be underestimated. If pumps are not available, the use of portable, battery powered drop counting devices can provide effective warning of free flow conditions.

PN solutions contain particulate matter (50) and biochemical interactions can lead to chemical precipitates and emulsion instability. PN solutions are also media for microbiologic contamination. Localised tissue damage at the infusion site is related both to osmolarity of the solution and particulate contamination (51). The routine use of inline filtration has been advocated. Some endotoxin retaining 0.22 μm filters allow cost savings through extended use of the administration set. With appropriate filters, sets can be used for 72–96 hours. Many solutions are stable for extended hang-times but explicit stability advice should be sought from the manufacturer or a competent independent laboratory. Filter blockages indicate a problem with the solution, not the filter, and must be thoroughly investigated.

Recommendations

- All PN solutions should be administered with accurate flow control. The infusion system should undergo regular visual inspection. Peripheral infusions should be checked frequently for signs of extravasation. The pump should have free flow prevention if opened during use, and have lockable settings. **GOR D**
- All PN solutions should be administered through a terminal filter. Lipid emulsion (or all-in-one mixes) should be passed through a membrane of pore size around 1.2–1.5 μm . Aqueous only solutions should be passed through a filter of 0.22 μm . **GOR D**

NUTRITION SUPPORT TEAMS

A multidisciplinary nutrition support team (e.g. doctor, nurse, dietitian/nutritionist, pharmacist, possibly others) has an important role in coordinating optimum nutritional care, educating staff, developing guidelines, promoting research (52) and reducing inappropriate PN use ((53) (LOE 3)). A specialist clinical nurse has been shown to reduce catheter related blood stream infection rates in a number of different studies involving adult patients (54–60). Staff training by a nutrition nurse has also been shown to reduce the prevalence of catheter sepsis on a busy neonatal surgical ward ((61) (LOE 2)). Insertion of central venous catheters by an experienced physician is associated with a reduced risk of complications (60,62). The implementation of nutrition support

teams has been recommended by the ESPGHAN Committee on Nutrition (63).

Recommendation

- Supervision of parenteral nutrition patients necessitates a multidisciplinary nutritional support team as this is associated with decreased use of inappropriate PN, and decreased metabolic and catheter related complications. **GOR D**

REFERENCES

1. Hardy G. Problems and opportunities for nutrition support practitioners. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:259–60.
2. ASPEN. Boards of Directors and The Clinical Guidelines Task force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and paediatric patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(1)Suppl.1SA–138SA.
3. AGA. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Parenteral Nutrition. *Gastroenterology* 2001;121:966–9.
4. Bowman LC, Williams R, Sanders M, et al. Algorithm for nutritional support: experience of the Metabolic and Infusion Support Service of St. Jude Children's Research Hospital. *Int J Cancer* 1998;Suppl. 11:76–80.
5. Fisher AA, Poole RL, Machie R, et al. Clinical pathway for pediatric parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 1997;12:76–80.
6. Ziegler M, Jakobowski D, Hoelzer D, et al. Route of pediatric parenteral nutrition: proposed criteria revision. *J Pediatr Surg* 1980; 15:472–6.
7. Krause I, Shamir R, Davidovits M, et al. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished children treated with hemodialysis. *J Ren Nutr* 2002;12:55–9.
8. Brown RL, Wessel J, Warner BW. Nutrition considerations in the neonatal extracorporeal life support patient. *Nutr Clin Pract* 1994; 9:22–7.
9. Bethune K. The use of standard parenteral nutrition solutions in pediatrics: a UK perspective. *Nutrition* 2001;17:357–9.
10. Moreno Villares JM, Fernandez-Shaw C, Gomis Munoz P, et al. Pediatric parenteral nutrition: are standard solutions better than individualized ones? *An Esp Pediatr* 2002;57:29–33.
11. Beecroft C, Martin H, Puntis JWL. How often do parenteral nutrition prescriptions for the newborn need to be individualized? *Clin Nutr* 1999;18:83–5.
12. Cade A, Thorp H, Puntis JWL. Does the computer improve the nutritional support of the newborn? *Clin Nutr* 1997;16:19–23.
13. Dice JE, Burckart GJ, Woo JT, et al. Standardized versus pharmacist-monitored individualized parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1487–9.
14. Horn W, Popow C, Miksch S, et al. Development and evaluation of VIE-PNN, a knowledge-based system for calculating the parenteral nutrition of newborn infants. *Artif Intell Med* 2002;24:217–28.
15. Ball PA, Candy DCA, Puntis JWL, et al. Portable bedside microcomputer system for management of parenteral nutrition in all age groups. *Arch Dis Child* 1985;60:435–9.
16. Kuchenbecker J, Urbina L, Muller M. The revised PEDINFUS computer program for total and added parenteral nutrition in children. [Article in German]. *Infusionsther Transfusionsmed* 1996;23:35–40.
17. Peverini RL, Beach DS, Wan KW, et al. Graphical user interface for a neonatal parenteral nutrition decision support system. *Proc AMIA Symp* 2000;650–4.

18. Picart D, Guillois B, Nevo L, et al. A program for parenteral and combined parenteral and enteral nutrition of neonates and children in an intensive care unit. *Intensive Care Med* 1989;15:279–82.
19. Piert M, Kistler D, Hettich R. Computer-assisted infusion and nutrition planning in an intensive care burn unit. *Intensive Care Med* 1989;15:121–5.
20. Puangco MA, Nguyen HL, Sheridan MJ. Computerized PN ordering optimizes timely nutrition therapy in a neonatal intensive care unit. *J Am Diet Assoc* 1997;97:258–61.
21. Schloerb PR. Electronic parenteral and enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000;24:23–9.
22. Puntis JWL, Hall SK, Green A, et al. Biochemical stability during parenteral nutrition. *Clin Nutr* 1993;12:153–9.
23. NAG. National Advisory Group on Standards and Practice Guidelines for Parenteral Nutrition. Safe Practices for Parenteral Nutrition Formulations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:49–66.
24. Cross JH, Holden C, MacDonald A, et al. Clinical examination compared with anthropometry in evaluating nutritional status. *Arch Dis Child* 1995;72:60–1.
25. ASPEN. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Standards of Practice for Home Nutrition Support. *Nutr Clin Pract* 1999;14–15:1–162.
26. ASPEN. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Standards for Hospitalized Pediatric Patients. *Nutr Clin Pract* 1996;11:217–28.
27. Tanner JM, Whitehouse RH. Revised standards for triceps and subscapular skinfolds in British children. *Arch Dis Child* 1975;50:142–5.
28. Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr* 1981;34:2540–5.
29. Sasanow SR, Georgieff MK, Pereira GR. Mid-arm circumference and mid-arm/head circumference ratios: standard curves for anthropometric assessment of neonatal nutritional status. *J Pediatr* 1986;109:311–5.
30. Mascarenhas MR, Zemel B, Stallings VA. Nutritional assessment in pediatrics. *Nutrition* 1998;14:105–15.
31. Cole TJ. Conditional reference charts to assess weight gain in British infants. *Arch Dis Child* 1995;73:8–16.
32. Cooney K, Pathak U, Watson A. Infant growth charts. *Arch Dis Child* 1994;71:159–60.
33. Kirk J. Growth and nutritional assessment of children. In: Holden C, MacDonald A, eds. *Nutrition and Children*. London: Harcourt publishers; 2000:161–76.
34. Milla P. Paediatric nutrition requirements. In: Payne-James J, Grimble G, Silk D, et al., *Artificial Nutrition Support in Clinical Practice*. London: Greenwich Medical Media Ltd.; 2001:213–24.
35. Williamson RC. Intestinal adaptation (first of two parts). Structural, functional and cytokinetic changes. *N Engl J Med* 1978;298:1393–402.
36. Levine GM, Deren JJ, Steiger E, et al. Role of oral intake in maintenance of gut mass and disaccharide activity. *Gastroenterology* 1974;67:975–82.
37. Greene HL, McCabe DR, Merenstein GB. Protracted diarrhea and malnutrition in infancy: Changes in intestinal morphology and disaccharidase activities during treatment with total intravenous nutrition or oral elemental diets. *J Pediatr* 1975;87:695–704.
38. Johnson LR, Copeland EM, Dudrick SJ, et al. Structural and hormonal alterations in the gastrointestinal tract of parenterally fed rats. *Gastroenterology* 1975;68:1177–83.
39. Feldman EJ, Dowling RH, McNaughton J, et al. Effects of oral versus intravenous nutrition on intestinal adaptation after small bowel resection in the dog. *Gastroenterology* 1976;70:712–9.
40. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. *J Pediatr* 2001;139:27–33.
41. Bines J, Francis D, Hill D. Reducing parenteral requirement in children with short bowel syndrome: impact of an amino acid-based complete infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:123–8.
42. Kaufman SS, Loseke CA, Lupo JV, et al. Influence of bacterial overgrowth and intestinal inflammation on duration of parenteral nutrition in children with short bowel syndrome. *J Pediatr* 1997;131:356–61.
43. Vanderhoof JA, Murray ND, Kaufman SS, et al. Intolerance to protein hydrolysate infant formulas: an underrecognized cause of gastrointestinal symptoms in infants. *J Pediatr* 1997;131:741–4.
44. Fisher RL. Hepatobiliary abnormalities associated with total parenteral nutrition. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:645–66.
45. McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled trial of trophic feeding and gut motility. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F54–8.
46. Goulet OJ, Revillon Y, Jan D, et al. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr* 1991;119:18–23.
47. Strudwick S. Gastro-oesophageal reflux and feeding: the speech and language therapist's perspective. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003;67:S101–2.
48. Auty B. Advances in infusion pump design. In: Rennie M, ed. *Intensive Care Britain 1991*. London: Greycoat Publishing; 1992:95–102.
49. Auty B. Infusion equipment. In: Rennie M, ed. *Intensive Care Britain 1991*. London: Greycoat Publishing; 1992:138–43.
50. Puntis JWL, Wilkins KM, Ball PA, et al. Hazards of parenteral treatment: do particles count? *Arch Dis Child* 1992;67:1475–7.
51. Falchuk KH, Peterson L, McNeil BJ. Microparticulate-induced phlebitis. Its prevention by in-line filtration. *N Engl J Med* 1985;312:78–82.
52. Jonkers CF, Prins F, Van Kempen A, et al. Towards implementation of optimum nutrition and better clinical nutrition support. *Clin Nutr* 2001;20:361–6.
53. Puntis JWL, Booth IW. The place of a nutritional care team in paediatric practice. *Intensive Therapy and Clinical Monitoring. Intensive Ther Clin Monit* 1990;11:132–6.
54. Faubion WC, Wesley JR, Khalidi N, et al. Total parenteral nutrition catheter sepsis: impact of the team approach. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:642–5.
55. Jacobs DO, Melnik G, Forlaw L, et al. Impact of a nutritional support service on VA surgical patients. *J Am Coll Nutr* 1984;3:311–5.
56. Keohane PP, Jones BJ, Attrill H, et al. Effect of catheter tunnelling and a nutrition nurse on catheter sepsis during parenteral nutrition. A controlled trial. *Lancet* 1983;2:1388–90.
57. Nehme AE. Nutritional support of the hospitalized patient. The team concept. *JAMA* 1980;243:1906–8.
58. Powell-Tuck J, Nielsen T, Farwell JA, et al. Team approach to long-term intravenous feeding in patients with gastrointestinal disorders. *Lancet* 1978;2:825–8.
59. Sanders RA, Sheldon GF. Septic complications of total parenteral nutrition: a five-year experience. *Am J Surg* 1976;132:214–20.
60. Traeger SM, Williams GB, Milliren G, et al. Total parenteral nutrition by a nutrition support team: improved quality of care. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:408–12.
61. Puntis JWL, Holden CE, Smallman S, et al. Staff training: a key factor in reducing intravascular catheter sepsis. *Arch Dis Child* 1991;66:335–7.
62. Dalton MJ, Schepers G, Gee JP, et al. Consultative total parenteral nutrition teams: the effect on the incidence of total parenteral nutrition-related complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1984;8:146–52.
63. ESPGHAN Committee on Nutrition. Agostoni C, Axelson I, Colomb V, et al., The need for nutrition support teams in paediatric units: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *JPGN* 2005;41:8–11.

11. Home Parenteral Nutrition in Children

METHODS

Literature Search

Timeframe: publications from 1990, but single publications from 1980 onward were also considered.

Type of publications: case-control or cohort studies.

Key Words: Children, parenteral nutrition (PN), home, long-term, cost, quality of life, complications, liver disease, metabolic bone disease, catheter-related sepsis, prevention.

Language: English.

INDICATIONS

Why Start an HPN Programme?

In children, as in adult patients, long-term total or complementary PN is required to preserve nutritional status when oral or enteral nutrition cannot provide protein-energy needs, especially in diseases which impair digestive function. When a child does not need hospitalization but depends on long-term PN, home PN (HPN) is an alternative to prolonged hospitalisation and is recognized as the best option for improving the quality of life of these children and their families within the constraints of the disease.

Underlying Disease

The main indications for prolonged PN and thus HPN in children are primary digestive diseases causing intestinal failure 1. Short bowel syndrome ((2) (LOE 4); (3) (LOE 4); (4) (LOE 4)), mainly congenital, is the largest group, accounting for at least 30% of cases in the major published surveys ((5) (LOE 3); (6) (LOE 3); (7) (LOE 3)). The main other digestive indications are intractable diarrhoea of infancy ((8) (LOE 3)), chronic intestinal pseudo-obstruction ((9) (LOE 3)) and inflammatory bowel diseases, especially Crohn's disease. Primary non-digestive indications such as immune deficiency including AIDS, tumours, metabolic diseases, and end stage liver diseases before transplantation account for about 20% of patients. The need for HPN in these diseases is usually shorter than for primary digestive diseases.

Age

Age for safely commencing PN at home depends on each individual condition. Most paediatric HPN

programmes cater for children under one year old and include babies under the age of 6 months ((5) (LOE 3); (7) (LOE 3)).

Condition

Patients eligible for HPN should be in a stable condition. This includes stability of the underlying disease, fluid and electrolyte requirements, and reliable central venous access.

Social and Familial Requirements for HPN

Whatever the medical indication, some social and familial criteria have to be fulfilled before a child's HPN programme is organized. Parents have to be informed, motivated and should be able to cope with all medical, emotional and technical problems related to HPN. Family suitability for HPN must be carefully assessed by a health care team member ((10) (LOE 4)). This may include visiting the home, to examine practical details such as space for dedicated refrigerator, electricity, and connected telephone ((11) (LOE 4); (12) (LOE 4)). The assistance of a social worker, before discharge, is needed, especially the home environment is inadequate (e.g. bathroom facilities on the same level as the child's bedroom). In other cases, the professional status of both parents needs to be carefully examined, for occasionally one of them has to stop working. In one-parent households, the mother is usually the parent responsible for administering HPN. A single-parent family is not always a contraindication for HPN, but social help and home nursing assistance may become necessary ((5) (LOE 3); (6) (LOE 3)). Separated parents who share the child's care should be trained providing they each connect/disconnect the PN at least once a week to maintain their skills.

Cost Savings

HPN is an expensive technique. The annual cost of HPN per patient, including nutrients, pump and disposable equipment, was evaluated to amount to about 60,000 to 80,000 £ ((11) (LOE 4)) in England ((13) (LOE 2+)), but as much as 100,000 to 150,000 US dollar in the USA ((14) (LOE 4); (15) (LOE 4)). However, cost-benefit studies have demonstrated that HPN is about 65% more cost-effective than hospital treatment for children as for

adults ((16) (LOE 2+); (14) (LOE 4); (13) (LOE 2+)). The longer a patient survives on HPN, the more cost-effective home-treatment becomes. A paediatric study showed that HPN in the UK led to cost savings of about 2 millions euros in a single year by the decrease in the incidence of septic episodes from 1/142 days in hospital to 1/567 days at home ((17) (LOE 2+)).

Statement and Recommendation

- HPN is less costly than hospital care. **LOE 2+**
- All children who depend on long-term PN should be discharged on HPN, if familial criteria are fulfilled. **GOR D**

PREPARATION OF AN HPN PAEDIATRIC PROGRAMME

Prior to discharge, parents must undergo structured training in all aspects of care and complications ((18) (LOE 3); (6) (LOE 3); (11) (LOE 4); (12) (LOE 4), (19) (LOE 4)). The teaching programme should begin as soon as the decision to proceed to HPN has been taken. It is best undertaken during the period when at least one parent, or preferably both, is resident in the hospital, especially if the family lives far from the HPN centre. The mean duration of the teaching programme is about 2 weeks ((6) (LOE 3); (11) (LOE 4)), but the duration needs to be tailored to each family's needs. The structured teaching programme must have a written plan, step by step instructions and a method to record competence comprising theoretical and practical aspects. Written and audiovisual tools may be used. Each session is limited to learning one particular skill, and a new subject should only be introduced when parents are competent and confident in the previous one. A written record of progress should be kept (Table 11.1). Some teams recommend that the parents spend 1 to 2 nights with their child in a special "isolation" room, close to the medical unit but without any help from hospital nurses, to simulate home conditions and to assess their autonomy, just before the family returns home ((6) (LOE 3)). When parents cannot be autonomous, especially in case of a single

parent family, the help of a community nurse is required ((6) (LOE 3); (12) (LOE 4)). In some countries, candidates for HPN can be referred to outside service organizations, which use nurses who sometimes meet the family in the hospital for the first encounter and then visit the patient at home to complete the training given at the hospital. Community health professionals should be involved in all aspects of discharge planning and subsequent shared care ((11) (LOE 4); (20) (LOE 4); (21) (LOE 4)). The physician and the teaching nurse from the HPN centre should inform staff from the patient's local hospital about guidelines for emergencies such as fever, pump or line failure ((11) (LOE 4)). This may be done by holding a discharge planning meeting attended by parents and all professionals involved in the child's care. It is best held at the patient's local hospital. Those attending may include the child (if old enough), parents, members of the specialist nutrition team, local paediatrician and a nurse from the local hospital, community nurse and the patient's general practitioner.

Recommendations

- Parents should undergo a structured teaching and training programme, conducted by a nurse from the HPN centre's nutrition support team. **GOR D**
- Parents' skills and knowledge should be checked before home discharge. **GOR D**
- Community health professionals and staff from the local hospital should be involved in all aspects of discharge planning and subsequent shared care. **GOR D**

TECHNIQUES

Vascular Access

Children on HPN require a reliable central venous access (see chapter on venous access). No data is available to compare implanted ports with Broviac-type catheters for paediatric HPN use in terms of quality of life and complications. Extensive thromboses are a possible problem in patients who receive HPN over long periods of

TABLE 11.1. Parents' knowledge required before home discharge on HPN

Parents' knowledge	Handling	Catheter and line	Pump	Child
Current care	Hand washing technique Preparation of sterile field	Flushing or heparinisation Initiation and termination of infusion	Operation Maintenance	Catheter exit site Temperature
Emergency	Drawing up solutions into syringe Materials missing	Blockage of line Breakage/split catheter Air in the line	Alarms	Exit site Infection Fever Digestive problem
What to do? Who to contact?				

time. In these circumstances, alternative sites for venous access may need to be used. Rarely, arterio-venous fistulae can be used for long-term HPN programs, especially in the case of repeated catheter complications ((6) (LOE 3)).

The Infusion Cycle

HPN is based on cyclical (10 to 18 hours per day) parenteral infusion of nutrient formula ((6) (LOE 3); (11) (LOE 4)). Children, like adults, almost always tolerate a nocturnal infusion over a period of 10 to 12 hours, especially when oral or enteral feeding is possible. Cyclic infusion has metabolic, physical and psychologic advantages. In infants, especially when enteral feeding is not tolerated, or in children with major digestive fluid and electrolyte losses, a longer period of infusion is required (14 to 18 hours). When PN is initially started in hospital all children are infused continuously 24 hours per day. They then undergo a period of adaptation, during which time the rate of infusion is gradually increased and the infusion period decreased, usually from 24 to 12h per day, and in exceptional circumstances to a maximum of 18 hours. A progressive increase and decrease of infusion rate during the initial and final hours of infusion should be considered to avoid hypoglycemia and hyperglycemia in some patients ((6) (LOE 3)).

Pumps, Equipment and Ancillaries

A pump is essential for parenteral infusion in children. Pumps for PN at home should reach a good compromise between safety and comfort. The main requirements for safety are: volumetric accuracy in wide range of flow rates, no risk of sudden discontinuation of infusion (reliable battery), no risk of free flow, "keep vein open" status, audible and written alarms (e.g. for air bubbles in line, empty container, occlusion, change in pressure, dose limit or low battery) and child proof ((20) (LOE 4)). Other requirements are also important for the quality of life: simplicity to prime the set and clear air, pre-selection of infusion rates and of programmed stepwise increased and decreased flow rates at the onset and end of the infusion times, minimum false alarms, minimum motor noise, minimum weight and volume with carrying handle and binding on IV poles. Portable pumps are now more widely available and can have a major impact on improving quality of life. Any faulty pump should be replaced within a reasonable time span (e.g. 4 hours), or a second pump should be available at home. Pumps should be annually serviced.

The supply of equipment and ancillaries should be delivered to the home. Families should not have to collect equipment from different sources ((20) (LOE 4)).

Filters

The importance of filtration to reduce the risk of precipitates reaching the patient has been emphasized

Recommendations

- Single lumen catheters should not routinely be used for blood sampling. However, to reduce stress and trauma to the child blood sampling from single lumen catheters may be considered when connecting or disconnecting PN on an individual basis. **GOR D**
- Flow control should be provided by a pump with free flow prevention, air alarm, occlusion alarm and lockable settings. **GOR D**
- HPN delivery should be cyclic. A progressive increase and decrease of infusion rate should be considered to avoid hypo-/hyperglycaemia. **GOR D**
- Filters should be used to avoid the risk of precipitates/particulates. **GOR C**

((22) (LOE 3); (23) (LOE 2++)). Filters should be 1.2 μm air-eliminating filters when an all-in-one, lipid-containing formula is delivered, in contrast to 0.22 μm air-eliminating filters usable for non-lipid-containing PN.

FLUIDS AND NUTRIENTS

Requirements vary depending on age, weight, underlying disease, hydration status and environmental conditions. When PN is not the sole source of protein-calorie intake, intestinal absorptive function should be estimated. Digestive tract losses due to diarrhoea or from stomas should be measured (volume and sodium concentration), replaced and the patient should be on a stable regimen before starting a HPN programme.

Vitamins and Trace Elements

Each PN infusion should provide vitamins and trace elements, according to patient's age, weight and specific needs. In certain circumstances, e.g. patient weaning from PN, vitamins and minerals may be given enterally (will also reduce the cost of the bags). Vitamins will need to be given separately if it is not possible to obtain stability in the PN, e.g. if PN bags can only be delivered on a monthly basis.

Nutrition Mixtures for Paediatric HPN

Binary mixtures including glucose, amino acids, electrolytes, trace elements and vitamins (lipids being administered separately on a Y-line) or all-in-one mixtures are provided to children on HPN. Mixtures may be

manufactured and delivered to patients with ancillary equipment weekly, fortnightly or monthly. Vitamins or drugs added to nutrient mixtures might impair their stability and, on the other hand, availability of drugs and vitamins might be reduced when introduced into PN mixtures ((24) (LOE 3)). Thus, depending on these limiting factors, the “safe” duration of PN bag storage varies from about 8 to up to 30 days. Bags should be stored at 4 C from their production to their delivery to patients. Home care companies should provide the families with dedicated refrigerators for PN bag storage. Special mixtures should be prepared according to individual requirements ((6) (LOE 3)). The so-called standard PN mixtures compounded by pharmaceuticals companies, usable only

expertise and resources to ensure a good standard of care. Physicians should be trained and qualified to be responsible for the appropriate use, prescription and follow-up of patients on HPN programmes. Nurses who are responsible for parents’ teaching and training should evaluate their capacities to deal with all medical and technical issues related to the child’s treatment. Pharmacists should ensure safety of compounding and storage of the PN mixtures.

Once discharged from hospital, a regular out-patient follow up is planned to check clinical and biologic parameters (Table 2). Visits are planned according to each individual situation, initially at monthly intervals,

Recommendations

- The patient should be on a stable regimen before starting PN. **GOR D**
- Standard PN mixtures are usually not suitable for long-term PN in infants and young children. Therefore, PN solutions providing macro- and micro-nutrients for paediatric HPN should be compounded according to individual patients needs. **GOR D**

Recommendations

- Centres caring for infants and children on HPN must have adequate expertise and resources, including multidisciplinary nutrition support teams, trained and qualified to be responsible for use and prescription of HPN in children and a 24 hour telephone hotline. **GOR D**
- Paediatric HPN patients must be followed-up by an experienced team on a regular basis. **GOR D**

for adult patients on short-term and/or complementary PN, cannot meet children’s nutritional requirements and are free of vitamins and trace elements. The use of non paediatric-standard PN formulas in children at home can lead to severe metabolic complications. Currently, no standard formulas are suitable for children on HPN.

more frequently if necessary, especially in infants. A 24 hours hot-phone contact should be provided by the hospital nutrition support team ((18) (LOE 3); (6) (LOE 3); (20) (LOE 4); (21) (LOE 4)). A close connection with general practitioners and local non specialized hospital units is indispensable in an emergency.

ORGANISATION - MONITORING AND FOLLOW UP

Management of children on PN at home should be undertaken by specialist multidisciplinary hospital nutrition support teams that include physician(s), pharmacist(s), nurse(s), dietitian(s), social worker(s) and psychologist(s). HPN centres should have adequate

COMPLICATIONS

Catheter-Related Sepsis

Although the incidence of catheter related sepsis (CRS) in HPN patients is lower than in hospitalized patients ((17) (LOE 2+)), CRS is the most frequent complication of HPN in children. Its incidence varies from 1 to 4 per 1000 days HPN among published studies

TABLE 2. *Clinical and biologic monitoring in children on long-term home PN*

Intervals	Clinical assessment	Other investigations
1 to 3 months	<ul style="list-style-type: none"> • Weight • Height • Clinical examination • Dietetic assessment 	ALT, bilirubin, GGT, alkaline phosphatase, Blood chemistry, including Ca, P, Mg, urea, creatinine Blood count Clotting tests Urinary electrolytes (Ca, Na, K) Ferritin Zinc Thyroid function parameters
6 months to 1 year		Plasma vitamins A, E and D Liver and biliary tract ultrasonography Bone densitometry

((6) (LOE 3); (25) (LOE 3); (26) (LOE 3); (27) (LOE 3); (17) (LOE 2+); (28) (LOE 3)). The risk of CRS is higher at young ages ((25) (LOE 3); (26) (LOE 3) which may partly explain the higher incidence of sepsis during the first two years of HPN as compared to later years ((26) (LOE 3); (17) (LOE 2+)). All studies have shown that some children have more than one infection over the period of study whilst others remain infection free. Risk factors, except for young age are uncertain. Underlying disease, ostomy, and the socio-economic level of the family have not appeared to be discriminant. A recent study showed that the increase in HPN duration was associated with a lower incidence of CRS and suggested that early occurrence of the first episode of CRS after starting HPN was a predictive factor for later infections ((28) (LOE 3)).

Coagulase-negative Staphylococci accounted for at least 60% of sepsis in several large studies ((6) (LOE 3); (25) (LOE 3); (28) (LOE 3)). However, the incidence of *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacilli and fungal catheter infections was higher in other paediatric surveys ((26) (LOE 3); (27); (17) (LOE 2+)). The cost of infectious complications is about 10,000 € per episode, corresponding to 10 to 15 days in hospital, more in case of catheter replacement ((13) (LOE 2+); (17) (LOE 2+)). Parents should be taught about the signs of CRS. They have to contact their general practitioner and the hospital (referring local hospital and/or HPN centre) in case of fever or any signs of infection (See chapter on Complications).

Other Complications

Children on long term PN are at risk of pulmonary emboli (29,30). Catheter displacements or obstruction are discussed in the venous access chapter. Parenteral nutrition associated liver disease and metabolic bone disease are discussed in the chapter on complications.

Quality of Life

Although one of the aims of HPN is to give recipients and families the "best possible" quality of life, the burden of care on the parents is enormous. Assessments of quality of life using validated techniques have been rarely performed. Several surveys have mentioned that most children on HPN have normal physical activity ((31) (LOE 3)), are able to attend a regular school, to practice sports and that families can take holidays with their child on HPN ((6) (LOE 3); (32) (LOE 3); (11) (LOE 3); (33) (LOE 3)). However, sleeping is frequently impaired by nocturia and pump alarms. In a survey of children on HPN in Sweden, children and adolescents with HPN were found to be quite distressed psychologically ((34) (LOE 3)). A recent survey in parents of children with chronic intestinal failure requiring HPN showed that child's illness was associated with

Recommendation

- The nutrition support team should provide nursing assistance and psychologic assistance for children on HPN and their families. **GOR D**

significant deterioration, compared to controls, in the social life, family life, sex life and work in these parents, who were also more likely to be physically tired ((35) (LOE 3)). Therefore, nursing assistance and psychologic assistance should be provided to children on HPN and to their families when possible and acceptable to the family.

LONG-TERM OUTCOME: THE ROLE OF CENTRALISED HPN EXPERT CENTRES

The largest paediatric surveys ((5) (LOE 3); (6) (LOE 3); (7) (LOE 3)) reported a mean HPN duration of about 2 years with an upper duration longer than 15 years. Children on HPN have better survival rates and greater likelihood of resuming full enteral nutrition after 1 year than older patients ((15) (LOE 3)). About 50% of paediatric patients can be weaned from HPN, the functional prognosis being better for congenital short bowel syndrome and inflammatory bowel diseases than for other indications ((6) (LOE 3); (7) (LOE 3)).

In children with chronic intestinal failure who cannot be weaned from PN, small bowel transplantation might be an alternative to lifelong HPN, according to each individual situation (complications of long-term PN, tolerance of the family). Since the first isolated small bowel transplantations using cyclosporine A, major advances have result from use of new immunosuppressive treatments ((36) (LOE 4)). When liver structure and function are impaired by long-term PN, a combined small bowel and liver transplantation should be considered. However, the timing of referral and criteria for isolated intestinal or combined transplantation is still a matter of debate ((36) (LOE 4); (37) (LOE 4); (38) (LOE 4); (39) (LOE 4)). The role of expert centralised HPN centres is to improve the quality of HPN and thus to decrease the number of transplantations which are due to, or precipitated by PN-associated complications. Therefore, early referral of patients on long-term PN to specialized HPN centres, and especially before irreversible liver failure occurs, might increase their quality of life and survival and reduce the cost of care.

REFERENCES

1. Colomb V, Goulet O, Ricour C. Home enteral and parenteral nutrition in children. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998;12:877-94.
2. Goulet OJ, Revillon Y, Jan D, et al. Neonatal short bowel syndrome. *J Pediatr* 1991;119:18-23.
3. Georgeson KE, Breaux CW. Outcome and intestinal adaptation in neonatal short-bowel syndrome. *J Pediatr Surg* 1992;27:344-8.

4. Sondheimer JM, Cadnapaphornchai M, Sontag M, et al. Predicting the duration of dependence on parenteral nutrition after neonatal intestinal resection. *J Pediatr* 1998;132:80–4.
5. Vargas JH, Ament ME, Berquist WE. Long-term home parenteral nutrition in pediatrics: ten years of experience in 102 patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:24–32.
6. Ricour C, Gorski AM, Goulet O, et al. Home parenteral nutrition in children: 8 years of experience with 112 patients. *Clin Nutr* 1990; 9:65–71.
7. Colomb V, Talbotec C, Goulet O, et al. Outcome in children on long term-(home)-parenteral nutrition: A 20 year-experience. *Clin Nutr* 2003;22:73–4.
8. Goulet OJ, Brousse N, Canioni D, et al. Syndrome of intractable diarrhoea with persistent villous atrophy in early childhood: a clinicopathological survey of 47 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:151–61.
9. Goulet O, Jobert-Giraud A, Michel JL, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome in pediatric patients. *Eur J Pediatr Surg* 1999;9:83–9.
10. Liptak GS. Home care for children who have chronic conditions. *Pediatr Rev* 1997;18:271–3.
11. Bisset WM, Stapleford P, Long S, et al. Home parenteral nutrition in chronic intestinal failure. *Arch Dis Child* 1992;67:109–14.
12. Puntis JW. Home parenteral nutrition. *Arch Dis Child* 1995;72: 186–90.
13. Richards DM, Irving MH. Cost-utility analysis of home parenteral nutrition. *Br J Surg* 1996;83:1226–9.
14. Elia M. An international perspective on artificial nutritional support in the community. *Lancet* 1995;345:1345–9.
15. Howard L, Ament M, Fleming CR, et al. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. *Gastroenterology* 1995;109:355–65.
16. Detsky AS, McLaughlin JR, Abrams HB, et al. A cost-utility analysis of the home parenteral nutrition program at Toronto General Hospital: 1970–1982. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1986;10:49–57.
17. Melville CA, Bisset WM, Long S, et al. Counting the cost: hospital versus home central venous catheter survival. *J Hosp Infect* 1997; 35:197–205.
18. Stokes MA, Almond DJ, Pettit SH, et al. Home parenteral nutrition: a review of 100 patient years of treatment in 76 consecutive cases. *Br J Surg* 1988;75:481–3.
19. Phillips LD. Patient education. Understanding the process to maximize time and outcomes. *J Intraven Nurs* 1999;22:19–35.
20. Meadows N. Home parenteral nutrition in children. *Baillere's Clin Pediatr* 1997;5:189–99.
21. Smith L, Daughtrey H. Weaving the seamless web of care: an analysis of parents' perceptions of their needs following discharge of their child from hospital. *J Adv Nurs* 2000;31:812–20.
22. Driscoll DF, Bacon MN, Bistrrian BR. Effects of in-line filtration on lipid particle size distribution in total nutrient admixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996;20:296–301.
23. Bethune K, Allwood M, Grainger C, et al. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: position paper and guidelines prepared by a British pharmaceutical nutrition group working party. *Nutrition* 2001;17:403–8.
24. Ben Hariz M, De Potter S, Corriol O, et al. Home parenteral nutrition in children: bioavailability of vitamins in binary mixtures stored for 8 days. *Clin Nutr* 1993;12:147–52.
25. Schmidt-Sommerfeld E, Snyder G, Rossi TM, et al. Catheter-related complications in 35 children and adolescents with gastrointestinal disease on home parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:148–51.
26. Moukarzel AA, Haddad I, Ament ME, et al. 230 patient years of experience with home long-term parenteral nutrition in childhood: natural history and life of central venous catheters. *J Pediatr Surg* 1994;29:1323–7.
27. Candusso M, Giglio L, Faraguna D. 100 PT/YR pediatric home parenteral nutrition experience. *Transplant Proc* 1997;29: 1864–5.
28. Colomb V, Fabeiro M, Dabbas M, et al. Central venous catheter-related infections in children on long-term home parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Clin Nutr* 2000;19:355–9.
29. Kitchell CC, Balogh K. Pulmonary lipid emboli in association with long-term hyperalimentation. *Hum Pathol* 1986;17:83–5.
30. Mailloux RJ, DeLegge MH, Kirby DF. Pulmonary embolism as a complication of long-term total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:578–82.
31. Beghin L, Michaud L, Hankard R, et al. Total energy expenditure and physical activity in children treated with home parenteral nutrition. *Pediatr Res* 2003;53:684–90.
32. Weber TR, Tracy T, Connors RH. Short-bowel syndrome in children. Quality of life in an era of improved survival. *Arch Surg* 1991; 126:841–6.
33. Loras Duclaux I, De Potter S, Pharaon I, et al. Quality of life of children with home parenteral nutrition and of their parents. [Article in French]. *Pediatric* 1993;48:555–60.
34. Engstrom I, Bjornestam B, Finkel Y. Psychological distress associated with home parenteral nutrition in Swedish children, adolescents, and their parents: preliminary results. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:246–50.
35. Wong C, Akobeng AK, Miller V, et al. Quality of life of parents of children on home parenteral nutrition. *Gut* 2000;46:294–5.
36. Goulet O, Lacaille F, Jan D, et al. Intestinal transplantation: indications, results and strategy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:329–38.
37. Brook G. Quality of life issues: parenteral nutrition to small bowel transplantation- a review. *Nutrition* 1998;14:813–6.
38. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, et al. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 1999;34:27–32.
39. Kaufman SS, Atkinson JB, Bianchi A, et al. Indications for pediatric intestinal transplantation: a position paper of the American Society of Transplantation. *Pediatr Transplant* 2001;5:80–7.

12. Complications

METHODS

Literature Search

Timeframe: 1990–2003 plus publications referred to in studies identified by search.

Type of publications: randomised controlled trials, cohort studies, case control studies and case series. Most studies were in adults.

Key Words: central venous thrombosis, child, compatibility, complication, drug interaction, growth retardation, infection, liver disease, metabolic disease, occlusion, parenteral nutrition, pulmonary embolism.

Language: English.

COMPLICATIONS OF PARENTERAL NUTRITION

Introduction

Complications may be considered in four groups: central venous catheter (CVC) related stability of the PN solutions and interactions with added drugs, metabolic or nutritional and other organ systems. CVC related complications include infection, occlusion, central venous thrombosis, pulmonary embolism and accidental removal or damage. Metabolic or nutritional complications include deficiency or excess of individual PN components including electrolytes, minerals, glucose, essential fatty acids, vitamins, trace elements and the presence of contaminants. Some of these are considered in the relevant chapters. Other organ systems may be affected by the PN solutions, the underlying disease process or both. Complications include hepatobiliary disease, metabolic bone disease and growth impairment, some of which may be life threatening and raise the need for other therapeutic interventions such as non-transplant surgery or small bowel and liver transplantation.

Complications of Central Venous Catheters

Infection

Infection is one of the commonest complications of CVC's and is potentially fatal. The emphasis should be on prevention by using an aseptic technique as detailed in the Venous Access chapter. PN fluids should be prepared in a suitable environment for aseptic compounding according to Good Pharmaceutical Manufacturing

Practice. Amino acid/glucose infusion giving sets and extensions can be left for 72 hours in-between changing ((1) (LOE 1); (2) (LOE 2); (3) (LOE 1)) but lipid sets should be changed every 24 hours ((4) (LOE 4)). Carers should be taught about the signs of catheter related sepsis (CRS) and monitor the child's temperature daily. Infection should be suspected if the child develops clinical sign such as fever (temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$ or rise in temperature of $>1^{\circ}\text{C}$) metabolic acidosis, thrombocytopenia or glucose instability. Blood cultures should be taken from the CVC ((5) (LOE 4); (6) (LOE 3); (7) (LOE 3)). Simultaneous peripheral blood cultures are generally only useful if a semi-quantitative or quantitative culture technique is used (e.g. pour plate blood cultures; time to positive on continuous monitoring blood culture systems). Commence broad spectrum intravenous antibiotics promptly. The choice of antibiotic must be based on local resistance patterns and changed to a narrower-spectrum therapy once the infecting micro-organism(s) has/have been identified. The duration of therapy should be guided by the organism identified. Fungal CVC infection is an indication to remove the CVC. Persistent pyrexia with positive blood cultures after 48 hours of appropriate antibiotics may be an indication to remove the CVC. CVC infection rates should be regularly audited and prompt action taken if any increase is detected ((8) (LOE 4); (6) (LOE 3)).

Recommendations

- PN fluids should be prepared in a suitable environment for aseptic compounding according to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice. **GOR D**
- Amino acid/glucose infusion sets & extensions should be changed after no more than 72 hours or as recommended by manufacturer. **GOR A**
- Lipid sets should be changed after no more than 24 hours or as recommended by manufacturer. **GOR B**
- Carers should be taught about the signs of catheter related sepsis (CRS). **GOR D**
- CVC blood cultures should be taken for any unexplained fever or other signs of CRS. **GOR D**

- Simultaneous peripheral blood cultures are generally only useful if a semi-quantitative or quantitative culture technique is used. **GOR D**
- For suspected CRS broad-spectrum IV antibiotics should be commenced promptly after taking CVC blood cultures, the choice of agents being based on local resistance patterns. Change to narrower-spectrum therapy should be practiced once the infecting microorganism(s) has/have been identified. The duration of therapy should be guided by the organism identified. **GOR D**
- CVC complication rates should be audited continually, any change should be investigated & appropriate action taken. **GOR D**

Occlusion

Occlusion of the CVC can originate within the CVC lumen (blood, drug or PN fluid precipitate), in the vein (clot or fibrin sheath), external to the CVC due to the tip resting against a vein wall or due to external compression e.g. clavicle, or patient positioning. Sodium chloride 0.9% should be used to flush the CVC between all therapies and blood sampling to help prevent precipitation ((9) (LOE 4)). When not in use, the CVC should be flushed at least once a week with heparin (see venous access chapter). The use of terminal in-line filters reduces the risk of debris entering the CVC and should be used for all PN fluids ((10) (LOE 4); (11) (LOE 4)). Occlusion of in-line filters should be investigated and the problem addressed, rather than just replacing the line and filter. Blood sampling increases the risk of occlusion due to fibrin deposition; it should be avoided if possible or at least kept to a minimum with careful planning. Any signs of leakage from the CVC, stiffness or increase in infusion pressures should be assessed and dealt with immediately by an experienced practitioner. If malposition or occlusion is suspected (e.g. inability to aspirate from catheter, increased infusion pressures) a chest X-ray should be performed to verify the catheter tip position ((12) (LOE 3); (13) (LOE 4)). CVC occlusion can be treated with: urokinase or alteplase for suspected blood deposits and ethyl alcohol or hydrochloric acid for suspected lipid or drug deposits ((14) (LOE 3); (15) (LOE 3); (16) (LOE 3); (17) (LOE 3); (12) (LOE 3); (18) (LOE 3); (13) (LOE 4); (19) (LOE 3); (9) (LOE 3); (20) (LOE 3)). A combination of more than one treatment may be required. Some manufacturers recommend that syringes smaller than 10 ml should not be routinely used to clear an obstruction as they can generate very high internal pressures (21). Unblocking the CVC with a guide-wire is not recommended. Catheter venography should be performed for persistent or recurrent occlusion ((12) (LOE 4); (13) (LOE 4); (22) (LOE 4)).

Recommendations

- Sodium chloride 0.9% should be used to flush the CVC between all therapies and heparin should be instilled at least weekly when the CVC is not in use. **GOR D**
- Terminal in-line filters should be used for all PN fluids. **GOR D**
- Occlusion of in-line filters should be investigated. **GOR D**
- Using the CVC for blood sampling should be avoided if possible. **GOR D**
- Leakage from the exit site, stiffness of the CVC or increased infusion pressures should be reported immediately to an experienced practitioner and appropriate investigations performed. **GOR D**
- CVC occlusion can be treated with: urokinase or alteplase for suspected blood deposits and ethyl alcohol or hydrochloric acid for suspected lipid or drug deposits. **GOR D**
- Syringes less than 10 ml should not be routinely used on CVC's. **GOR D**
- Unblocking the CVC with a guide-wire is not recommended. **GOR D**

Central Venous Thrombosis & Pulmonary Embolism

Central venous thrombosis (CVT) and pulmonary embolism (PE) are potentially fatal complications in children receiving prolonged PN. CVT tends to develop after several weeks of PN. It may result in facial swelling, prominent superficial veins or pain on commencing PN. CVT is confirmed by echocardiography, Doppler ultrasound, CT scan and/or venography ((23) (LOE 3); (24) (LOE 3); (25) (LOE 3); (26) (LOE 3); (27) (LOE 4); (28) (LOE 4)). PE may present with chest pain, dyspnoea, haemoptysis, syncope, tachypnoea, tachycardia, sweating and fever. Small thrombi may be asymptomatic or have vague symptoms such as tiredness.

CVT and PE are associated with recurrent CVC infection, repeated CVC changes, proximal location of the CVC tip in the superior vena cava, frequent blood sampling, concentrated glucose solutions, chemotherapeutic agents or may be idiopathic. Carers should look for any distress of the child, breathlessness, redness or swelling in the neck or limbs, leakage from the exit site or stiffness of the CVC on flushing and for any increase in pressure of the infusion pumps. These should be reported immediately to an experienced practitioner for assessment and action.

Acute symptomatic thrombosis may be best treated with thrombolytic agents but anticoagulation remains the most common therapeutic approach ((27) (LOE 4); (28) (LOE 4)). Consideration should be given to removing the

catheter, especially if infected ((29) (LOE 3); (5) (LOE 4); (28) (LOE 4)). Vitamin K antagonists ((30) (LOE 1/2); (31) (LOE 3)) or low molecular weight heparins ((32) (LOE 1/2)) may reduce the risk of thrombo-embolism and may be given to patients on long-term PN with previous or at increased risk of thrombo-embolism.

Recommendations

- Symptoms or signs of thrombo-embolism should be reported immediately to an experienced practitioner and appropriate investigations performed. **GOR D**
- Acute symptomatic thrombosis can be treated with thrombolytic agents or anticoagulation. **GOR D**
- Vitamin K antagonists or low molecular weight heparins may be given prophylactically to patients on long-term PN at risk of or with previous thrombo-embolism. **GOR B**

Recommendations

- CVC's should be securely taped to the body to prevent accidental removal, traction or damage. **GOR D**
- Postoperative dressings should be secure but allow observation of the exit site and easy dressing removal. **GOR D**
- Any damage to the CVC should be reported immediately to an experienced practitioner and appropriate repairs performed promptly. **GOR D**
- Luer lock connectors should be used to reduce the risk of accidental leakage and haemorrhage. **GOR D**
- Clamps should be available at all times to prevent bleeding from a damaged CVC. **GOR D**
- Children (as soon as they are aware) and all carers should be educated about the safety of the CVC. **GOR D**

Compatibility

The major issues affecting admixture stability were clearly set out by Barnett et al ((34) (LOE 4)). The use of organic-bound phosphates reduces the risk of precipitation. Addition of heparin to admixtures, even where validated, carries a small risk of emulsion instability occurring with individual batches of heparin ((35) (LOE 4)).

Parenteral nutrition in paediatrics can be admixed into '2 in 1' or '3 in 1' admixtures. A '2 in 1' admixture is one that contains amino acids, carbohydrates and electrolytes in a single container with lipid emulsion kept in a separate container. A '3 in 1' admixture has all the components including lipid in a single container. With up to 100 chemical species present in an admixture, enormous potential for interaction exists. It is recommended that a formulation is used that has been thoroughly studied in the laboratory and is backed by a clear statement from an authoritative body such as a licensed manufacturer or an academic institution, but there may still be variability through factors such as the variation in pH between different batches of glucose due to decomposition during autoclaving ((34) (LOE 4)) and changes in trace element profiles due to adsorption onto, or leaching from, admixture containers and tubing ((36) (LOE 3); (37) (LOE 3); (38) (LOE 3)). A '3 in 1' admixture is administered through a single line and the emulsion stability has been confirmed within the overall package. A '2 in 1' admixture validation generally excludes the lipid emulsion from any consideration during stability testing. The lipid emulsion is infused 'separately' but in practice this usually means into the same infusion line, through a 'Y' connector. This approach does not ensure stability (39,40 (LOE 3)). As there are risks associated with instability of regimens, it

Accidental Removal or Damage

This can occur accidentally or deliberately by traction to the CVC. CVC's should be kept securely taped to the body to prevent excessive trauma to them, especially when not in use. Postoperative dressings should be secure, but allow observation of the exit site and be easily removable ((10) (LOE 4)). Dressings should stay in situ as per surgeons' instructions unless they become damp, soiled, loosened or there is swelling, bleeding and/or leakage from the CVC exit site and the dressing prevents observation. Tight vests, tape (trouser leg) splints or looping of the CVC can be used as extra security ((33) (LOE 4); (10) (LOE 4)).

Over time the integrity of long-term CVC's can be adversely affected and they may develop holes, tears or weakened connections. Some CVC manufacturers make repair kits and these can often be used to replace the damaged portion. Any damage to the CVC should be reported immediately to an experienced practitioner and appropriate repairs performed as soon as possible. Bleeding can occur from damaged CVC's or loose connections and is a potentially fatal complication. Luer lock connectors should be used to reduce the risk of disconnection and clamps should be available at all times to stop any bleeding. Children (as soon as they are aware) and all carers should be educated about the safety of the CVC ((33) (LOE 4); (10) (LOE 4)).

has been recommended that PN admixtures be administered through a terminal filter ((41) (LOE 4)).

Recommendations

- PN should be administered wherever possible using an admixture formulation validated by a licensed manufacturer or suitably qualified institution. **GOR D**
- A matrix table should be sought from the supplier of the formulation detailing permissible limits for additions of electrolytes and other additives. **GOR D**
- Alternative ingredients should not be substituted without expert advice or repeat validation. **GOR D**
- Phosphate should be added in an organic-bound form to prevent the risk of calcium-phosphate precipitation. **GOR D**
- If inorganic phosphate is used, stability matrices and order of mixing must be strictly adhered to and occasional precipitates may still occur. **GOR D**
- Use of '2 in 1' admixtures with Y-site addition of lipids should be fully validated by the manufacturer or accredited laboratory or the lipid infused through an alternative line. **GOR D**
- PN admixtures should be administered through a terminal filter. **GOR D**

Drug Interactions

Interactions between PN and medications occur in three main ways; physiological interactions that occur at all times, altered behaviour of medications owing to the complications of the presenting condition or sub-optimal nutritional support and direct chemical interaction in the tubing during administration ((42) (LOE 4)).

Examples of the first type would be steroid-related hyperglycaemia or hypoglycaemia seen with concurrent insulin. These are predictable from the mode of action of the drug. In the second case, altered acid-base balance can lead to altered drug/receptor interactions or altered levels of protein binding, as can abnormal plasma albumin levels. It is difficult, for example, to reverse acidosis with bicarbonate if the patient is being overloaded with a non-metabolisable base such as chloride ((43) (LOE 4)). Similarly, if the patient is sodium depleted, diuretics will be ineffective. In neonatal jaundice bilirubin may be displaced from binding sites of plasma proteins by a number of medications, particularly sulphonamides, antimalarials and drugs containing benzoyl alcohol as a preservative ((44) (LOE 4)).

There are many short reports in the literature looking at the physical and/or chemical stability of certain medications in specific PN admixtures. Extrapolation of

these is difficult without expert advice. Medications are given in the form of a formulated product which frequently contains excipients (substances required for formulation of a drug which should be inactive) in addition to the active medication ((45) (LOE 4)). Studies must therefore be regarded as specific to the particular branded product(s) investigated. The pH of a PN admixture will generally be close to the pH of the amino acid mixture from which it was prepared ((34) (LOE 4)) but marketed products range from around pH 5.0 to pH 7.0. Drugs that ionise in aqueous solution are those most likely to cause precipitation. A drug that is largely unionised at pH 5.0 may be fully dissociated at pH 7.0 and *vice versa* so it is not possible to extrapolate findings between different admixtures.

The problem is further complicated because of the behaviour of fluids within infusion tubing, particularly at low flow rates. Sharp corners and hanging loops within the tubing can lead to 'non-circulating fluid spaces' where medications can pool, and not necessarily be cleared by flushing ((46) (LOE 4)). Adding medication into infusion sets can force a bolus of an equivalent volume of PN solution ahead of the medication. Also, depending upon where the drug is added to the set, it may delay delivery of all or part of the dose to the circulation if the dose volume is less than the residual volume of the tubing ((46) (LOE 4)). This means that any study of drug compatibility with PN can only be reliably applied to the particular products, concentrations, flow rates tested and the precise equipment, tubing, connectors and adaptors used. Extrapolation should only be attempted by those with relevant expertise. Problems will frequently manifest as in-line precipitation or lipid droplet enlargement (or both). In-line filtration can prevent these reaching the patient.

Recommendations

- Mixing of medications with PN in administration lines should be avoided unless validated by the manufacturer or accredited laboratory. **GOR D**
- Medications known to affect plasma protein binding of bilirubin should be avoided in parenterally fed newborn patients with severe hyperbilirubinaemia. **GOR D**

Refeeding Syndrome

The hormonal and metabolic changes of starvation aim to facilitate survival by a reduction in basal metabolic rate, conservation of protein, and prolongation of organ function, despite the preferential catabolism of skeletal muscle tissue and loss of visceral cell mass.

Refeeding the malnourished child disrupts the adaptive state of semi-starvation. Thus, refeeding syndrome may be observed in severely malnourished patients receiving concentrated calories via PN ((47) (LOE 4); (48) (LOE 4)). These rapid changes in metabolic status can

create life-threatening complications, so the nutritional regimen must be chosen wisely and monitored closely. To reduce the risk of refeeding complications, several conditions are required at the initial phase of re-nutrition of severely malnourished infants and children.

Prevention of Water and Sodium Overload

This can be achieved by:

- reducing water and sodium intake (some times up to 60% of the theoretical requirements), depending on the hydration state.
- monitoring to detect early fluid retention related excessive weight gain. It is preferable to maintain weight stable or even to achieve weight loss during the first 2–3 days of parenteral renutrition.
- preserving the oncotic pressure with the infusion of macromolecules such as albumin (1 g/kg at a slow infusion rate and if necessary twice a day).
- monitoring uncontrolled losses (skin and obligatory losses) as well as those from the gastrointestinal tract, intraperitoneal or intestinal fluid retention.

In clinical practice the early phase of renutrition requires monitoring at least once a day body weight changes, urine collection, assessment of blood and urinary electrolytes.

Carbohydrate Intake

Constant administration of carbohydrate is required to maintain blood glucose homeostasis as the reserves are very low; parenteral administration of glucose requires care because of the risk of hyperglycaemia with osmotic diuresis and hyperosmolar coma. According to age of the patient, continuous glucose infusion rate may be at least equal to the glucose production rate (see Carbohydrate chapter).

Potassium Repletion

Correction of potassium depletion should be achieved progressively with monitoring of renal and cardiac function. It can be dangerous to try to correct the deficiency too rapidly at a stage where the capacity for fixing potassium remains low because of low glucose intake and reduced protein mass and synthesis. At an early stage of re-nutrition; excessive potassium intake may cause hyperkalaemia and cardiac arrhythmias.

Phosphorus Repletion

Correction of phosphorus depletion should be achieved progressively with monitoring of neurological status and renal function. At least 0.5 mmol/kg per day should be administered and proportionally increased according to the total protein-energy intake up to 1.0 mmol/kg per day.

Daily monitoring of phosphoraemia and phosphaturia is mandatory, aiming at a limited phosphaturia.

Protein and Energy Intake

It is difficult to suppress protein catabolism in the early phase of re-nutrition since energy intake should be increased very slowly. Excessive nitrogen intake may lead to hyperammonaemia and/or metabolic acidosis by exceeding the renal clearance capacity for H⁺ and phosphate ions. An intake of 0.5–1 g/kg of parenteral amino acids or oral peptide is sufficient to maintain the plasma amino acid pool. The protein energy deficiency and other related disorders must be corrected during the days following the initial period of stress. This type of correction should be made carefully and gradually since the deficits are profound and of long standing. It is essential to provide both nitrogen and calories simultaneously and in the correct ratio (see chapter on amino acids).

Adaptation of Intake

The provision of appropriate nutrient solutions requires an understanding of the nutritional relationships between macronutrients, electrolytes, vitamins and trace elements. It is during this initial phase that any deficit due to incorrect intake will become apparent through either clinical or laboratory signs. These deficits can usually be prevented by giving them in the following proportions: 200 to 250 kcal, nitrogen 1 g, calcium 1.8 mmol, phosphorus 2.9 mmol, magnesium 1.0 mmol, potassium 10 mmol, sodium and chloride 7 mmol, zinc 1.2 mg. Similarly, it is essential to adapt the intake of essential fatty acids, copper, manganese, chromium, iron, iodine, cobalt, fluoride, selenium, tocopherol and the group B vitamins especially.

Monitoring

After the initial phase of re-nutrition, most complications may be prevented by careful supervision and the provision of appropriate intakes. It is essential that the infusion rate, body temperature, cardiac and respiratory function, urinary volume, twice daily weight and digestive output are continuously monitored. During the first 5 days, and also when the osmotic load is increased, urine should be checked for osmolality, pH, glucose and protein. The plasma and urinary ion data, plus the calcium, phosphorus, magnesium, glucose and haematocrits should be obtained twice during the first week, and then once weekly. Plasma proteins, albumin, bilirubin, alkaline phosphatase and transaminase values should be assessed routinely. This data, and knowledge of the patient's state and age, should make it possible to progressively regulate and control the intake and avoid problems of overload or depletion.

Prevention of Infection

The infective, metabolic and GI problems must be borne in mind during treatment of paediatric patients with severe malnutrition. The risk of infection, an expression of both specific and non-specific immunity depression, may jeopardize the prognosis and aggravate nutritional problems at any time. Clinical and para-clinical investigations must be performed repeatedly, to look for widening foci of infection (respiratory, GI, skeletal and urinary) and for their systemic spread. When a localized or systemic infection is identified, specific treatment is urgently required. The routine use of antibiotics in the absence of bacteriological evidence in a malnourished child is inadvisable; antibiotics should only be given if sufficient indirect evidence points to the likelihood of infection. Active intestinal parasitosis should be vigorously treated.

Metabolic Bone Disease

PN-related metabolic bone disease (MBD) with a decrease in bone mineral density (BMD), osteoporosis, pain and fractures has been described in adults on long-term parenteral nutrition. Little data exists in children, although its occurrence has been reported in children weaned from long-term PN ((49) (LOE 3); (50) (LOE 3); (51) (LOE 3)). The cause of MBD is probably multifactorial including both underlying disease and PN-related mechanisms: excess vitamin D, phosphorus, nitrogen and energy imbalance, excess amino acids and aluminium contamination ((52) (LOE 3)). Measurements of urinary calcium, plasma calcium, plasma phosphorus, plasma parathyroid hormone, vitamin D concentrations and serum alkaline phosphatase activity aid in the evaluation of MBD in patients on PN. Use of aluminium contaminated products should be kept to a minimum (avoid glass vials and certain minerals and trace elements known to have high aluminium content), and products with measured and labelled aluminium content preferred. Diagnosis of bone disease relies primarily on the measure of bone mineralization by validated imaging methods (e.g. peripheral quantitative computer tomography, dual energy X-ray absorptiometry).

Recommendations

- In children on HPN, regular measurements of urinary calcium, plasma calcium, phosphorus, parathyroid hormone and vitamin D concentrations and serum alkaline phosphatase activity should be performed. **GOR D**

- Aluminium contamination of parenteral nutrition solutions provided to patients receiving long-term PN should be kept to a minimum. **GOR D**
- Regular assessment of bone mineralisation should be performed. **GOR D**

Hepatobiliary Complications of Parenteral Nutrition

The liver and biliary tree have many essential roles including metabolism of carbohydrate and lipid; detoxification and elimination of endogenous and exogenous lipophilic compounds and heavy metals; and synthesis and secretion of albumin, bile acids, coagulation factors, cytokines and hormones. Most hepatobiliary complications of PN are moderate and reversible. In a few patients there may be more severe outcomes ranging from biliary sludge and gallstones to cirrhosis, hepatic decompensation and death.

The pathogenesis of PN associated liver disease is not completely understood ((53) (LOE 3); (54) (LOE 4)). It probably results from the interaction of many factors related to the underlying disease, infectious episodes and components of the PN solution. Elaborate discussion on the various approaches to the avoidance or treatment of the rare case of PN related hepatobiliary disease is discussed elsewhere ((55,56) (LOE 4)).

Patient and/or Disease Related Factors

Children requiring long-term PN are at high risk of developing liver disease. Absence of oral feeding impairs choleresis and increases the risk of biliary sludge formation. Short bowel syndrome may be associated with disruption of bile acid enterohepatic circulation due to ileal resection, bacterial overgrowth due to bowel obstruction or severe motility disorders and ileocaecal valve resection, which are all factors thought to contribute to PN-associated cholestasis ((57) (LOE 3), (58) (LOE 4)). Recurrent septic episodes either catheter-related (gram positive bacteria) or digestive related (gram negative sepsis from intraluminal bacterial overgrowth) also contribute to liver injury. Prematurity is an associated factor especially when necrotizing enterocolitis or septic infections occur ((59) (LOE 4)).

PN Related Factors

PN may have additional deleterious effects on the liver:

- It was experimentally demonstrated that an excess of total energy delivered induces liver lesions, reversible when decreasing the energy supply.
- Excessive or inadequate amino acid supply (60,61).

- Continuous PN infusion and/or excessive glucose intake is associated with hyperinsulinism and subsequent steatosis ((62) (LOE 3)), although it is not clear whether this is also associated with cholestatic liver disease.
- The role of inadequate lipid supply with excessive delivery of fat and subsequent lipoperoxidation has been suggested ((54) (LOE 4)). Phytosterols contained in lipid emulsions may be a marker for liver dysfunction ((63) (LOE 3); (64) (LOE 3)).

Monitoring

Careful monitoring of hepatic function is extremely important during PN in order to minimize or correct factors responsible for liver disease. The earliest and most sensitive, but not specific laboratory markers are plasma alkaline phosphatase and gamma-glutamyl transferase activities, while hyperbilirubinemia is the latest marker of cholestasis to appear. Clinical liver enlargement, confirmed by ultrasonography, may appear within a few days after PN onset. Liver biopsy is not indicated at the early stage of liver dysfunction. However, it was shown that steatosis is the first non specific histological abnormality resulting from excessive glucose supply leading to lipogenesis, rather than from the deposition of exogenous IVFE. Cholestasis together with portal and periportal cell infiltration leads to fibrosis. This indicates severe liver disease, with possible progression to cirrhosis and liver failure, unless digestive factors are corrected and PN is performed correctly.

Early referral to an experienced paediatric liver and intestinal transplant centre for further assessment is recommended in infants and children with a poor prognosis (e.g. ultra short bowel <10 cm, congenital enteropathy, megacystis microcolon and disorders of uncertain natural history). Clinical criteria include: parenteral nutrition >3 months, serum bilirubin >50 $\mu\text{mol/l}$, platelet count <100, PT > 15 sec, PTT > 40 sec or hepatic fibrosis ((65) (LOE 3)).

Prevention and Treatment of Cholestasis

Some measures may limit or reverse liver disease including:

- The stimulation of the entero-biliary axis by promoting oral feeding with breast milk or long-chain triglycerides containing formulae, or by injection of cholecystokin analogues ((66) (LOE 3)).
- The reduction of intraluminal bacterial overgrowth caused by intestinal stasis by giving metronidazole ((67) (LOE 3)) and/or by performing venting enterostomy or tapering enteroplasty ((68) (LOE 4)).
- The use of ursodeoxycholic acid (10 to 30 mg/kg per day) or tauroursodeoxycholic acid might contribute in decreasing liver injury ((69) (LOE 3)).

Persistent Cholestasis

If cholestasis occurs in spite of the above preventive management, the clinician has to rule out biliary obstruction, infection or drug toxicity by using appropriate investigations. A decrease in platelet count below 150,000/mm³ associated with an increase in plasma transaminases, may be suggestive of lipid toxicity when all other explanations are ruled out. Bone marrow aspiration and/or liver biopsy and temporary suspension or decrease in lipid infusion should be considered. If lipid infusion is stopped, essential fatty acid status should be monitored.

Recommendations

- Liver disease should be prevented by reducing patient-related and PN-related risk factors. **GOR D**
- Provide maximal tolerated EN even if minimal residual gut function. **GOR A**
- Commence cyclical PN as soon as possible. **GOR C**
- Consider and treat intraluminal bacterial overgrowth. **GOR D**
- Consider reducing or stopping IV lipids temporarily if conjugated bilirubin steadily increases with no other explanation. **GOR D**
- If the transaminases, alkaline phosphatase or conjugated bilirubin continue to increase consider commencing ursodeoxycholic acid. **GOR D**
- Early referral to an experienced paediatric liver and intestinal transplant centre for further assessment is recommended in infants/children with poor prognosis or if on PN for >3 months and serum bilirubin >50 $\mu\text{mol/l}$, platelet count <100, PT > 15 sec, PTT > 40 sec or hepatic fibrosis. **GOR D**

Growth Retardation

A child dependent on PN must receive adequate nutrition to meet its basic metabolic requirements but also to allow for normal growth ((70) (LOE 1)). This is particularly important in preterm infants who inevitably accumulate a significant nutrient deficit in the early weeks of life ((71) (LOE 3)) and may require aggressive nutritional support ((70) (LOE 1)). It is important to assess longitudinal growth as excessive weight gain with growth retardation has been described ((72) (LOE 3)). It has been suggested that the addition of ornithine α -ketoglutarate to the PN solution given to growth retarded children receiving home PN has an advantageous affect on growth as it provides key factors in both the Krebs's and the urea cycles ((73) (LOE 3)), but the efficacy of this approach has not been tested by other authors.

As a child's gut adapts and tolerates increasing enteral feeds, there is a temptation to cut back on PN days as soon as possible to ease the lifestyle constraints imposed

by PN. If the growth velocity slows when this is done, there may be a tendency to add the additional calories onto the reduced number of PN days rather than increasing PN days. This may lead to excessive weight gain without longitudinal growth ((74) (LOE 3)). Care must be taken in adjusting PN composition and amount frequently in line with growth ((74) (LOE 3)).

Parenteral nutrition is widely used in neonatal units to support preterm babies until enteral feeding can be established. The generally accepted goal is to provide adequate nutrition to allow for growth and weight gain as expected of a foetus of that post conceptional age ((75) (LOE 4)). The metabolic requirements of a sick preterm may be high and optimal intake is not always possible. Retrospective studies looking at the actual energy intake of preterm babies, rather than that prescribed have shown a significant deficit in relation to their requirements ((76) (LOE 3)). This deficit can be directly related to postnatal growth retardation. The use of insulin to maintain normoglycaemia rather than reducing glucose concentrations may have a beneficial effect on growth but may also have side effects ((77) (LOE 3)).

Recommendation

- Paediatric patients on long term PN require regular monitoring of growth and body composition. **GOR D**

REFERENCES

1. Josephson A, Gombert ME, Sierra MF, et al. The relationship between intravenous fluid contamination and the frequency of tubing replacement. *Infect Control* 1985;6:367-70.
2. Snyderman DR, Donnelly-Reidy M, Perry LK, et al. Intravenous tubing containing burettes can be safely changed at 72 hour intervals. *Infect Control* 1987;8:113-6.
3. Maki DG, Botticelli JT, LeRoy ML, et al. Prospective study of replacing administration sets for intravenous therapy at 48- vs 72-hour intervals. 72 hours is safe and cost-effective. *JAMA* 1987;258:1777-81.
4. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996;17:438-73.
5. Mughal MM. Complications of intravenous feeding catheters. *Br J Surg* 1989;76:15-21.
6. Puntis JW, Holden CE, Smallman S, et al. Staff training: a key factor in reducing intravascular catheter sepsis. *Arch Dis Child* 1991;66:335-7.
7. Rannem T, Ladefoged K, Hegnhøj J, et al. Catheter-related sepsis in long-term parenteral nutrition with broviac catheters. An evaluation of different disinfectants. *Clin Nutr* 1990;9:131-6.
8. Pearson ML. Guideline for prevention of intravascular device-related infections. Part I. Intravascular device-related infections: an overview. The Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Am J Infect Control* 1996;24:262-77.
9. Harris JL, Maguire D. Developing a protocol to prevent and treat pediatric central venous catheter occlusions. *J Intraven Nurs* 1999;22:194-8.
10. Elliott TS, Faroqui MH, Armstrong RF, et al. Guidelines for good practice in central venous catheterization. Hospital Infection Society and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *J Hosp Infect* 1994;28:163-76.
11. Bethune K, Allwood M, Grainger C, et al. Use of filters during the preparation and administration of parenteral nutrition: position paper and guidelines prepared by a British pharmaceutical nutrition group working party. *Nutrition* 2001;17:403-8.
12. Stokes MA, Rao BN, Mirro J, et al. Early detection and simplified management of obstructed Hickman and Broviac catheters. *J Pediatr Surg* 1989;24:257-62.
13. Holcombe BJ, Forloines-Lynn S, Garmhausen LW. Restoring patency of long-term central venous access devices. *J Intraven Nurs* 1992;15:36-41.
14. Glynn MF, Langer B, Jeejeebhoy KN. Therapy for thrombotic occlusion of long-term intravenous alimentation catheters. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1980;4:387-90.
15. Hurtubise MR, Bottino JC, Lawson M, et al. Restoring patency of occluded central venous catheters. *Arch Surg* 1980;115:212-3.
16. Shulman RJ, Reed T, Pitre D, et al. Use of hydrochloric acid to clear obstructed central venous catheters. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1988;12:509-10.
17. Duffy LF, Kerzner B, Gebus V, et al. Treatment of central venous catheter occlusions with hydrochloric acid. *J Pediatr* 1989;114:1002-4.
18. Wachs T. Urokinase administration in pediatric patients with occluded central venous catheters. *J Intraven Nurs* 1990;13:100-2.
19. Werlin SL, Lausten T, Jessen S, et al. Treatment of central venous catheter occlusions with ethanol and hydrochloric acid. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:416-8.
20. Choi M, Massicotte MP, Marzinotto V, et al. The use of alteplase to restore patency of central venous lines in pediatric patients: a cohort study. *J Pediatr* 2001;139:152-6.
21. Conn C. The importance of syringe size when using implanted vascular access devices. *JVAN* 1993;3:11-8.
22. Crain MR, Horton MG, Mewissen MW. Fibrin sheaths complicating central venous catheters. *AJR Am J Roentgenol* 1998;171:341-6.
23. Brismar B, Hardstedt C, Malmberg AS. Bacteriology and phlebography in catheterization for parenteral nutrition. A prospective study. *Acta Chir Scand* 1980;146:115-9.
24. Ladefoged K, Efsen F, Krogh Christoffersen J, et al. Long-term parenteral nutrition. II. Catheter-related complications. *Scand J Gastroenterol* 1981;16:913-9.
25. Moukazel A, Azancot-Benisty A, Brun P, et al. M-mode and two-dimensional echocardiography in the routine follow-up of central venous catheters in children receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:551-5.
26. De Cicco M, Matovic M, Balestreri L, et al. Central venous thrombosis: an early and frequent complication in cancer patients bearing long-term silastic catheter. A prospective study. *Thromb Res* 1997;86:101-13.
27. Muckart DJ, Neijenhuis PA, Madiba TE. Superior vena caval thrombosis complicating central venous catheterisation and total parenteral nutrition. *S Afr J Surg* 1998;36:48-51.
28. Grant J. Recognition, prevention, and treatment of home total parenteral nutrition central venous access complications. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002;26:S21-8.
29. Smith VC, Hallett JW. Subclavian vein thrombosis during prolonged catheterization for parenteral nutrition: early management and long-term follow-up. *South Med J* 1983;76:603-6.
30. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters. A randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423-8.
31. Veerabagu MP, Tuttle-Newhall J, Maliakkal R, et al. Warfarin and reduced central venous thrombosis in home total parenteral nutrition patients. *Nutrition* 1995;11:142-4.
32. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75:251-3.
33. Practices in Children's Nursing. Guidelines for Hospital and Community. London: Churchill Livingstone; 2000.

34. Barnett MI, Cosslett AG, Duffield JR, et al. Parenteral nutrition. Pharmaceutical problems of compatibility and stability. *Drug Saf* 1990;5:101–6.
35. Durand MC, Barnett MI. Heparin in parenteral feeding: effect of heparin and low molecular weight heparin on lipid emulsions and all-in-one admixtures. *Br J Intens Care* 1992;2:10–2.
36. Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, et al. Extent of trace-element contamination from simulated compounding of total parenteral nutrient solutions. *Am J Health Syst Pharm* 1996;53:2299–303.
37. Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, et al. Trace element contamination of total parenteral nutrition. 1. Contribution of component solutions. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:222–7.
38. Pluhator-Murton MM, Fedorak RN, Audette RJ, et al. Trace element contamination of total parenteral nutrition. 2. Effect of storage duration and temperature. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1999;23:228–32.
39. Barnett MI, Cosslett AG, Minton A. The interaction of heparin, calcium and lipid emulsion in simulated Y-site delivery of total parenteral nutrition (TPN) admixtures. *Clin Nutr* 1996;15:49.
40. Murphy S, Craig DQ, Murphy A. An investigation into the physical stability of a neonatal parenteral nutrition formulation. *Acta Paediatr* 1996;85:1483–6.
41. Lumpkin MM. Safety alert: hazards of precipitation associated with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:1427–8.
42. Minton A, Barnett MI, Cosslett AG. The compatibility of selected drugs on Y-sited delivery of total parenteral nutrition (TPN) admixtures. *Clin Nutr* 1997;16:45.
43. Shaw JC. Growth and nutrition of the very preterm infant. *Br Med Bull* 1988;44:984–1009.
44. Robertson A, Karp W, Brodersen R. Bilirubin displacing effect of drugs used in neonatology. *Acta Paediatr Scand* 1991;80:1119–27.
45. Trissel LA, Gilbert DL. Compatibility of medications with parenteral nutrition solutions. Part 1. Two-in-one formulas. *ASHP Midyear Clinical Meeting* 1995;359.
46. Leff RD, Roberts RJ. Practical Aspects of Drug Administration: Principles and Techniques of Intravenous Administration for Practicing Nurses, Pharmacists and Physicians. Bethesda: American Society of Hospital Pharmacists; 1992.
47. Solomon SM, Kirby DF. The refeeding syndrome: a review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1990;14:90–7.
48. Crook MA, Hally V, Panteli JV. The importance of the refeeding syndrome. *Nutrition* 2001;17:632–7.
49. Dellert SF, Farrell MK, Specker BL, et al. Bone mineral content in children with short bowel syndrome after discontinuation of parenteral nutrition. *J Pediatr* 1998;132:516–9.
50. Leonberg BL, Chuang E, Eicher P, et al. Long-term growth and development in children after home parenteral nutrition. *J Pediatr* 1998;132:461–6.
51. Nousia-Arvanitakis S, Angelopoulou-Sakadami N, Metroliou K. Complications associated with total parenteral nutrition in infants with short bowel syndrome. *Hepato-gastroenterology* 1992;39:169–72.
52. Advenier E, Landry C, Colomb V, et al. Aluminum contamination of parenteral nutrition and aluminum loading in children on long-term parenteral nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:448–53.
53. Fouin-Fortunet H, Le Quernec L, Erlinger S, et al. Hepatic alterations during total parenteral nutrition in patients with inflammatory bowel disease: a possible consequence of lithocholate toxicity. *Gastroenterology* 1982;82:932–7.
54. Quigley EM, Marsh MN, Shaffer JL, et al. Hepatobiliary complications of total parenteral nutrition. *Gastroenterology* 1993;104:286–301.
55. Kwan V, George J. Liver disease due to parenteral and enteral nutrition. *Clin Liver Dis* 2004;8:893–91.
56. Forbes A. Parenteral nutrition: new advances and observations. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:114–8.
57. Beath SV, Davies P, Papadopoulou A, et al. Parenteral nutrition-related cholestasis in postsurgical neonates: multivariate analysis of risk factors. *J Pediatr Surg* 1996;31:604–6.
58. Moseley RH. A molecular basis for jaundice in intrahepatic and extrahepatic cholestasis. *Hepatology* 1997;26:1682–4.
59. Btaiche IF, Khalidi N. Parenteral nutrition-associated liver complications in children. *Pharmacotherapy* 2002;22:188–211.
60. Belli DC, Fournier LA, Lepage G, et al. Total parenteral nutrition-associated cholestasis in rats: comparison of different amino acid mixtures. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987;11:67–73.
61. Moss RL, Das JB, Ansari G, et al. Hepatobiliary dysfunction during total parenteral nutrition is caused by infusate, not the route of administration. *J Pediatr Surg* 1993;28:391–6.
62. Reif S, Tano M, Oliverio R, et al. Total parenteral nutrition-induced steatosis: reversal by parenteral lipid infusion. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991;15:102–4.
63. Bindl L, Lutjohann D, Buderus S, et al. High plasma levels of phytosterols in patients on parenteral nutrition: a marker of liver dysfunction. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:313–6.
64. Clayton PT, Bowron A, Mills KA, et al. Phytosterolemia in children with parenteral nutrition-associated cholestatic liver disease. *Gastroenterology* 1993;105:1806–13.
65. Bueno J, Ohwada S, Kocoshis S, et al. Factors impacting the survival of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation. *J Pediatr Surg* 1999;34:27–32.
66. Teitelbaum DH, Han-Markey T, Schumacher RE. Treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis with cholecystokinin-octapeptide. *J Pediatr Surg* 1995;30:1082–5.
67. Kubota A, Okada A, Imura K, et al. The effect of metronidazole on TPN-associated liver dysfunction in neonates. *J Pediatr Surg* 1990;25:618–21.
68. Dalla Vecchia LK, Grosfeld JL, West KW, et al. Intestinal atresia and stenosis: a 25-year experience with 277 cases. *Arch Surg* 1998;133:490–6.
69. Chen CY, Tsao PN, Chen HL, et al. Ursodeoxycholic acid (UDCA) therapy in very-low-birth-weight infants with parenteral nutrition-associated cholestasis. *J Pediatr* 2004;145:317–21.
70. Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, et al. Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birth-weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997;77:F4–11.
71. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270–3.
72. Gonzales H, Ricour C. Growth of children under long-term total parenteral nutrition. *Arch Fr Pediatr* 1985;42:291–3.
73. Moukartzel AA, Goulet O, Salas JS, et al. Growth retardation in children receiving long-term total parenteral nutrition: effects of ornithine alpha-ketoglutarate. *Am J Clin Nutr* 1994;60:408–13.
74. Colomb V, Dabbas M, Goulet O, et al. Prepubertal growth in children with long-term parenteral nutrition. *Horm Res* 2002;58:2–6.
75. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985;75:976–86.
76. Wilson DC, McClure G, Halliday HL, et al. Nutrition and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1991;66:37–8.
77. Poindexter BB, Karn CA, Denne SC. Exogenous insulin reduces proteolysis and protein synthesis in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 1998;132:948–53.

ESPGHAN and ESPEN Guidelines Paediatric Parenteral Nutrition – Annex: List of Products

Annex

To the Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Paediatric Research.

List of Products Commonly Used for Paediatric Parenteral Nutrition in Europe

This list is intended to provide an overview of commonly available products, but does not attempt to provide a complete list of all products that may be available in different European countries. While efforts have been made to provide accurate information, no responsibility can be taken for accuracy of the data presented.

Amino acid solutions

Brand name	Manufacturer	Total AA (g/l)	Ess AA in % ¹	Cysteine (g/l) ²	Tyrosine (g/l)	Taurine (g/l)	Theoret. Osmolality/Osmolarity	pH
Aminopäd 10%	Fresenius Kabi/ in Germany: Baxter	100	42	0.5 ³	1.1 ⁷	0.3	790 mosmol/l	6.1
Aminoplasmal B. Braun 10%*	B. Braun	100	42	**	0.4	—	864 mosmol/l	5.7–6.3
Aminoven infant 10%	Fresenius Kabi	100	51	0.5 ³	4.2 ⁵	0.4	885 mosmol/l	5.5–6.0
Pädamin	Fresenius Kabi	74	38	1.1 ⁴	2.65 ⁶	0.75	590 mosmol/l	5.0–6.0
Primene 10%	Baxter	100	47.6	1.89	0.45	0.6	780 mosmol/l	5.5
Vamin 9 Glucose ⁸	Fresenius Kabi	70	41	1.4 ⁹	0.5	—	1350 mosmol/kg H ₂ O	5.2
Vaminolact	Fresenius Kabi	65	44	1.0 ²	0.5	0.3	510 mosmol/kg H ₂ O	5.2

¹Included: 8 ess. AA.

²As Cysteine/Cystine.

³Included as 0.7 g ac-cys.

⁴Included as 1.5 g ac-cys.

⁵Included as 5.2 g ac-tyr.

⁶Included as 3.26 g ac-tyr.

⁷Included as 1.3 g ac-tyr.

⁸Contains glucose: 100 g/L.

⁹As Cysteine/Cystine; included as cysteine-HCl.

*For children older than 2 years. Also available in 5% with electrolytes, 10% with electrolytes, 16%.

**200 mg acetyl-cysteine as excipient.

For dosage mode of administration recommendation, please refer to the package insert.

Lipid emulsions

Composition	Manufacturer	TG (g/L)	Soybean oil (g/l)	Olive oil (g/l)	MCT (g/L)			
20% emulsions								
ClinOleic 20%	80% Olive oil/20% soybean oil	Baxter	200	40	160			
Intralipid 20%	Soybean oil emulsion	Fresenius Kabi#	200	200	—			
Ivelip 20%	Soybean oil emulsion	Baxter	200	200	—			
Lipofundin MCT/LCT 20%	50% Soybean/50% coconut (MCT) oil	B. Braun	200	100	— 100			
Lipofundin N 20%	Soybean oil emulsion	B. Braun	200	200	—			
Lipovenoes 20%	Soybean oil emulsion	Fresenius Kabi	200	200	—			
10% emulsions								
Intralipid 10%	Soybean oil emulsion	Fresenius Kabi#	100	100	—			
Lipofundin MCT/LCT 10%	50% Soybean/50% coconut (MCT) oil	B. Braun	100	50	— 50			
Lipofundin N 10%	Soybean oil emulsion	B. Braun	100	100	—			
Lipovenoes 10% PLR*	Soybean oil emulsion	Fresenius Kabi	100	100	—			
% of total fatty acids								
	C8:0	C10:0	C12:0	C16:0	C18:0	C18:1 (n-9)	C18:2 (n-6)	C18:3 (n-3)
20% emulsions								
ClinOleic 20%				13.5	2.9	59.5	18.5	2.0
Intralipid 20%				11.0	4.0	24.0	53.0	8.0
Ivelip 20%				11.0	4.0	20.0	52.0	8.5
Lipofundin MCT/LCT 20%	27.0	21.0	1.5	5.0	2.0	12.0	27.0	4.0
Lipofundin N 20%				12.0	4.5	24.0	50.0	7.0
Lipovenoes 20%				10.0	4.0	24.0	54.0	8.0
10% emulsions								
Intralipid 10%				11.0	4.0	24.0	53.0	8.0
Lipofundin MCT/LCT 10%	27.0	21.0	1.5	5.0	2.0	12.0	27.0	4.0
Lipofundin N 10%				12.0	4.5	24.0	50.0	7.0
Lipovenoes 10% PLR*				10.0	4.0	24.0	54.0	8.0

Contents of docosahexaenoic and arachidonic acids, respectively, each <0.5% of fat in all emulsions. The routine use of 10% emulsions with high phospholipid/triglyceride ratios is not recommended by these guidelines (cf. chapter lipids).

#Distributor for Germany: Baxter.

*PLR = Phospholipid reduced, similar phospholipid/triglyceride ratio as found in 20% emulsions.

For dosage and mode of administration recommendations of the manufacturers, please refer to the package insert.

Vitamin preparations

Brand name	Manufacturer	Concentration	Vit A	Vit D	Vit E	Vit K			
Cernevit†	Baxter	per vial	3500 IU/1.06 mg	220 IU/5.5 µg	11.2 IU/10.2 mg	—			
Soluvit N	Fresenius Kabi*	per vial							
Vitalipid adult†	Fresenius Kabi*	per 10 mL	3300 IU/990 µg	200 IU/5 µg	10 IU/9.1 mg	150 µg			
Vitalipid infant	Fresenius Kabi*	per 10 mL	2300 IU/690 µg	400 IU/10 µg	7.0 IU/6.4 mg	200 µg			
Brand Name	Vit B1	Vit B2 (Riboflavine)	Vit B6	Vit B12	Vit C	Niacin	Pantothenic acid	Biotin	Folic acid
Cernevit†	3.51 mg	4.14 mg	4.53 mg	6 µg	125 mg	46 mg	17.25 mg	69 µg	0.41 mg
Soluvit N	2.5 mg	3.6 mg	4 mg	5 µg	100 mg	40 mg	15 mg	60 µg	0.4 mg
Vitalipid adult†									
Vitalipid infant									

*Distributor for Germany: Baxter.

†for children >11 years.

For dosage and mode of administration recommendations of the manufacturers, please refer to the package insert.

Trace elements

Brand Name	Manufacturer	Concentration	Magnesium	Zinc	Copper	Manganese
Addel N/Addamel N ¹	Fresenius Kabi*	per 10 mL		6.5 mg/100 µmol	1.3 mg/20 µmol	270 µg/5 µmol
Inzolen-Infantibus sine NaK	Köhler	per 10 mL	2.5 mmol	0.97 mg/14.9 µmol	0.32 mg/5 µmol	0.27 mg/5 µmol
Oligo-éléments pédiatrique	Aguettant	per 10 mL		1 mg	0,3 mg	0,1 mg
Peditrace	Fresenius Kabi*	per 10 mL		2.5 mg/38.2 µmol	0.2 mg/3.15 µmol	10 µg/0.182 µmol

Brand Name	Chromium	Selenium	Iodide	Iron	Cobalt	Fluoride	Molybdenum
Addel N/Addamel N ¹	10 µg/0.2 µmol	32 µg/0.4 µmol	130 µg/1 µmol	1.1 mg/20 µmol	—	0.95 mg/50 µmol	19 µg/0.2 µmol
Inzolen-Infantibus sine NaK	0.08 mg/1.6 µmol	—		0.91 mg/16.3 µmol	0.14 mg/2.4 µmol		
Oligo-éléments pédiatrique	0.02 mg	0.05 mg	0.05 mg	0.5 mg	0.015 mg	0.5 mg	0.05 mg
Peditrace	—	20 µg/0.253 µmol	10 µg/0.078 µmol	—	—	0.57 mg/30 µmol	—

¹For children weighing 15 kg or more.

For dosage mode of administration recommendation, please refer to the package insert.

*Distributor for Germany: Baxter.

**PIÈCE JOINTE N°2 : AMERICAN SOCIETY
FOR PARENTERAL AND ENTERAL
NUTRITION (A.S.P.E.N.) - CLINICAL
GUIDELINES FOR THE USE OF PARENTERAL
AND ENTERAL NUTRITION IN ADULT AND
PEDIATRIC PATIENTS, 2014**

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition

<http://pen.sagepub.com/>

A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations

Phil Ayers, Stephen Adams, Joseph Boullata, Jane Gervasio, Beverly Holcombe, Michael D. Kraft, Neil Marshall, Antoinette Neal, Gordon Sacks, David S. Seres and Patricia Worthington

JPEN J Parenter Enteral Nutr published online 26 November 2013

DOI: 10.1177/0148607113511992

The online version of this article can be found at:

<http://pen.sagepub.com/content/early/2013/11/19/0148607113511992>

A more recent version of this article was published on - Mar 3, 2014

Published by:



<http://www.sagepublications.com>

On behalf of:



American Society for Parenteral
and Enteral Nutrition

The American Society for Parenteral & Enteral Nutrition

Additional services and information for *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* can be found at:

Email Alerts: <http://pen.sagepub.com/cgi/alerts>

Subscriptions: <http://pen.sagepub.com/subscriptions>

Reprints: <http://www.sagepub.com/journalsReprints.nav>

Permissions: <http://www.sagepub.com/journalsPermissions.nav>

[Version of Record](#) - Mar 3, 2014

[OnlineFirst Version of Record](#) - Feb 13, 2014

>> [OnlineFirst Version of Record](#) - Nov 26, 2013

[What is This?](#)

A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Consensus Recommendations

Journal of Parenteral and Enteral Nutrition
 Volume XX Number X
 Month 2013 1–38
 © 2013 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition
 DOI: 10.1177/0148607113511992
 jpen.sagepub.com
 hosted at
 online.sagepub.com



Phil Ayers, PharmD, BCNSP, FASHP-Chairperson¹;
Stephen Adams, MS, RPh, BCNSP²; **Joseph Boullata, PharmD, RPh, BCNSP³;**
Jane Gervasio, PharmD, BCNSP, FCCP⁴; **Beverly Holcombe, PharmD, BCNSP,**
FASHP⁵; **Michael D. Kraft, PharmD, BCNSP⁶;** **Neil Marshall, RN, BSN, CRNI,**
CNSC⁷; **Antoinette Neal, RN, CRNI, CNSC, VA-BC⁸;** **Gordon Sacks, PharmD,**
BCNSP, FCCP⁹; **David S. Seres, MD, ScM, PNS¹⁰;**
Patricia Worthington, MSN, RN, CNSC¹¹

Abstract

Parenteral nutrition (PN) serves as an important therapeutic modality that is used in adults, children, and infants for a variety of indications. The appropriate use of this complex therapy aims to maximize clinical benefit while minimizing the potential risks for adverse events. Complications can occur as a result of the therapy and as the result of the PN process. These consensus recommendations are based on practices that are generally accepted to minimize errors with PN therapy, categorized in the areas of PN prescribing, order review and verification, compounding, and administration. These recommendations should be used in conjunction with other A.S.P.E.N. publications, and researchers should consider studying the questions brought forth in this document. (*JPEN J Parenter Enteral Nutr.* XXXX;xx:xx-xx)

Keywords

parenteral nutrition; nutrition; parenteral formulas/compounding; safety

Table of Contents

Introduction	1
Prescribing and Communicating the Parenteral Nutrition Order	3
Parenteral Nutrition Order Review and Verification Process	10
Compounding	23
Parenteral Nutrition Administration	28
Conclusion	38

Introduction

Parenteral nutrition (PN) serves as an important therapeutic modality that is used in adults, children, and infants for a variety of indications. The appropriate use of this complex therapy aims to maximize clinical benefit while minimizing the potential risk for adverse events. Despite being classified and acknowledged as a high-alert medication,¹ only 58% of organizations have precautions in place to prevent errors and patient harm associated with PN.² Complications can occur as a result of the therapy and as the result of the PN process. These recommendations are based on practices that are generally accepted to minimize errors with PN therapy. However, the broad range of healthcare settings in which PN administration occurs—from

critical care to home care—raises the potential for disparities to exist in the knowledge and skills of the healthcare professionals responsible for PN prescribing, review, compounding, and administration. Regardless of the setting or the number of patients treated in a given facility, the classification of PN as a high-alert medication requires healthcare organizations to develop evidence-based policies and procedures related to PN.

From ¹Baptist Health Systems, Department of Pharmacy, Jackson, Mississippi; ²Vitaline Infusion Pharmacy Services, Geisinger Medical Center, Danville, Pennsylvania; ³University of Pennsylvania, School of Nursing, Philadelphia; ⁴Butler University College of Pharmacy and Health Science, Indianapolis, Indiana; ⁵American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Silver Spring, Maryland; ⁶University of Michigan Health System, Department of Pharmacy Services, Ann Arbor; ⁷Walgreens Infusion Services, Sun Valley, California; ⁸Infusion Pharmacy, Cleveland Clinic at Home, Independence, Ohio; ⁹Department of Pharmacy Practice, Harrison School of Pharmacy, Auburn University, Auburn, Alabama; ¹⁰Division of Preventive Medicine and Nutrition, New York Presbyterian Hospital—Columbia University Medical Center, New York; ¹¹Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, Pennsylvania.

Received for publication October 3, 2013; accepted for publication October 3, 2013.

Corresponding Author:

Peggi Guenter, A.S.P.E.N., Silver Spring, MD, USA.
 E-mail: peggig@aspen.nutr.org.

Conceptually, the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) recommends use of the standardized process, which includes clinicians with expertise in the area of nutrition support.³

During the past few years, many circumstances and incidents have threatened the safety of patients receiving PN as an important therapy. In light of the need to revise A.S.P.E.N.'s *Safe Practices for Parenteral Nutrition* guidelines and to publicly address the safety of PN prescribing, compounding, and delivery, A.S.P.E.N. leaders hosted a multiorganizational safety summit on September 23, 2011. This summit brought together 46 key stakeholders to identify processes to improve the safety of prescribing, preparing, and delivering PN to patients across a variety of healthcare settings.⁴ Findings from this summit guided the A.S.P.E.N. PN Safety Task Force to develop safety consensus recommendations.

In an attempt to answer as many questions about PN safety as possible, this Task Force, in partnership with the A.S.P.E.N. Clinical Practice Guidelines Editorial Board PN workgroup, developed many clinical questions still unanswered in existing documents. The workgroups were divided into two segments, each responsible for specific tasks. The first group developed questions that could be answered with a high level of confidence using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) process (the process by which the A.S.P.E.N. Clinical Guidelines are developed).⁵ The second group developed questions for which the level of evidence in the literature did not support any GRADE-level recommendations, meaning that consensus recommendations would depend on expert opinion. This paper addresses clinical concerns that impact PN safety for which current literature does not provide GRADE-level evidence and provides consensus recommendations for safe PN practice and future research based on expert opinion. These recommendations are not clinical guidelines as defined by A.S.P.E.N.⁶ The need to deliver practice information to clinicians, even when it is of a consensus nature from practice experts, remains an important role of A.S.P.E.N. Redundancies were deliberately built into this document between sections for users who may only view individual sections based on their practice area. Reviewers of this paper included the A.S.P.E.N. Clinical Practice Committee, Dietetics Practice, Medical Practice, Nutrition Support Nurses, and Pharmacy Practice Sections, as well as clinical content experts outside of the organization. This document was also reviewed and approved by the A.S.P.E.N. Board of Directors. The questions to be answered with the Clinical Practice Guidelines GRADE process, listed in Appendix 1, will be addressed by a separate workgroup and published separately. This document should be used in conjunction with those guidelines.

Similar to A.S.P.E.N.'s Standards of Practice documents, the following terminology is used with each recommendation

to indicate the level of evidence and strength of consensus reached for each statement.

“*Shall*”: Indicates that the recommendation is to be followed strictly.

“*Should*”: Indicates that among several possibilities, one is particularly suitable, without mentioning or excluding others, or that a certain course of action is preferred, but not necessarily required.

“*May*”: Indicates a course of action that is permissible within the limits of recommended practice.

The recommendations within this document are intended for discussion and adoption over time by organizations and individual professionals involved in the routine care of patients requiring PN. **These recommendations are not intended to supersede the judgment of the healthcare professional based on the circumstances of the individual patient.** Although the substantial focus of these recommendations is on institutional settings, many of the safety issues exist across other patient-care settings. Concerns that are unique to home care are also addressed where appropriate. In every clinical setting, it is the responsibility of the prescriber, pharmacist, nurse, dietitian, and nutrition support team to recognize and report all PN-related medication errors, whether or not they reach the patient. This allows the medication safety officer/committee to review and address these events periodically with the committee or individuals having oversight of PN.

References

1. Institute for Safe Medication Practices. ISMP's list of high-alert medications, 2012. <http://www.ismp.org/Tools/highalertmedications.pdf>. Accessed May 2012.
2. Institute for Safe Medication Practices. Results of ISMP survey on high alert medications. *ISMP Medication Safety Alert!* 2012;7(3):1-4.
3. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J; A.S.P.E.N. Board of Directors and Task Force on Parenteral Nutrition Standardization. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:441-448.
4. Mirtallo JM, Guenter P. Introduction and goals of the A.S.P.E.N. parenteral nutrition safety summit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:7S-9S.
5. Druyan ME, Compher C, Boullata JI, et al; A.S.P.E.N. Board of Directors. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:77-80.
6. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors and Clinical Practice Committee. Definition of terms, style, and conventions used in A.S.P.E.N. Board of Directors—approved documents May 2012. http://nutritioncare.org/Professional_Resources/Guidelines_and_Standards/Guidelines/2012_Definitions_of_Terms,_Style,_and_Conventions_Used_in_A_S_P_E_N_Board_of_Directors-Approved_Documents/ Accessed November 25, 2012.

Prescribing and Communicating the Parenteral Nutrition Order

Background

PN is a complex prescription therapy associated with significant adverse effects. Deaths have occurred when safe practice guidelines were not followed.¹ Appropriate and safe prescribing and ordering of PN is a critical first step and an essential component of the PN use process. The safe prescribing of PN requires a thorough knowledge of protein and energy requirements, macronutrients, micronutrients, fluid homeostasis, and acid-base balance. The prescriber shall be well versed in the appropriate indications for PN, basics in sterility and infection control, as well as vascular access devices (peripheral and central) and their associated complications. Safe prescribing of PN begins with PN-specific interdisciplinary education and institutional policies focused on writing clear PN orders. Furthermore, there shall be clear means of communication among physicians, physician extenders/mid-level providers (eg, nurse practitioners, physician assistants), dietitians, pharmacists, and nurses involved in this process. This section provides guidance and suggestions for healthcare institutions to adopt in order to promote safe prescribing of PN. Many of these recommendations have been adapted from literature of another high-alert therapy: cancer chemotherapy.²⁻⁴

Question: Prescribing 1–2 (P1–P2)

(P1) Does a standardized process for PN prescribing increase clarity and reduce PN-related errors? (P2) What are the essential elements of a PN order that minimize errors?

Recommendations

1. Healthcare organizations shall use a standardized process for PN management, and this process shall include clinicians with expertise in the area of nutrition support, preferably from multiple disciplines.^{5,6}
 - a. Healthcare organizations shall develop written policies and procedures for all aspects of PN therapy in the manner described in the A.S.P.E.N. *Safe Practices for Parenteral Nutrition*.¹
 - b. The patient and caregivers shall be informed of the risks and benefits associated with PN.
 - c. A comprehensive PN education program and competency assessment shall be developed for healthcare professionals who are involved in the care of patients receiving PN therapy, and competency should be assessed at least annually.⁴
 - d. Healthcare organizations shall have a written policy addressing credentials, training, and competency certification(s) required of clinicians who prescribe PN.⁴
2. The primary healthcare team, in collaboration with nutrition support professionals, shall evaluate, clearly define, and accurately document the patient's medical problem(s) and indication(s) for PN.
 - a. The patient shall have an appropriate indication for PN therapy based on published guidelines and evidence for the use of PN, which shall be documented in the medical record.¹
 - b. The healthcare team shall confirm that the patient has appropriate intravenous (IV) access for PN prior to prescribing PN therapy.¹
 - c. The indication(s) for PN and appropriate IV access shall be included on the PN order (see section 4 and Table 1).¹
3. The primary healthcare team, in collaboration with nutrition support professionals, shall specify and document the therapeutic goal(s) of PN therapy.
 - a. Appropriate energy and protein goals shall be determined for the patient's condition based on published guidelines and evidence.¹
 - b. Appropriate parameters and frequency of monitoring shall be determined for the patient's condition to assess efficacy, detect and prevent complications, evaluate changes, and document outcomes.¹
 - c. Appropriate monitoring parameters for PN shall include fluid requirements, serum electrolyte concentrations, serum glucose concentrations, hepatic function, renal function, serum triglyceride concentrations, and signs or symptoms of vascular access device complications.¹
 - d. Therapeutic goals should be established for PN, including end points, response to treatment, and treatment failure.
4. PN shall be prescribed using a standardized PN order format and review process applicable to patients of every age and disease state within a healthcare organization.^{1,6}
 - a. Standardized electronic PN orders (eg, a computerized prescriber order entry [CPOE] system) should be used to prescribe PN for all patients.^{1,7-9} Handwritten orders to prescribe PN should be avoided due to potential for error. Verbal and telephone orders for PN should be avoided.
 - b. Clinical decision support should be available within electronic PN orders to alert and prevent prescribers from ordering doses of macronutrients, micronutrients, and/or medications that exceed recommended/safe clinical limits or that exceed limits of compatibility (eg, hard limits when maximum concentrations have been exceeded).^{1,7,8}
 - c. When a CPOE system is not available, PN should be prescribed using a standardized order

- template as an editable electronic document in order to avoid handwritten orders.
- d. PN order templates shall be designed so they are clear and easily understood by all healthcare professionals involved in the care of patients receiving PN.¹
 - e. Table 1 lists components that shall be included on the PN order.^{1,4}
 - f. All PN order templates should include the required components listed in the sequence in Table 1. This sequence should match the PN labels as well. See Figure 1 and Figure 2 for PN Order Templates.
 - g. In the event of a product shortage, PN component conservation and allocation strategies should include the A.S.P.E.N. parenteral nutrition shortage considerations for multivitamins, trace elements, IV fat emulsions (IVFE), amino acids, electrolyte/minerals, and cysteine,¹⁰⁻¹⁵ and the PN order format should be updated accordingly. Multivitamins shall be prescribed daily in PN admixtures. When multivitamin products are not available, thiamine, ascorbic acid, pyridoxine, and folic acid should be prescribed daily.¹⁰
 - h. All PN ingredients shall be ordered in amounts per day (eg, for adult patients) or amounts per kilogram per day (eg, pediatric and neonatal patients) rather than in amounts per liter, percent concentration, or volume.¹ Amount per day refers to macronutrients in grams per day, and micronutrients in mEq, mmol, mcg, or mg per day. Electrolytes shall be ordered as the complete salt form rather than the individual ion.¹ Each individual macronutrient and micronutrient ordered shall be listed with its corresponding dose.¹ If available, the total ion amounts and concentrations may be reported or displayed to the prescriber within the PN order.
 - i. The PN order template in CPOE systems should display current patient monitoring values and their date and time of entry to include parameters such as laboratory values, temperature, weight, etc.
 - j. The PN order template should contain the full generic name for each ingredient.^{1,4} Proprietary names should only be used when multiple products exist and/or when the proprietary name may assist in identifying unique properties of the specific dosage form (eg, inherent electrolytes in amino acid formulations, fatty acids in IVFE).⁴ Any abbreviations shall follow The Joint Commission standards on abbreviations.^{4,16} Abbreviations on the Institute for Safe Medication Practices (ISMP) list of error-prone abbreviations, symbols, and dose designations shall not be used.¹⁷
 - k. The PN order should include related orders for routine care, laboratory tests, and relevant monitoring parameters.¹
 - l. Prescribing a PN formulation that includes non-nutrient medications should be avoided. When no other reasonable alternatives exist, non-nutrient medications shall only be included on the PN order if data support compatibility/stability.¹
 - m. Healthcare organizations should develop policies and/or protocols to allow modification of PN orders when potential incompatibilities may exist (eg, incompatibilities associated with calcium and phosphate salts, adjustment of IVFE dosing when it is not expected to be stable as a total nutrient admixture [TNA] [ordering IVFE separately or adjusting IVFE dosing such that the daily dose achieves minimum concentration for stability]).¹ All PN order modifications shall be communicated to the healthcare team and documented in the medical record. PN orders shall be signed by a licensed prescriber who has been credentialed by the healthcare organization to prescribe PN.⁴
 - n. PN orders should be prescribed with a time limitation to allow for appropriate patient evaluation at predetermined intervals based on clinical status and required level of care.¹⁻⁴
 - o. For optimal safety, PN orders should be prescribed and transmitted when supported by properly trained personnel who regularly perform this task. This is usually done during daytime hours.¹⁸
5. Institutions shall create a home PN order template/format that provides a safe plan for multiple days of therapy. The prescription for home PN therapy should be written in a format that specifically reflects trends in laboratory values and previous days of PN therapy. An institutional daily PN order format should not be used as a home PN prescription.
 6. The most appropriate nutrition modality, in collaboration with nutrition support professionals, should be prescribed for the patient. Healthcare organizations should determine the most appropriate types of PN formulation(s) for their patient population(s) (eg, standardized compounded, standardized commercial [premixed] PN products, or customized compounded PN admixtures) or methods of delivery (eg, dextrose/amino acid vs total nutrient admixtures) and should develop criteria for each formulation that will be used in their patients.¹⁹

Table 1. Required Components for PN Orders and Preferred Sequence.**Components for the PN Order**Patient Information

Patient identifiers (patient name, medical record number or other unique identifiers, birth date/age, patient location)

Patient location (home address for home PN patients)

Allergies and reactions

Height and dosing weight (metric)

Diagnosis(es)/indication(s) for PN

Vascular access device/location

Administration date/time

PN Ingredients (should match PN label)

Amino acids

Dextrose

IVFE

Sodium phosphate

Sodium chloride

Sodium acetate

Potassium phosphate

Potassium chloride

Potassium acetate

Magnesium sulfate or magnesium chloride

Calcium gluconate

Multivitamins

Trace elements

Additives (eg, cysteine, regular insulin) as clinically appropriate and compatible

PN Instructions

Total volume, infusion rate, start and stop times, cycle information

Prescriber and contact information

Rationale

PN is a complex prescription therapy with many potential safety concerns. The World Health Organization (WHO) advocates a systematic approach to prescribing in order to improve quality and minimize errors.² Pollock and colleagues described considering drug costs and using computer technology when prescribing medications.³ These approaches provide an excellent template for the clinician prescribing PN. The A.S.P.E.N. *Safe Practices for PN* document describes the benefits of using a standardized PN ordering process and recommends components that should be included on a PN order template (mandatory, strongly recommended, and worthy of consideration).¹ Like PN, chemotherapy is a class of complex prescription medications with critical safety concerns. The American Society of Clinical Oncology and Oncology Nursing Society developed Chemotherapy Administration Safety Standards in the outpatient setting in 2009,²⁰ with revisions to expand these to the inpatient setting in 2011.⁴ The concepts in these safety standards are consistent with the A.S.P.E.N. *Safe Practices for PN*. We recommend that healthcare organizations and clinicians adopt these standards and guidelines when creating policies for ordering/prescribing PN.¹⁻⁴

Standardized order formats for PN incorporating prescriber guidelines can provide education that can lead to reduced prescribing errors, improved efficiency/productivity, and ultimately reduced costs and waste.¹ In addition, adopting a standardized PN order format designed with ingredients listed in the same sequence may improve consistency, and clarifying orders decreases the risk of errors when patients transition care from one setting to another. The Agency for Healthcare Research and Quality recently reported on a meaningful reduction in errors (from 9 to 4 per 1000 PN orders) at a children's hospital that adopted a standardized ordering and administration process for PN.⁶ Other observations included a reduced need for pharmacists to correct orders, a more efficient ordering and administration process, earlier delivery and administration, and an associated increase in staff satisfaction.⁶

The use of electronic or computerized PN orders can also improve efficiency and safety and reduce errors. Maat and colleagues demonstrated a significant 16% time reduction for simple and a 60% time reduction for complex calculations related to PN prescribing in neonates when using a CPOE system with basic clinical decision support.⁷ Brown and colleagues completed a retrospective cross-sectional study evaluating the impact of an interactive computerized PN worksheet on PN-prescribing

<u>Patient Information</u>																																			
Patient name _____	Medical record number _____ Birthdate/age _____																																		
_____ Patient location _____	Allergies _____																																		
Height and dosing weight: Ht: _____ cm Dosing Wt: _____ kg																																			
Diagnosis(es)/Indication(s) for PN _____																																			
Vascular access device/location CVC type _____	Location _____																																		
Administration date/time _____																																			
<table border="0"> <thead> <tr> <th>Base Formula</th> <th>Amount/day</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amino acids</td> <td>g</td> </tr> <tr> <td>Dextrose</td> <td>g</td> </tr> <tr> <td>IV Fat emulsion</td> <td>g</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><u>Electrolytes</u></td> </tr> <tr> <td>Sodium phosphate</td> <td>mmol</td> </tr> <tr> <td>Sodium chloride</td> <td>mEq</td> </tr> <tr> <td>Sodium acetate</td> <td>mEq</td> </tr> <tr> <td>Potassium phosphate</td> <td>mmol</td> </tr> <tr> <td>Potassium chloride</td> <td>mEq</td> </tr> <tr> <td>Potassium acetate</td> <td>mEq</td> </tr> <tr> <td>Magnesium sulfate</td> <td>mEq</td> </tr> <tr> <td>Calcium gluconate</td> <td>mEq</td> </tr> <tr> <td colspan="2"><u>Vitamins, Trace Elements, Additives</u></td> </tr> <tr> <td>Multi-component vitamins</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td>Multi-component Trace elements</td> <td>mL</td> </tr> <tr> <td colspan="2">Other Additives (eg, individual vitamins or trace elements, cysteine, regular insulin) as clinically appropriate and compatible</td> </tr> </tbody> </table>		Base Formula	Amount/day	Amino acids	g	Dextrose	g	IV Fat emulsion	g	<u>Electrolytes</u>		Sodium phosphate	mmol	Sodium chloride	mEq	Sodium acetate	mEq	Potassium phosphate	mmol	Potassium chloride	mEq	Potassium acetate	mEq	Magnesium sulfate	mEq	Calcium gluconate	mEq	<u>Vitamins, Trace Elements, Additives</u>		Multi-component vitamins	mL	Multi-component Trace elements	mL	Other Additives (eg, individual vitamins or trace elements, cysteine, regular insulin) as clinically appropriate and compatible	
Base Formula	Amount/day																																		
Amino acids	g																																		
Dextrose	g																																		
IV Fat emulsion	g																																		
<u>Electrolytes</u>																																			
Sodium phosphate	mmol																																		
Sodium chloride	mEq																																		
Sodium acetate	mEq																																		
Potassium phosphate	mmol																																		
Potassium chloride	mEq																																		
Potassium acetate	mEq																																		
Magnesium sulfate	mEq																																		
Calcium gluconate	mEq																																		
<u>Vitamins, Trace Elements, Additives</u>																																			
Multi-component vitamins	mL																																		
Multi-component Trace elements	mL																																		
Other Additives (eg, individual vitamins or trace elements, cysteine, regular insulin) as clinically appropriate and compatible																																			
<u>PN Instructions</u>																																			
Total volume _____ mL Infusion rate _____ mL/hr , start and stop times _____																																			
Cycle information _____																																			
Prescriber and contact information _____																																			

Figure 1. Parenteral Nutrition Order Template: Adult Patient.

errors. The worksheet was developed using commonly available spreadsheet software (ie, not part of an integrated CPOE system), but still required separate entry and transcription of the PN order. While use of the worksheet was associated with a reduction in the prescribing error rate, all of the errors that did occur were attributed to transcription or data entry mistakes.⁹ Shamliyan and colleagues completed a review of studies to examine the association between computerization of physician orders and prescribing medication orders.⁸ Computerized orders were associated with a 43% reduction in dosing errors, 37.5% reduction in adverse drug events, and 66% reduction in total prescribing errors in adults.⁸ Of the studies included in this review, 80% reported a significant reduction in total prescribing errors.⁸ While these data are not specific to PN therapy, they do highlight the benefits of CPOE on the medication use process and associated errors and adverse drug events.

The ISMP reported a case of a 16-year-old boy who received a PN order in which the ingredients were ordered in amounts per kg, but the PN admixture was prepared in amounts per day.²¹ This resulted in infusion of a hypo-osmolar PN admixture (138 mOsm/L) with very low doses of nutrients (eg, protein and dextrose both at 1 g/d rather than 1 g/kg/d) for almost an entire day before it was identified (no adverse effects were incurred by the patient). There were multiple failures across the entire medication use process in this scenario. For example, the PN order template in the CPOE system did not match the template in the pharmacy system/Automated Compounding Device (ACD). Further, there was a lack of clinical decision support and automated warnings in both the CPOE PN order template and the ACD, a lack of redundancies in the process, and multiple points of transcription. ISMP provided several safe practice recommendations²¹:

<u>Patient Information</u>	
Patient name _____ Medical record number _____ Birthdate/age _____	
Patient location _____ Allergies _____	
Height and dosing weight: Ht: _____ cm Dosing Wt: _____ kg	
Diagnosis(es)/Indication(s) for PN _____	
Vascular access device/location CVC type _____ Location _____	
Administration date/time _____	
Base Formula	Amount/kg/day
Amino acids	g
Dextrose	g
IV Fat emulsion	g
Electrolytes	
Sodium phosphate	mmol
Sodium chloride	mEq
Sodium acetate	mEq
Potassium phosphate	mmol
Potassium chloride	mEq
Potassium acetate	mEq
Magnesium sulfate	mEq
Calcium gluconate	mEq
Vitamins, Trace Elements, Additives	
Multi-component vitamins	mL
Multi-component trace elements	mL
Other Additives (eg, cysteine, regular insulin) as clinically appropriate and compatible	
<u>PN Instructions</u>	
Total volume _____ mL Infusion rate _____ mL/hr , start and stop times _____	
Cycle information _____	
Prescriber and contact information _____	

Figure 2. Parenteral Nutrition Order Template: Pediatric/Neonatal Patient.

- Match prescribing and pharmacy templates
- Build, test, and heed automated warnings
- Heighten suspicions of errors
- Carry out effective redundancies
- Provide clear labeling (and the label should always match the PN order template in the PN order form/ CPOE system and the ACD)
- Educate and validate competency
- Eliminate transcription of PN orders

Despite the potential advantages of CPOE, use of CPOE with respect to PN orders appears to be limited. A 2011 survey of PN practices noted that a CPOE system was used for PN orders in only 33% of the surveyed organizations.²² Most recently, Radley et al conducted a systematic review of the literature and derived a summary estimate of the effect of CPOE using a random effects meta-analytic technique. Their pooled analysis revealed that implementing CPOE was associated with a 48% (95% CI,

41%–55%) reduction in medication error rates. They further estimated that as many as 104 million medication errors could be averted annually if all hospitals fully adopted CPOE to process all medication orders.²³ To the best of our knowledge, only one large commercial Health Information System–Electronic Medical Record/CPOE system provides even rudimentary PN calculation or decision support capability.

Question: Prescribing 3 (P3)

(P3) What improvements in the physical environment would promote safe PN ordering and use?

Recommendations

Institutions shall meet the following requirements for the physical environment as described in The United States Pharmacopeial Convention, USP General Chapter <1066>:

1. Illumination: USP <1066> recommends the following lighting levels for healthcare settings²⁴:

Computer order entry	1000 Lux
Handwritten order processing	1000 Lux
Sterile compounding and preparation	1000–1500 Lux
Medication preparation area	1000 Lux
Medication administration work area	1000 Lux
2. Interruptions and distractions: The 2008 USP MEDMARX Data Reports noted distractions rank high (approximately 45%) as contributing to medication errors in hospitals and health systems.²⁵
3. Sound and noise: The standard for sound levels for medication safety zones is set at 50 decibels A-weighted for sound (dBA), the level of conversation.²⁴
4. Physical design and organization of work space: The design of the workplace environment can influence the effectiveness of the prescriber to perform tasks.²⁴ USP <1066> promotes ergonomic design of the workplace environment. Factors such as counter height, height of supplies, drawer lighting, and work clutter are noted to influence efficiency as well as safety.
5. Medication safety zones: Defined as a critical area where medications are prescribed, orders are entered into a computer or transcribed onto paper documents, and where medications are prepared, dispensed, or administered.²⁴
2. When reordering PN, each PN component should be reordered in its entirety, including full generic names and doses.
3. Patients with newly initiated PN should be monitored and have their orders reviewed more frequently.
4. The reordering process should be structured to require accountability for reviewing the orders, laboratory findings, and patient's condition. Simple processes (eg, a single-step "renew order" button) that lack this accountability should not be used. The following are categories for patients and examples for their corresponding monitoring frequencies:
 - a. Patients who are new to PN should be monitored daily until stable (more frequently if clinically significant metabolic abnormalities are found or patient is at risk for refeeding syndrome).
 - b. Patients in an unstable clinical condition (eg, acutely ill, critically ill, recovering from critical illness, recent surgery) should be monitored daily until stable (more frequently if clinically significant abnormalities are observed).
 - c. Stable patients in the hospital with no required changes in formulation for 1 week should be monitored every 2 to 7 days.
 - d. Stable patients in a hospital, long-term care, or home setting with no changes in formulation for more than 1 week should be monitored every 1 to 4 weeks or longer in select clinically stable patients.

Rationale

The process of ordering/prescribing PN is very complex and requires an environment that promotes safety. According to the United States Pharmacopeia (USP), the work environment has been identified as one of the most common reported factors known to contribute to medication errors.²⁴ In October 2010, The United States Pharmacopeial Convention published an official bulletin titled *Physical Environments That Promote Safe Medication Use, General Chapter <1066>*. This chapter focuses on the characteristics of the physical environment that are essential to promoting accurate medication use.²⁴ These guidelines provide an excellent resource to promote safe prescribing for the nutrition support clinicians to incorporate into their practice.

Question: Prescribing 4 (P4)

(P4) How often should the PN prescription be reordered after the initial order?

1. An institution-specific or organization-specific policy should be created to dictate the duration of a PN order.

Rationale

There are no known studies that examine whether the duration of a PN order or the frequency with which such orders are renewed impacts outcomes or safety measures. However, the collaborative multidisciplinary care approach and application of safe practices guidelines have repeatedly proven to reduce complications, costs, and inappropriate use of PN.²⁶ It is reasonable to assume that patients newly initiated on PN, especially those with preexisting electrolyte abnormalities or at risk for refeeding syndrome or with unstable clinical status (such as those newly critically ill or postoperative patients), will require more frequent monitoring. Similarly, patients who have been stable for some time may need less frequent monitoring. Policies regarding the frequency of PN order renewals improve monitoring practices. Protocols for ordering PN may be designed such that laboratory values must be entered or acknowledged prior to submitting the order as is common in home infusion practice. Published guidelines and literature on prescribing should be adopted and reinforced and each healthcare organization shall include clinicians with expertise in the area of nutrition support, preferably from multiple disciplines in the prescribing process.^{5,6}

Question: Prescribing 5 (P5)

(P5) How can education be provided to non-nutrition support specialist clinicians to improve PN prescribing and safety?

Recommendations

1. Prescribers from all disciplines, including physicians, pharmacists, nurse practitioners, physician assistants, and dietitians, should be educated on basic PN prescribing and monitoring.
2. Introductory didactic and experiential education/training about PN should be included in the core curriculum. Knowledge and skills should be evaluated for all clinicians in each discipline involved with PN as determined by the individual institution. Education and assessment materials and processes shall be developed and led by clinicians with expertise in the area of nutrition support, preferably from multiple disciplines.^{5,6}
3. In-depth education on PN should be included as a standard component of acute care and home care pharmacy and physician residency training. This is also applicable to all pharmacists, nurses, dietitians, physicians, physician extenders, and other clinicians involved in caring for patients who receive PN.

Rationale

There are few known studies evaluating the impact of safe prescribing education programs on the outcomes of patients receiving PN. Interdisciplinary teams, applying education as part of an overall quality intervention, have been successful in reducing unnecessary PN use and decreasing errors.²⁰ In general, participating in PN education programs has been associated with improvement in safer prescribing practices.²⁷ Such programs are well received by students who perceive a large gap in their training in safe prescribing practices.²⁸⁻³⁰ Safe prescribing, both in general and specific to PN, should be a component of all clinical training, including the core curricula of professional programs (medical, pharmacy, advanced practice nurse prescribers, nursing, nutrition, physician assistant, etc), residency, and specialty/fellowship programs for all who may be engaged in prescribing PN.

Topics for Further Research

1. Documentation of errors associated with PN prescribing
2. Impact of PN template standardization on PN prescribing and transcription errors
 - a. Impact of listing PN ingredients in the same format using amounts per day (or amounts per kg/d), using standard units of measure (eg, mEq, mmol) on PN ordering and transcription

- errors, especially with transition or transfer of patient care
- b. Impact of listing PN ingredients in a standard sequence on PN order forms and whether this can improve communication and reduce PN transcription-related errors, especially with transition or transfer of patient care
3. Impact of electronic PN orders and use of clinical decision support on accuracy and safety of PN therapy
 - a. Impact of electronic orders and clinical decision support vs handwritten paper PN orders on PN prescribing error occurrence
 - b. Impact of CPOE interface with ACDs vs no interface vs handwritten or verbal transcription/communication on PN prescribing and transcription errors
4. Demonstration of improved patient outcomes with incorporation of appropriate monitoring parameters on the PN prescription
5. Impact of a standard commercial PN product (premixed) vs compounded PN formulation on prescribing errors
6. Demonstration of improvement in time to achieve nutrition goals and reduced length of stay with consultation from a nutrition support clinician during the PN ordering process
7. Impact of healthcare organization PN education programs, PN competency assessment, and credentialing/certification on PN ordering errors and PN safety
8. Impact of PN clinical effectiveness or quality improvement processes on PN prescribing errors

References

1. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al; A.S.P.E.N. Board of Directors and Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition [published correction appears in *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:177]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28:S39-S70.
2. De Vries TP, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA; World Health Organization. Guide to good prescribing: a practical manual. http://whqlibdoc.who.int/hq/1994/WHO_DAP_94.11.pdf. Accessed May 20, 2012.
3. Pollock M, Bazaldua O, Dobie A. Appropriate prescribing of medications: an eight-step approach. *Am Fam Physician*. 2007;75:231-236, 239-240.
4. Jacobson JO, Polovich M, Gilmore TR, et al. Revisions to the 2009 American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards: expanding the scope to include inpatient settings. *Oncology Nurs Forum*. 2012;39:31-38.
5. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo J; A.S.P.E.N. Board of Directors and Task Force on Parenteral Nutrition Standardization. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31:441-448.
6. Standardized ordering and administration of total parenteral nutrition reduces errors in children's hospital. Agency for Healthcare Research and Quality website. <http://www.innovations.ahrq.gov/content.aspx?id=2323>. Updated July 17, 2013. Accessed May 20, 2012.

7. Maat B, Rademaker Carin MA, Oostveen MI, et al. The effect of a computerized prescribing and calculating system on hypo- and hyperglycemia and on prescribing time efficiency in neonatal intensive care patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:85-91.
8. Shamliyan TA, Duval S, Du J, Kane RL. Just what the doctor ordered: review of the evidence of the impact of computerized physician order entry on medication errors. *Health Serv Res.* 2008;43:32-53.
9. Brown CL, Garrison NA, Hutchinson AA. Error reduction when prescribing neonatal parenteral nutrition. *Am J Perinatol.* 2007;24:417-427.
10. Information to use in the event of an intravenous multivitamin shortage—May 2012: information to use in the event of adult IV multivitamin shortage. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. <http://www.nutritioncare.org/lcontent.aspx?id=5346>. Accessed August 5, 2013.
11. Information to use in the event of an intravenous amino acids shortage—October 2010. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. <http://www.nutritioncare.org/Index.aspx?id=5646>. Accessed August 5, 2013.
12. Information to use in the event of an intravenous fat emulsion shortage—June 2010. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. http://www.nutritioncare.org/Professional_Resources/Information_to_Use_in_the_Event_of_an_Intravenous_Fat_Emulsion_Shortage/. Accessed August 5, 2013.
13. Parenteral nutrition trace element product shortage considerations (5-19-2011). American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. http://www.nutritioncare.org/News/Parenteral_Nutrition_Trace_Element_Product_Shortage_Considerations/. Accessed August 5, 2013.
14. Parenteral nutrition cysteine product shortage considerations: September, 2011. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. http://www.nutritioncare.org/Professional_Resources/Guidelines_and_Standards/Guidelines/PN_Cysteine_Product_Shortage_Considerations/. Accessed August 5, 2013.
15. Holcombe B, Andris DA, Brooks G, Houston DR, Plogsted SW. Parenteral nutrition electrolyte/mineral product shortage considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:434-436.
16. The Joint Commission. Official “Do Not Use” abbreviations list. Information Management Standard IM 02.02.01.
17. Institute for Safe Medication Practices. List of error-prone abbreviations, symbols, and dose designations. <http://www.ismp.org/tools/errorproneabbreviations.pdf>. Accessed September 21, 2012.
18. Institute for Safe Medication Practices. Fatal 1,000-fold overdoses can occur, particularly in neonates, by transposing mcg and mg. *ISMP Medication Safety Alert!* September 6, 2007. <http://www.ismp.org/Newsletters/acutecare/articles/20070906.asp>. Accessed June 2012.
19. Gervasio J. Compounding vs. standard commercial parenteral nutrition product: pros and cons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:40S-41S.
20. Jacobson JO, Polovich M, McNiff KK, et al. American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards. *Oncology Nurs Forum.* 2009;36:651-658.
21. Institute for Safe Medication Practices. Mismatched prescribing and pharmacy templates for parenteral nutrition (PN) lead to data entry errors. *ISMP Medication Safety Alert!* June 28, 2012;17(13).
22. Boullata J, Guenter P, Mirtallo J. A parenteral nutrition use survey with a gap analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:212-222.
23. Radley DC, Wasserman MR, Olsho LEW, et al. Reduction in medication errors in hospitals due to adoption of computerized provider order entry systems. *J Am Med Inform Assoc.* 2013;20:470-476.
24. USP Chapter <1066> Physical Environments That Promote Safe Medication Use. 2010. The United States Pharmacopeial Convention.
25. Hicks RW, Becker SC, and Cousins DD, eds. *USP MEDMARX Data Report: A Report on the Relationship of Drug Names and Medication Errors in Response to the Institute of Medicine’s Call for Action*. Rockville, MD: Center for Advancement of Patient Safety, U.S. Pharmacopeia; 2008.
26. Boitano M, Bojak S, McCloskey S, McCaul DS, McDonough M. Improving the safety and effectiveness of parenteral nutrition: results of a quality improvement collaboration. *Nutr Clin Pract.* 2010;25:663-671.
27. Scobie SD, Lawson M, Cavell G, Taylor K, Jackson SH, Roberts TE. Meeting the challenge of prescribing and administering medicines safely: structured teaching and assessment for final year medical students. *Med Educ.* 2003;37:434-437.
28. Naritoku DK, Faingold CL. Development of a therapeutics curriculum to enhance knowledge of fourth-year medical students about clinical uses and adverse effects of drugs. *Teach Learn Med.* 2009;21:148-152.
29. Tobaiky M, McLay J, Ross S. Foundation year 1 doctors and clinical pharmacology and therapeutics teaching: a retrospective view in light of experience. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;64:363-372.
30. Garbutt JM, Highstein G, Jeffe DB, Dunagan WC, Fraser VJ. Safe medication prescribing: training and experience of medical students and housestaff at a large teaching hospital. *Acad Med.* 2005;80:594-599.

Parenteral Nutrition Order Review and Verification Process

Background

PN is a highly complicated therapy administered to patients in hospitals and alternative sites including the home and long-term care facilities. PN formulations may contain more than 40 ingredients, including amino acids, dextrose, IVFE, electrolytes, vitamins, trace elements, insulin, and other medications. PN is considered a high-alert medication because significant patient harm may occur when this therapy is used in error.^{1,2} A critical step in the PN process is a pharmacist’s review and verification of PN orders. Breaches in the review and verification processes have resulted in errors and patient harm.¹ Healthcare organizations have the opportunity to improve the safety of PN therapy by optimizing technology for prescribing PN and transmitting PN order information as well as standardizing the PN review and verification processes.

Question: Verification 1 (V1)

(V1) What are the essential components or attributes for safely transmitting PN orders to pharmacists for review and verification?

Recommendations

1. PN should be prescribed using a CPOE system that is fully integrated with an automated compounding device (ACD).³ “Fully integrated” is described to mean that the order entered into the CPOE system is transmitted electronically to the ACD without requiring reentry of any data and any modifications to an order are electronically transmitted back to the CPOE system for physician approval and signature.
2. When PN formulations are outsourced to a third-party vendor for compounding, PN orders should be prescribed using a CPOE system and electronically transmitted to the vendor to avoid transcription errors.
3. In the absence of a fully integrated system, PN should be prescribed using a standardized order template as an

- editable electronic document in order to avoid handwritten orders.
4. Verbal and telephone orders for PN should be avoided except for pharmacist to prescriber communication to modify or clarify the order.
 5. PN order data should be in a standardized format, including standardized sequence of ingredients, standard units, standard formulas, and formulation options¹ as described above in the Questions (P1–P2).
 6. If transcription into the ACD is required, the output of the PN order data should be formatted to support direct entry into the ACD without requiring reordering of the ingredients, manual calculations of amounts, or unit-of-measure conversions.
 7. Data should only be manually transcribed from the PN order into the ACD when absolutely necessary. Transcribed data should always be double-checked by independent processes to monitor accuracy.⁴ Multiple manual transcriptions of PN order data should be avoided.
 8. PN orders should be prescribed, transmitted, and compounded when supported by properly trained personnel who regularly perform this task.⁵ This is usually during the daytime hours.
 9. Vendors and application architects for CPOE systems should place priority on developing pathways for prescribing PN that support the prescriber with appropriate clinical decision support (as previously described), enforce standards of practice, and communicate directly with ACDs.
 10. Application vendors and application architects for CPOE systems should collaborate with ACD manufacturers to develop fully integrated systems.
 11. Application vendors and application architects for CPOE systems should collaborate with ACD manufacturers and outsourcing pharmacies to develop fully integrated systems.

Rationale

Few healthcare organizations currently use a CPOE system for prescribing PN formulations that is fully integrated with an ACD. While some healthcare organizations use a CPOE system for prescribing PN, the majority continue to use paper order forms to prescribe PN, including handwritten orders.^{6–8} Outsourcing pharmacies receive PN data in a variety of formats, including handwritten forms, which are commonly transmitted to the pharmacy. This may necessitate unit-of-measure conversion calculations, data manipulation, and transcription, which may result in errors. Editable electronic documents allow prescribers to complete orders and avoid the risks associated with handwritten orders.^{9,10} The lack of integration of the PN order with an ACD requires the manual entry of PN order data, which may lead to transcription errors.¹¹ A recent survey of PN practices reported that more than half of PN orders are

transcribed by a pharmacist from handwritten orders or a printed label or requisition.⁸ Two recent reports from the ISMP describe transcription errors. One was the death of a 6-week-old infant who received a dose of sodium 600 times the prescribed amount.¹² The second report describes a PN order data entry error in which nutrients were entered into an incorrect PN template, resulting in a patient receiving a hypotonic PN formulation.¹³ Sacks et al also described a PN system in which PN order data were transcribed from a handwritten order into a hospital pharmacy computer and then reentered into the ACD, thereby increasing the risk for transcription errors.¹¹ If the PN process requires transcriptions, limiting the number of times data are entered from one system to another will decrease the risk of data entry errors. PN errors associated with incorrect calculations or converting units of measure have been reported and may result in patient harm. The ISMP reported the death of a neonate who received PN that included zinc at a dose 1000 times the prescribed amount. This error was the result of a calculation error in converting mcg/100 mL to mcg/kg/d.⁵

There are numerous CPOE vendors but few offer templates for prescribing PN that are user-friendly, allow institution-specific customization, or interface with an ACD. Although the number of orders for PN is a small percentage of the total number of medications prescribed, it is one of the most complex and complicated therapies provided by pharmacies. A CPOE system that is fully integrated with an ACD improves the safety of the PN process.¹³

Question: Verification 2 (V2)

(V2) What improvements in the PN review and verification processes will enhance the safety of PN therapy?

Recommendations

1. Healthcare organizations shall have a written policy and procedure for pharmacists to review and verify PN orders.
2. The review and verification of PN orders should be conducted in an environment without distractions.
3. PN orders shall be reviewed by a knowledgeable and skilled pharmacist to assess that the order is clear and complete.
4. The PN order shall include the following elements:
 - a. Complete patient identifiers (patient name, medical record number or other unique identifiers, patient location)
 - b. Birth date and/or age
 - c. Allergies and associated reactions
 - d. Height and dosing weight in metric units
 - e. Diagnosis/diagnoses
 - f. Indication(s) for PN
 - g. Administration route/vascular access device (peripheral vs central)
 - h. Contact information for prescriber

- i. Date and time order submitted
 - j. Administration date and time
 - k. Volume and infusion rate
 - l. Infusion schedule (continuous or cyclic)
 - m. Type of formulation (dextrose/amino acids with separate infusion of IVFE or total nutrient admixture)
 - n. All PN ingredients shall be ordered as follows:
 1. Ingredients ordered as amounts per day (for adult patients) or amounts per kilogram per day (for pediatric and neonatal patients) rather than in amounts per liter, percent concentration, or volume.¹ “Amount per day” refers to macronutrients in grams per day and micronutrients in mEq, mmol, mcg, or mg per day.
 2. Electrolytes shall be ordered as the complete salt form rather than the individual ion.
 3. The PN order should contain the full generic name for each ingredient.^{1,14} Brand names should only be used when multiple products exist and/or when the brand name may assist in identifying unique properties of the specific dosage form (eg, inherent electrolytes in amino acid formulations, fatty acids in IVFE).¹⁴
 4. All abbreviations shall follow The Joint Commission standards on abbreviations.^{14,15} Abbreviations on the ISMP’s list of error-prone abbreviations, symbols, and dose designations shall not be used.¹⁶
 - o. A dose for each macronutrient
 - p. A dose for each electrolyte
 - q. A dose for vitamins, including multivitamins and/or individual vitamin entities. Multivitamins shall be included daily in PN formulations.^{1,17}
 - r. A dose for trace elements, including multicomponents and/or individual trace element entities
 - s. A dose for each non-nutrient medication (eg, insulin)
5. PN orders shall undergo a clinical review to assess appropriateness and shall include the following elements:
 - a. Indication is consistent with published guidelines.
 - b. Calculated osmolarity of the PN formulation is appropriate for the route of administration/vascular access device (peripheral vs central).¹
 - c. Each additive macronutrient, micronutrient, non-nutrient medication (eg, insulin) is evaluated to confirm that the dose is clinically appropriate for the patient’s nutrition needs, metabolic status, organ function, allergies, concomitant interventions, and other indices, and to confirm that the dose is consistent with institutional practice standards.
 - d. The formulation is compared with the previous day’s PN formulation, if any, to assess for substantial additions, deletions, increases, or decreases in dosages of macronutrients, micronutrients, or medications (eg, insulin).
 - e. When laboratory data are available, updated laboratory values that have been reported since the order was submitted should be reviewed for significant changes and, if present, the appropriateness of additive dosing should be reevaluated.
 6. PN orders shall undergo a formulation safety review that includes the following elements:
 - a. All ingredients are evaluated for compatibility with each other. Calcium-phosphate precipitation risk should be assessed according to institutional policies and procedures.
 - b. PN formulation is evaluated for expected stability from the time of preparation until the time that administration of the PN is complete. For example, emulsion stability of a total nutrient admixture should be evaluated.
 7. Healthcare organizations shall develop policies and/or protocols to clarify PN orders when doses are outside normal ranges or potential incompatibilities may exist (eg, adjusting calcium and phosphate doses to avoid the risk of calcium-phosphate precipitation, adjusting the IVFE dose when it is not expected to be stable as a TNA [ordering IVFE separately or adjusting IVFE dosage such that the daily dose achieves minimum concentration for stability]).
 8. Modifications to the prescriber’s original PN order shall be communicated to the licensed prescriber (or their designee) and documented in the patient’s medical record in a manner that is auditable.
 9. All PN orders that require transcription of order data should undergo an independent double-check⁴ process prior to compounding the PN formulation. The double-check shall be documented and auditable.
 10. All PN orders requiring calculations or conversion of units of measure should undergo an independent double-check⁴ process prior to compounding the PN formulation. All double-checks shall be documented and auditable.
 11. Recommendations for pharmacy review of PN orders apply whether the pharmacist reviewing the PN order is on site or at a remote location from the prescriber. The time dedicated for the pharmacist(s) to review PN orders should be based on the average number of PN orders and the estimated time to review, clarify, and/or modify a PN order at an organization.

12. PN orders that are completed in a hospital but outsourced to a third-party pharmacy for compounding and PN orders submitted to home infusion pharmacies should undergo the same standardized pharmacy review and verification process prior to transmission to the pharmacy for compounding.
13. Institutions shall create a home PN order process that provides a safe plan for multiple days of therapy. The prescription for home PN therapy should be written in a format that specifically reflects trends in laboratory values and previous days of PN therapy. An institutional daily PN order format should not be used as a home PN prescription.
14. Pharmacies have the same responsibility of maintaining the PN orders in their records as with other medication orders.
15. The healthcare organization shall develop criteria to evaluate and identify pharmacists who are competent to review and verify PN orders.
 - a. Pharmacists responsible for the review and verification of PN orders should have completed specialty residency training and/or be certified as a Board Certified Nutrition Support Pharmacist (BCNSP) by the Board of Pharmacy Specialties (BPS).
 - b. In the absence of pharmacists with specialty residency training or BCNSP certification, the organization should have methods to identify and evaluate pharmacists competent to review and verify PN orders such as the certification program offered by the National Board of Nutrition Support Certification (NBNSC) until such time that a pharmacist with specialty residency training or BCNSP certification is available.
 - c. In the absence of pharmacists with specialty residency training or BCNSP certification, the organization should provide formal training programs or an opportunity to participate in formal training programs to increase knowledge and skills in nutrition support and with a goal of becoming certified in nutrition support. Training should focus on evaluating dosage of macronutrients and micronutrients as well as prescribing non-nutrient medications (eg, insulin) and their compatibilities and stabilities in PN.
16. Pharmacists who review and verify PN orders should demonstrate competency at least annually.
17. Quality improvement programs should be in place to report, track, and analyze errors associated with the PN order review and verification process.

Rationale

The review of medication orders, including PN orders, involves many steps in which the pharmacist evaluates the order for

safety, efficacy, and appropriateness. These processes require knowledge of PN therapy and formulations; critical thinking and decision making by the pharmacist is crucial, and appropriate allotment of time is necessary.^{2,18} Before any PN formulation is compounded, the PN order is reviewed and verified. Standardizing these processes satisfies that all elements are included and the order is complete. The review and verification of PN orders includes both a clinical review and a pharmaceutical review. The verification is conducted to check that the PN order is complete and that the appropriate vascular access is in place for new patients beginning PN.² Additionally, the clinical review evaluates the appropriateness of the dose of each macronutrient and micronutrient as well as non-nutrient medications in the PN formulation. A pharmaceutical review of PN orders is also conducted to determine if the prescribed components are compatible and if the PN formulation is expected to be stable.²

A recent survey of PN practices reported that most institutions (60.2%) dedicate 0.6 full-time equivalent or more pharmacists to verify and review PN orders. However, 23.1% did not have any dedicated pharmacist time for these tasks. When a pharmacist is involved, most conduct both a clinical and pharmaceutical review of PN orders. The 2012 survey by the American Society of Health-System Pharmacists of pharmacy practice in hospitals reports that 11.1% of hospital pharmacies have pharmacists responsible for monitoring patients receiving PN therapy.¹⁹

The complexity of PN orders necessitates special knowledge and skills to adequately review PN orders. Special training programs focusing on all aspects of the review process, especially the total daily dose of PN components, will improve the review process and heighten the pharmacist's awareness and ability to identify errors.¹² Identification of errors in turn requires follow-up and/or clarification with the prescriber. In the recent survey of PN practices conducted by Boullata et al, the reasons for PN order clarification included illegible orders, doses outside normal ranges, incompatible additives, and incorrect PN volume or infusion rate.⁸ Errors and patient harm have also occurred when pharmacists misinterpreted information on the PN label when patients transferred from one healthcare setting to another (eg, home to hospital).¹ Failure to follow and be judicious with the verification and review processes have resulted in adverse events.^{1,5,12,13} Certification in nutrition support validates an individual's qualifications and level of knowledge to practice in this area.²⁰ BPS criteria for recognition states that the area of specialization shall be one for which specifically trained practitioners are needed to fulfill the responsibilities of the pharmacy profession in improving the health and welfare of the public, which are responsibilities that may not otherwise be fulfilled effectively. Nutrition support pharmacy practice fulfills that criteria.²⁰ In one paper, staff obtained certification in nutrition support and targeted individuals with specialty certification when recruiting for new staff. This resulted in a substantial increase in knowledge and ability of pharmacists to manage the associated complexities of PN.²¹

Question: Verification 3 (V3)

(V3) What are the steps healthcare organizations can take to improve the PN label and labeling system?

Recommendations

1. Healthcare organizations shall have a policy and procedure/protocol for standardized labeling of PN formulations.
2. Elements of the PN label include¹: (see Figure 3 and Figure 4)
 - a. Two patient identifiers (eg, name, medical record number, date of birth)
 - b. Patient location or address
 - c. Dosing weight in metric units
 - d. Administration date and time
 - e. Beyond-use date and time
 - f. Route of administration (central vs peripheral vascular access)
 - g. Prescribed volume and overfill volume
 - h. Infusion rate expressed in mL/h
 - i. Duration of the infusion (continuous vs cyclic)
 - j. Size of in-line filter (1.2 or 0.22 micron)
 - k. Complete name of all ingredients
 - l. Barcode
 - m. All ingredients shall be listed in the same sequence and same units of measure as PN order.
 - All PN ingredients shall be ordered in amounts per day (for adult patients) or amounts per kilogram per day (for pediatric and neonatal patients) rather than in amounts per liter, percent concentration, or volume. "Amount per day" refers to macronutrients in grams per day and micronutrients in mEq, mmol, mcg, or mg per day.
 - Electrolytes shall be ordered as the complete salt form rather than the individual ion. Each individual macronutrient and micronutrient ordered shall be listed with its corresponding dose.
 - For home or alternative site PN labels, a list of patient/caregiver additives shall be included; these additives shall be easily identified and differentiated from the other PN components. Techniques to identify patient additives include highlighting or an asterisk to identify the additives that are added just prior to administration.
3. Name of institution or pharmacy
4. Institution or pharmacy contact information, including telephone number
5. Auxiliary labels may be used to express individual electrolytes as mEq and the phosphorus content as mmol per day. The label may also include information on the amount of energy provided by each macronutrient or electrolytes intrinsic to the amino acids product.
6. If IVFEs are infused separately (vs TNA), the essential elements of the IVFE label are: (see Figure 5 and Figure 6)
 - a. Two patient identifiers (name, medical record number, date of birth)
 - b. Patient location or address
 - c. Dosing weight
 - d. Administration date and time
 - e. Route of administration (central vs peripheral access)
 - f. Prescribed amount of IVFE and volume required to deliver that amount
 - g. Infusion rate expressed in mL/h
 - h. Duration of the infusion (not longer than 12 hours)
 - i. Complete name of the IVFE, even though label placed on original manufacturer container
 - j. Beyond-use date and time
 - k. Name of institution or pharmacy
 - l. Institution or pharmacy telephone number
7. Labels for home PN formulations should be consistent with USP General Chapter <17>. ²² (See Figure 7)
 - a. Organize the prescription label in a patient-centered manner.
 - Organized in a manner that best reflects how most patients seek out and understand medical information
 - Includes only the most important patient information needed for safe and effective understanding
 - b. Emphasize instructions and other information important to the patient.
 - Prominently display information that is critical for patient's safe and effective use of therapy
 - At the top of the label, specify the patient's name, drug name (spelling out full generic and brand name), and strength/dose. Include explicitly clear directions for use in simple language
 - Directions should follow a standard format so the patient can expect that each element will be in the same regimented order each time the medication is received
 - c. Simplify language
 - Language on the label should be clear, simplified, concise, and familiar, and should be used in a standardized manner. Only common terms and sentences should be used.

- Use simplified, standardized sentences that have been developed to promote ease of understanding the instructions correctly.
- d. Give explicit instructions
- Do not use alphabetic characters for numbers.
 - Use standardized directions.
 - List which PN ingredients must be added by the patient/caregiver.
 - Ambiguous directions such as “take as directed” should be avoided unless clear and unambiguous supplemental instructions and counseling are provided.
- e. Include purpose for use of PN using clear, simple terms such as “for nutrition supplementation” or “to provide nutrition”
- f. Limit auxiliary information
- Auxiliary information should be evidence based in simple explicit language that is minimized to avoid distracting patients with nonessential information.
 - Information should be presented in a standardized manner and critical for patient understanding and safe medication use.
 - Use only icons for which adequate evidence suggests improved patient understanding about correct use of medication.
- g. Address limited English proficiency
- Whenever possible, the directions for use should be provided in the patient’s preferred language, otherwise there is risk of misinterpretation of instructions with limited English proficiency, which could lead to medication errors.
 - Whenever possible, the directions for use should also appear in English to facilitate counseling.
 - Medication names shall be in English so that emergency personnel and other intermediaries can have quick access to the information.
 - Translations of prescription labels should be produced using a high-quality translation process.
- h. Improve readability
- Labels should be designed and formatted so that they are easy to read.
 - Optimize typography using:
 - high-contrast print
 - simple uncondensed familiar fonts with space within letters and between letters
 - sentence case with initial capital followed by lowercase words
 - large font size for critical information
 - adequate white space between lines of text
 - white space to distinguish sections on the label such as directions for use vs pharmacy information
 - horizontal text only
 - never truncate or abbreviate critical information
 - highlighting, bolding, and other typographical cues should preserve readability and should emphasize patient-centric information or information that facilitates adherence
 - limit the number of colors used for highlighting
 - address visual impairment

Rationale

PN formulations are complex mixtures with multiple ingredients. The pharmacy-generated label is a critical tool used to compare the PN ingredients and administration information against the PN order. Standardized pharmacy labels for PN formulations provide information in a clear, uniform, and organized manner, and improves the verification processes for pharmacists.¹ Additionally, the label serves as a final check for those administering the PN, including nurses or patients/caregivers.¹³ Listing ingredients in a uniform sequence and units of measure removes the need for calculations and reduces the risk of misinterpretation. The misinterpretation of a PN label resulted in a child receiving an overdose of iron dextran and experiencing subsequent liver toxicity from iron overload.²³ The lack of standardization has created confusion, especially when patients are transferred from one healthcare environment to another.²⁴

Question: Verification 4 (V4)

(V4) What processes can healthcare organizations implement to improve the safety of PN therapy during shortages of PN components?

Recommendations

1. Healthcare organizations (including vendors and home infusion providers) shall have a process to communicate PN component shortages and outages to prescribers and staff who participate in providing PN therapy.²⁵
2. Healthcare organizations shall develop and approve written PN component substitution protocols to be used in the event of a PN component shortage or outage.²⁵
3. Healthcare organizations shall develop and approve written protocols for PN component substitution and/or conservation strategies to be used in the event of a PN component shortage or outage.²⁵

Patient Name _____ Medical Record Number _____ Birthdate/age _____ Patient location _____ Height and dosing weight: Ht: _____ cm Dosing Wt: _____ kg Diagnosis(es)/Indication(s) for PN _____ Vascular access device/location CVC type _____ Location _____	
Administration date _____ Administration time _____	
Macronutrients Amino acids* _____ Dextrose _____ IV Fat emulsion* _____ Electrolytes Sodium phosphate _____ Sodium chloride _____ Sodium acetate _____ Potassium phosphate _____ Potassium chloride _____ Potassium acetate _____ Magnesium sulfate/chloride _____ Calcium gluconate _____ Vitamins, Trace Elements Multi-component Vitamins* _____ Multi-component Trace Elements* _____ Other Additives (eg, individual vitamins or trace elements, regular insulin) _____	Amount/day g g g mmol of phosphate (Sodium ____ mEq) mEq mEq mmol of phosphate (Potassium __ mEq) mEq mEq mEq mEq mL mL
PN Instructions For Central (peripheral) Vein Administration Only Total volume _____ mL Overfill volume _____ mL Infusion rate _____ mL/h Start and Stop times _____ Cycle information _____ Do not use after date/time _____ ***** Discard any unused volume after 24 hours*****	
Prescriber and Contact information _____	
Institution/Pharmacy Name _____ Institution/Pharmacy Address _____ Pharmacy Telephone number _____	

Figure 3. Parenteral Nutrition Label Template: Adult Patient.

*Specify product name.

4. Healthcare organizations have a process to communicate PN component substitution protocols and PN component conservation strategies to prescribers and staff who participate in providing PN therapy.²⁵
5. Healthcare organizations have a process to implement PN component substitution protocols and/or PN component conservation strategies to prescribers and staff who participate in providing PN therapy.²⁵

Patient Name _____ Medical Record Number _____ Birthdate/age _____ Patient location _____ Height/Length and dosing weight: Ht/Length: _____ cm Dosing Wt: _____ kg Diagnosis(es)/Indication(s) for PN _____ Vascular access device/location CVC type _____ Location _____	
Administration date _____ Administration Time _____	
Macronutrients Amino acids ^a Dextrose IV Fat emulsion ^a Electrolytes Sodium phosphate Sodium chloride Sodium acetate Potassium phosphate Potassium chloride Potassium acetate Magnesium sulfate/chloride Calcium gluconate Vitamins, Trace Elements Multi-component Vitamins ^a Multi-component Trace Elements ^a Other Additives Cysteine Others (eg, regular insulin)	Amount/kg/day ^b g g g mmol of phosphate (Sodium ____ mEq) mEq mEq mmol of phosphate (Potassium ____ mEq) mEq mEq mEq mEq mEq mL mL mg/g amino acids
PN Instructions For Central (peripheral) Vein Administration Only Total volume _____ mL Overfill volume _____ mL Infusion rate _____ mL/h Start and Stop times _____ Cycle information _____ Do not use after date/time _____ ***** Discard any unused volume after 24 hours*****	
Prescriber and Contact information _____	
Institution/Pharmacy Name Institution/Pharmacy Address Pharmacy Phone Number	

Figure 4. Parenteral Nutrition Label Template: Pediatric/Neonatal Patient.

^aSpecify product name.

^bSince the admixture usually contains multiple sources of sodium, potassium, chloride, acetate, and phosphorus, the amount of each electrolyte/kg provided by the PN admixture is determined by adding the amount of electrolyte provided by each salt.

Patient Name _____ Medical Record Number _____	
Birthdate/age _____	
Patient location _____	
Height and dosing weight: Ht: _____ cm Dosing Wt: _____ kg	
Diagnosis(es)/Indication(s) for PN _____	
Vascular access device/location CVC type _____ Location _____	
Administration date _____ Administration time _____	
	Infusion Volume Amount/day
Intravenous fat emulsion^a	mL g
Instructions	
For Central or Peripheral Vein Administration	
Total volume _____ mL (may contain overfill)	
Infusion rate _____ mL/h	
Infuse over _____ h	
Do not use after date/time _____	
***** Discard any unused volume after 12 hours*****	
Prescriber Name/Contact Information _____	
Institution/Pharmacy Name	
Institution/Pharmacy Address	
Pharmacy Phone Number	

Figure 5. Standard Intravenous Fat Emulsion Label Template: Adult.

^aSpecify product name.

6. PN component conservation and allocation strategies should include the A.S.P.E.N. PN product shortage considerations for multivitamins, trace elements, IVFE, amino acids, electrolyte/minerals, and cysteine. Thiamine, ascorbic acid, pyridoxine, and folic acid should be given daily. Thiamine is critical. Several deaths have resulted from cardiac failure due to thiamine deficiency when long-term PN patients did not receive vitamins for 3 to 4 weeks. Patients receiving a carbohydrate load are particularly susceptible to thiamine deficiency.^{17,26-31}
7. Processes shall be in place to evaluate alternative PN components procured from compounding pharmacies, including compliance with USP General Chapter <797> Pharmaceutical Compounding-Sterile Preparations, federal laws and regulations, and state Boards of Pharmacy rules and regulations.
8. Processes should be in place to modify the PN order to reflect component outages and/or conservation strategies in a timely manner.
9. Processes should be in place to modify the PN label to reflect changes in the PN order due to component outages and/or PN component conservation strategies.
10. Processes should be in place to modify ACD software to reflect changes in PN components due to outages and/or conservation strategies. This includes compatibility of all ingredients and changing National Drug Code (NDC) numbers, which is mandatory for barcoding systems to function correctly. Any changes in ACD software should require two individuals to perform the validation check using a standardized process and checklist.
11. Quality improvement programs should be in place to track and analyze errors associated with PN

Patient Name _____ Medical Record Number _____							
Birthdate/age _____							
Patient location _____							
Height/length and dosing weight: Ht/length: ____cm Dosing Wt: ____kg							
Diagnosis(es)/Indication(s) for PN _____							
Vascular access device/location CVC type _____ Location _____							
Administration date _____ Administration time _____							
	<table border="0"> <tr> <td></td> <td style="text-align: center;">Infusion Volume</td> <td style="text-align: center;">Amount/kg/day</td> </tr> <tr> <td>Intravenous fat emulsion^a</td> <td style="text-align: center;">mL</td> <td style="text-align: center;">g</td> </tr> </table>		Infusion Volume	Amount/kg/day	Intravenous fat emulsion^a	mL	g
	Infusion Volume	Amount/kg/day					
Intravenous fat emulsion^a	mL	g					
Instructions							
For Central or Peripheral Vein Administration							
Total volume _____ mL (may contain overfill)							
♅ syringe							
♅ bottle							
Infusion rate _____ mL/h							
Infuse over _____ h							
Do not use after date/time _____							
***** Discard any unused volume after 12 hours*****							
Prescriber Name/Contact Information _____							
Institution/Pharmacy Name							
Institution/Pharmacy Address							
Pharmacy Phone Number							

Figure 6. Standard Intravenous Fat Emulsions Label Template: Neonate or Pediatric Patient.

^aSpecify product name.

- component outages and shortages. Errors associated with outages and shortages should be reported to the ISMP National Medication Errors Reporting Program.
- Severe PN component shortage information should be reported to the FDA Drug Shortage Program, ASHP, and A.S.P.E.N.
 - During outage or shortage of PN components, clinicians shall monitor patients for deficiencies. Anticipate an increase in deficiencies with ongoing shortages. Increase awareness and assessment for signs and symptoms of electrolyte and mineral deficiencies.
 - Providers may need to seek out other sources of PN components by coordinating with other healthcare institutions or other infusion companies.

Rationale

The drug shortage crisis continues in the United States and threatens the integrity of the pharmaceutical supply chain and compromises patient care, especially patients requiring PN

therapy.³² The number of new drug shortages has increased over the past 5 years, with the most significant being sterile injectable products.

To assess the effect of drug shortages on patient safety, the ISMP surveyed healthcare professionals. More than 1800 healthcare professionals responded and reported 1000 medication errors or adverse patient events due to a drug shortage. Of those who responded, 35% reported their institution had experienced a near miss during the past year due to a drug shortage; 25% reported an actual error, and 20% reported an adverse patient outcome.³³ Another drug shortage survey was conducted by Premier Healthcare Alliance. Over 300 pharmacy experts from hospitals and other healthcare sites participated. Shortages that may have resulted in a medication safety issue or error in patient care were reported as having been experienced by 89% of respondents.³⁴

To understand the impact of PN product shortages on patient safety, each step of the PN process should be considered. The steps of the PN process include procurement, management, prescribing, order review, compounding and dispensing,

Patient Name _____	
Patient Home Address _____	
Birthdate/Age _____	
Height and dosing weight: Ht: _____ cm Dosing Wt: _____ kg	
Vascular access device/location CVC type _____ Location _____	
Administration Date/Time/Indication	
Infuse 1 bag each day for nutrition.	
Infuse at _____ mL per hour over _____ hours	
Start at _____ (time)	
Stop at _____ (time)	
Macronutrients	Amount/day
Amino acids ^a	g
Dextrose	g
IV fat emulsion ^a	g
Electrolytes	
Sodium phosphate	mmol of phosphate (Sodium _____ mEq)
Sodium chloride	mEq
Sodium acetate	mEq
Potassium phosphate	mmol of phosphate (Potassium _____ mEq)
Potassium chloride	mEq
Potassium acetate	mEq
Magnesium sulfate/chloride	mEq
Calcium gluconate	mEq
Vitamins, trace elements	
Multi-component Trace Elements	mL
Add prior to administration	
Multi-component vitamins ^a	_____ mL to be added immediately prior to administration
Other Additives	
Insulin	_____ Units to be added immediately prior to administration
Medications	_____ Medication specific units (mcg, mg, g)
Specify if requires adding immediately prior to administration.	
Total Volume _____ mL Overfill volume _____ mL	
Do not use after: Date _____ Time _____	
Prescriber's name/phone number	
Institution/Pharmacy Name	
Institution/Pharmacy Address	
Pharmacy Phone Number	

Figure 7. Standard Home Parenteral Nutrition Label Template: Adult Patient (as an Example).

^aSpecify product name.

administration, monitoring, and patient outcomes. In a recent survey, 16.4% of respondents reported that patient outcome was directly affected by PN-related product shortages, including nutrient deficits, increased length of stay, and increased morbidity and mortality.⁸ Managing PN product shortages includes activities such as developing and revising policies and

procedures for rationing or restricting PN products, use of alternative products, prescribing systems, and changes in compounding and dispensing as the result of shortages.

PN product shortages may be so critical that prescribers may elect not to provide PN therapy because there are no products to prevent or treat complications. Outsourcing pharmacies

may dictate to customers PN product conservation strategies. Although this is severe, the PN product shortages have resulted in prescribing suboptimal therapy due to shortages or rationing of products. The prescribing step is affected as prescribers find it difficult to keep up with shortages, alternative products, rationing, restrictions, and so on. Furthermore, the prescribing process is constantly changing, and prescribers may use workarounds to circumvent safety checks. Lastly, an increase in the number of prescribing errors has been associated with shortages.³¹

Many of the same safety concerns have been identified in the PN order review step. Pharmacists who perform this step have difficulty staying current with shortages, alternative products, and rationing. There has been an increase in the number of PN orders that require clarification or those with prescribing errors.

The compounding and dispensing steps are associated with numerous patient safety issues resulting from PN product shortages. As with other aspects of the PN process, those responsible for compounding and dispensing find it difficult and stressful trying to keep up with the many shortages. During a shortage, alternative products that are unfamiliar or are similar in appearance to other products may be substituted. This may lead to errors. Furthermore, PN may be compounded using alternative products such as calcium chloride or magnesium chloride, for which there are insufficient stability and compatibility data or known unfavorable differences. Frequent changes in PN products or the size of the source containers necessitate a change in the configuration of ACD, increasing the potential for error. Some products cannot be configured for the ACD, requiring a manual addition to a PN formulation. Frequent changes in products, alternative products, ordering process, and ACD configuration may result in PN orders and PN bag labels that do not match. This creates significant concerns for those responsible for the administration of the PN admixture.

The PN product shortages affect the administration of PN whether administered by a nurse, patient, or caregiver. Just like others involved in the PN process, it is difficult and stressful to keep current with the shortages. As noted above, the PN order and PN bag labels may not match as the result of changes in the compounding process. With some shortages, patients may require supplemental electrolyte or mineral infusions when the alternative product cannot be added to the PN formulation due to stability or compatibility concerns. Increasing the number of times the patient's intravascular device is accessed may increase the risk of catheter-related bloodstream infections.²⁹ A recent study of PN practices reported the consequences of PN product shortages. Of the pharmacists responding, more than two-thirds reported that valuable time is consumed in developing contingencies. Additionally, 70.3% of respondents indicated that shortages interfere with the ability to meet patients' micronutrient needs, and almost half reported that shortages interfere with ability to meet macronutrient needs.⁸

The lack of a PN component increases the risk of a deficiency of that nutrient or complications. Shortages have been associated with patient harm. Anemia and leukopenia due to copper deficiency has been reported in an adult patient receiving PN without trace elements for 4 months.³⁵ Clinicians must have a heightened awareness of potential deficiencies and monitor for the deficiencies or associated complications.

The shortages pose safety risks throughout the entire PN process, from procurement to patient outcomes. Providing PN therapy during product shortages requires vigilance and continuous assessment of the entire PN process to optimize patient care quality and avoid patient harm.

Topics for Future Research

1. Demonstration of decrease in PN errors when CPOE systems are fully integrated with ACDs.
2. Demonstration of decrease in PN errors with elimination of handwritten paper PN orders and use of editable electronic orders or CPOE systems for prescribing PN.
3. Documentation of PN errors associated with PN verification process.
4. Documentation of PN errors associated with the clinical and pharmaceutical reviews of PN orders.
5. Documentation of PN errors associated with transcription of PN data from the order to an ACD.
6. Impact of PN order standardization on PN data transcription errors.
7. Demonstration of PN error reduction with implementation of standardized review and verification of PN orders.
8. Demonstration of a reduction in PN errors with implementation of a standardized checklist for the verification and review of PN orders.
9. Impact of a fully integrated electronic system for prescribing PN and data into an ACD.
 - a. Demonstration of medication error reduction
 - b. Demonstration of improved patient safety
 - c. Demonstration of decreased costs
10. Documentation of PN errors associated with PN order calculations.
11. Documentation of PN errors associated with misinterpretation of PN bag labeling.
12. Demonstration of PN error reduction with standardized PN labeling.
13. Development and implementation of a standardized home PN label that is consistent with the A.S.P.E.N. *Safe Practices for PN* and USP General Chapter <17>.
14. Evaluation of patient understanding and satisfaction with PN labeling that is consistent with the A.S.P.E.N. *Safe Practices for PN* and USP General Chapter <17>.
15. Demonstration of reduction in PN errors when PN orders are reviewed by a pharmacist with specialty residency training and/or BCNSP certification.

16. Report of successful PN formal training programs for pharmacists and pharmacy technicians.
17. Demonstration of PN error reduction with PN formal training programs for pharmacists and pharmacy technicians.
18. Compatibility of PN components, including macronutrients, micronutrients, and non-nutrient medications.
19. Determination of maximum osmolality of PN formulations for administration via peripheral veins.
20. Impact of PN product shortages on patient outcomes.

References

1. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al; A.S.P.E.N. Board of Directors and Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition [published correction appears in *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:177]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2004;28:S39-S70.
2. Boullata JI. Overview of the parenteral nutrition use process. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:10S-13S.
3. Institute for Safe Medication Practices. Mismatched prescribing and pharmacy templates for parenteral nutrition (PN) lead to data entry errors. *ISMP Medication Safety Alert!* June 28, 2012. Accessed November 25, 2012.
4. Institute for Safe Medication Practices. Independent double-checks: undervalued and misused. *ISMP Medication Safety Alert!* June 13, 2013. Accessed June 2, 2013.
5. Institute for Safe Medication Practices. 1,000-Fold overdoses can occur, particularly in neonates, by transposing mcg and mg. *ISMP Medication Safety Alert!* September 6, 2007. Accessed November 25, 2012.
6. O'Neal BC, Schneider PJ, Pedersen CA, Mirtallo JM. Compliance with safe practices for preparing parenteral nutrition formulations. *Am J Health-Syst Pharm*. 2002;59:264-269.
7. Seres D, Sacks GS, Pedersen CA, et al. Parenteral nutrition safe practices: results of the 2003 American Society for Parenteral and Enteral Nutrition survey. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2006;30:259-265.
8. Boullata J, Guenter P, Mirtallo J. A parenteral nutrition use survey with a gap analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;13:212-222.
9. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA*. 2005;293:1197-1203.
10. Shamliyan TA, Duval S, Du J, Kane RL. Just what the doctor ordered: review of the evidence of the impact of computerized physician order entry on medication errors. *HSR Health Serv Res*. 2008;43:32-53.
11. Sacks GS, Rough S, Kudsk KA. Frequency and severity of harm of medication errors related to the parenteral nutrition process in a large university teaching hospital. *Pharmacotherapy*. 2009;29:966-974.
12. Koppel R, Metlay JP, Cohen A, et al. Role of computerized physician order entry systems in facilitating medication errors. *JAMA*. 2005;293:1197-1120.
13. Institute for Safe Medication Practices. Another tragic parenteral nutrition compounding error. *ISMP Medication Safety Alert!* April 21, 2011. Accessed November 25, 2012.
14. Institute for Safe Medication Practices. Mismatched prescribing and pharmacy templates for parenteral nutrition (PN) lead to data entry errors. *ISMP Medication Safety Alert!* June 28 2012. Accessed November 25, 2012.
15. Jacobson JO, Polovich M, Gilmore TR, et al. Revisions to the 2009 American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society Chemotherapy Administration Safety Standards: expanding the Scope to Include Inpatient Settings. *Oncology Nurs Forum*. 2012;39:31-38.
16. The Joint Commission. Official "Do Not Use" abbreviations list. Information Management Standard IM 02.02.01.
17. Institute for Safe Medication Practices. List of error-prone abbreviations, symbols, and dose designations. <http://www.ismp.org/tools/errorproneabbreviations.pdf>. Accessed January 7, 2013.
18. Information to use in the event of an intravenous multivitamin shortage—May 2012: information to use in the event of adult IV multivitamin shortage. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. <http://www.nutritioncare.org/lcontent.aspx?id=5346>. Accessed January 6, 2013.
19. Meyer LD, Raymond CB, Rodrigue CM. Development and evaluation of a checklist for medication order review by pharmacists. *Can J Hosp Pharm*. 2011;64:199-206.
20. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education—2012. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013;70:787-803.
21. Durfee SM. Pharmacist specialty certification. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(2)(suppl):51S-52S.
22. Boitano M, Bojak S, McCloskey S, McCaul DS, McDonough M. Improving the safety and effectiveness of parenteral nutrition: results of a quality improvement collaboration. *Nutr Clin Pract*. 2010;25:663-671.
23. USP General Chapter <17> Prescription Container Labeling. 2012. The United States Pharmacopeial Convention.
24. Iron overdose due to miscommunication of TPN order: error alert. *Pharmacy Today*. September 1995.
25. Carey LC, Haffey M. Incident: home TPN formula order misinterpreted after hospital admission. *Home Care Highlights*. Spring 1995:7.
26. The Joint Commission. Medication Management Standard MM. 02.01. 2012.
27. Information to use in the event of an intravenous amino acids shortage. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. <http://www.nutritioncare.org/Index.aspx?id=5646>. Accessed January 6, 2013.
28. Information to use in the event of an intravenous fat emulsion shortage—June 2010. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. http://www.nutritioncare.org/Professional_Resources/Information_to_Use_in_the_Event_of_an_Intravenous_Fat_Emulsion_Shortage/. Accessed January 6, 2013.
29. Parenteral nutrition trace element product shortage considerations (5-19-2011). American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. http://www.nutritioncare.org/News/Parenteral_Nutrition_Trace_Element_Product_Shortage_Considerations/. Accessed January 6, 2013.
30. Holcombe B, Andris DA, Brooks G, Houston DR, Plogsted SW. Parenteral nutrition electrolyte/mineral product shortage considerations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011;35:434-436.
31. Parenteral nutrition cysteine product shortage considerations—September, 2011. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition website. http://www.nutritioncare.org/Professional_Resources/Guidelines_and_Standards/Guidelines/PN_Cysteine_Product_Shortage_Considerations/. Accessed January 6, 2013.
32. Holcombe B. Parenteral nutrition product shortages: impact on safety. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:44S-47S.
33. Institute for Safe Medical Practices. Drug shortages: national survey reveals high level of frustration, low level of safety. *ISMP Medication Safety Alert!* 2010;15(19):1-4. <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20100923.asp>. Accessed September 2, 2012.
34. Cheric C, Frazier J, Feldman M, et al. Navigating drug shortages in American healthcare: a premier healthcare alliance analysis. Premier drug shortage white paper. <http://www.premierinc.com/about/news/11-mar/drug-shortage-white-paper-3-28-11.pdf>. Accessed September 4, 2012.
35. Pramyothin P, Kim DW, Young LS, Wichansawakun S, Apovian CM. Anemia and leukopenia in a long-term parenteral nutrition patient during a shortage of parenteral trace element products in the United States. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:425-429.

Compounding

Background

Recent PN errors caused by a knowledge deficit, lack of training, insufficient competency, and poor proficiency with ACDs are areas of significant concern. Additionally, a lack of competency-based educational curriculum in schools of pharmacy or pharmacy technician training programs may contribute to PN errors. Very few suitable studies exist that characterize the formalized training of pharmacy students or technicians in the preparation of sterile products and admixtures. Available data suggest that when pharmacy students are formally taught aseptic technique skills with direct observation and assessment of parenteral compounding procedures, microbial contamination rates related to medium-risk level compounding (eg, PN compounding) decreased significantly from baseline toward the end of the 16-week course.¹ Several recommendations pertaining to the knowledge and competency of staff involved in the preparation of compounded sterile products were developed at the recent ISMP Sterile Preparation Compounding Safety Summit.² Surveys of pharmacists at the beginning of postgraduate training programs demonstrated that first-year pharmacy residents reported minimal experience (median = 2) on a scale from 1 to 5 (5, most experience and 1, no experience) with PN evaluations and IV admixtures. This suggests that there are educational deficits in current pharmacist training related to areas important for institutional or homecare pharmacy practice.³ Observational data from practicing hospital pharmacists and pharmacy technicians revealed that compounding error rates were 37% when PN formulations were manually compounded and 22% when prepared with an ACD. Errors included touch contamination, incorrect calculations performed by technicians, and bypassing the built-in safety check systems on ACDs.⁴

Question: Compounding 1–2 (C1–C2)

(C1) What compounding errors have been caused by deficits in knowledge, lack of training, competency, and proficiency?

(C2) What compounding errors have been caused by a lack of standardized educational curriculum in schools of pharmacy or pharmacy technician programs?

Recommendations

1. Schools of pharmacy in the United States shall develop curricula that address proper aseptic technique and USP Chapter <797> for making compounded sterile preparations (CSPs).
2. Pharmacy technicians shall be certified by the Pharmacy Technician Certification Board if they are involved in the making of CSPs, including PN.
3. Healthcare organizations shall provide a broad orientation with an in-depth training program focusing on CSPs for all staff members supervising or participating in the

preparation process. An ongoing competency assessment program shall be included in the training as well.

4. Healthcare organizations shall require annual competency evaluations of pharmacists and pharmacy technicians involved in preparation of CSPs. This should include:
 - a. Calculations
 - b. Compounding base solutions
 - c. Preparing dilutions or aliquots
 - d. Aseptic technique manipulations
 - e. Using technology (ie, ACD) for preparation
 - f. Anticipating incompatibilities (calcium, phosphate)
5. Organizations should develop a strategic plan for implementation of automation and technology for the sterile products service.
6. Pharmacists and pharmacy technicians shall be proficient in the proper use of technology (ie, ACD) when used for preparation of CSPs.
7. State Boards of Pharmacy should create a specific license and licensing requirements for infusion pharmacies and compounding pharmacies.
8. State Boards of Pharmacy should provide an in-depth training program focusing on CSPs for all State Board inspectors. An ongoing competency assessment program should be included in the training as well.

Rationale

The lack of standardized training emphasizing foundational concepts behind sterile compounding and aseptic technique is startling in today's professional programs educating both pharmacists and pharmacy technicians. Over the past 5 years, numerous reports of serious morbidity and mortality have appeared in the lay press due to a lack of training in aseptic technique with preparation of sterile products. The most recent tragic events have surrounded a rare outbreak of fungal meningitis that was traced to several lots of the injectable glucocorticoid methylprednisolone acetate compounded by the New England Compounding Center. Although these sterile injections were intended for back and joint pain, a lack of sterile compounding competency has sickened hundreds of patients and killed dozens.⁵ Even more relevant are the 9 deaths that occurred in Alabama during the preparation of amino acids under high-risk conditions and an error in sterile compounding technique. It is incumbent on pharmacists to check that all people involved in the oversight and preparation of CSPs obtain appropriate training and be evaluated on a regular basis through a competency assessment. Pharmacists would receive education in the physicochemical principles of pharmacy and practice experiences as part of a pharmacy school curriculum. Technicians would receive education in the operations of ACD hardware and software with varied practice experiences as part of the curriculum. Board certification for those involved in CSPs could guarantee a basic minimum requirement in lieu of

formalized training as part of a curriculum. The criteria required for nutrition support pharmacy board certification would suggest that these individuals are better prepared to allow fewer errors, although no data are available to support this contention. Anecdotal data would suggest that pharmacists and pharmacy technicians with specific education and many hours of hands-on experience are in the best position to be involved with PN compounding. In the workplace, pharmacists and technicians should participate in a comprehensive orientation and training program with an ongoing competency assessment plan.² This plan would evaluate all aspects of sterile compounding from calculations to the proper use of technology.

Question: Compounding 3 (C3)

(C3) How can organizations avoid PN errors by implementing soft and hard limits on an ACD?

Recommendations

1. Organizations shall implement specific computerized soft limits and hard (catastrophic) limits for PN ingredients based upon pharmacists' review that are consistent with the needs of their patient population.
2. Access to the ACD database is limited to select individuals qualified to manage and maintain this activity and all changes are traceable. Pharmacists and technicians shall be educated on interpretation and limitations of calcium-phosphate compatibility curves in the software.
3. Weight-based warning limits for doses shall be developed by clinicians with the assistance of the vendors. As an alternative, organizations may develop and use their own weight-based warning limits.
4. Only pharmacists shall be allowed to override alerts. An independent double-check process should be completed by another pharmacy staff member, ideally another pharmacist.²
5. Healthcare organizations should check that all unresolved ACD alerts encountered during the PN order entry process should be presented to the person reviewing the order entry so they can also view and respond to the alerts.
6. Healthcare organizations shall reinforce the importance of reacting to the ACD alerts and documenting all interventions.
7. Healthcare organizations should review available reports detailing the frequency of overrides as well as the frequency of overrides for specific PN components.

Rationale

Limits can be placed on the doses of each PN component to optimize safety within the compounding process. These limits

can be automated within the PN order-prescribing, reviewing, and/or compounding process. The term "hard limits" refers to alerts that indicate that a component is outside a determined safe range and shall not be exceeded; these are also referred to as "catastrophic" given patient outcomes if exceeded.² "Soft limits" refer to alerts that indicate an unusual dose that requires further evaluation. Once addressed, any alert that is overridden or any dosing that is revised will require documentation of the rationale. Compared with manual methods, the software application available with ACDs should lead to improved compounding accuracy, enforcement of proper compounding sequence, and a reduction in opportunities for human touch contamination. However, preparing PN admixtures with an ACD is not an error-free process. Error rates in compounding complex preparations such as PN admixtures have been reported to be 22% when automated in part and 37% when manually prepared.⁶ Organizations may improve the safety of using PN compounding systems by requiring that all doses being compounded pass through an order entry/clinical decision support system and by ensuring that those systems' clinical decision support features are properly enabled and configured. Transcription of PN order data from an order-calculating software package into a compounding device should be avoided. In a recent survey on PN use, Boullata et al found that dose limit warnings were active in only two-thirds of organizations that used ACDs for preparing PN formulations.⁷ ISMP Medication Safety Alerts from 2007 and 2011 described incidents in which adverse outcomes resulted, in part, from the absence of dose limit warnings.^{8,9} In both instances, infants received lethal doses of a micronutrient (zinc in one case, sodium in the other) when a manual order entry error was either not detected by the existing dose limits or dose limit alerts were not active. After reviewing the incidents, ISMP made a number of safe practice recommendations. Among these was the recommendation to install, test, and maximize automated dose-limit warnings in the pharmacy computer system and the ACD order entry system, particularly for high-alert medications such as PN and its ingredients. Further, ISMP recommends that each organization develop weight-based dosing limits applicable to their patient populations, as ACD vendor-established "catastrophic" limits may still allow entry of a potentially fatal dose into the software without issuing a warning.^{8,9}

The ASHP guidelines on the safe use of ACDs for the preparation of PN admixtures state that the pharmacy department should develop a monitoring and surveillance plan that promotes safe and efficacious use of the device at all times.¹⁰ This plan should include a review of dose-limit alerts and overrides, utilizing the reporting capabilities of the ACD or pharmacy computer system.

DeBoer and Maddox described a review of smart pump data after implementation throughout the Sanford USD Medical Center.¹¹ Three to six months of smart pump data were collected for each unit and an analysis of edit variance detail and override variance detail was performed. After the initial review

was completed, data were analyzed for medications included in the ISMP high-alert medication list. Work practices were evaluated and revised with the goal of encouraging fewer edits and overrides. In a similar fashion, data from the ACD or pharmacy computer system should be regularly reviewed in the assessment of trends and other long-term measures of performance.

Question: Compounding 4 (C4)

(C4) What role does United States Pharmacopeia (USP) Chapter <797> play in preventing PN errors?

Recommendations

1. Healthcare organizations shall comply with USP Chapter <797> standards.¹²
2. Outsourcing should be considered as an alternative to in-house compounding when the healthcare organization does not possess the technological resources or staffing to prepare PN admixtures according to USP Chapter <797>. The decision to outsource should require that the pharmacy outsourcing PN production exercise due diligence to monitor that the outsourcer also operates within USP <797> guidelines.
3. Standardized, commercially available PN products may be viable options to manually compounded sterile PN products when compliance with USP Chapter <797> and accepted guidelines from patient safety organizations is not feasible.
4. Healthcare organizations shall have policies and procedures that address using multichamber, standardized, commercial PN products within their formulary.
5. Healthcare organizations shall have well-defined policies and procedures that guide the preparation of PN admixtures.
6. Healthcare organizations must identify standardized workflow processes that include quality control, process change control, and documentation practices. These standardized operating procedures should encompass the entire compounding process from order entry to verification of the final labeled product.
7. Healthcare organizations should develop a strategic plan to include technology/automation for sterile compounding and consider using IV workflow software.²
8. When an ACD is used to prepare PN admixtures, policies and procedures shall be developed that address performance requirements and responsibilities, control of the ACD in daily operations, safety and efficacy features, quality assurance monitoring and documentation, storage and inventory, education and training, and device variability and maintenance.
9. Privileges to make changes in the ACD database shall be restricted to a limited number of pharmacy staff who are well trained in both the theory and the mechanics of this process.²
10. Customized order entry templates created by organizations should have a documented standard review process by qualified staff person that includes review and testing of the clinical decision support that is expected to alert the pharmacist to significant warnings. The use of a checklist or sign-off sheet shall be required and two staff members, including at least one pharmacist, shall sign off on or validate the template.²
11. The additive sequence in compounding shall be optimized and validated as a safe and efficacious method. Manufacturers of ACDs shall provide an additive sequence that promotes the safety of the compounding device. This compounding sequence should be reviewed with the manufacturer of the PN products used by the organization.¹³
12. The use of a checklist or signoff sheet shall be required when adding new products, including new and alternative generics, changes in vial size or concentration, and when making other modifications to the ACD database (eg, changes in privileges, changes in data requirements). Two staff members shall be required to sign off on or validate changes. (This process would not apply to inputting a new lot number for a product already in the database.)²
13. Barcode verification shall be used to verify product identity during ACD setup and replacement of ingredients.²
14. An independent double-check process for the initial daily ACD setup shall be performed by two staff members using a printed checklist. Verbal affirmation should take place to validate placement of all additives and base solutions, including name, concentration, and container size.² When the vendor of the compounding system describes a validated system for proper setup, that system should be followed.
15. Tubing set(s) shall be traced from the source container to the port where it is attached during the initial daily ACD setup and with each change in the source container.²
16. If multiple containers of a single additive are used during the preparation of a single CSP, all empty containers shall be presented to the pharmacist and verified as part of the final check process prior to dispensing the final CSP.²
17. When an ACD is used, it should deliver all ingredients. Manual compounding should only be used:
 - a. If the volume of a PN component to be mixed is less than the ACD can accurately deliver.
 - b. If there is an interaction between a PN component and a component of the ACD (eg, insulin and tubing).
 - c. If there is a chemical interaction between PN components that cannot be mitigated by sequencing the addition of ingredients.
 - d. During a shortage of a specific PN component, manual compounding can be a consideration as part of conservation efforts.

18. Verification of manual additives should include inspection of the actual vials and syringes that contain the additives.⁹ Proxy methods of verification (eg, syringe pullback) shall not be used.²
19. If the manual method is being used, the process should be standardized to promote safety and efficacy.¹³ The use of a checklist or sign-off sheet shall be incorporated into the manual process.
20. PN orders should be prescribed, transmitted, and compounded when supported by properly trained personnel who regularly perform this task.⁹ This is usually during the daytime hours.
21. In facilities that care for adult, pediatric, and neonatal patients, the preparation of CSPs for each population shall be separated by time or location. Separation strategies can include the use of different colored bins for assembling products to be prepared.²
22. At least three verification processes should occur in the pharmacy: (1) after initial order entry of PN, (2) before manually injecting additives into the PN, and (3) once the PN has been compounded.⁹ In-process or end-product testing requires that the PN preparation be held pending results. It may be better to fully automate and validate the entire PN compounding process to prevent errors from being made in the first place.
23. Organizations should develop a drug conservation policy that addresses the handling and disposition of PN components (while maintaining their integrity and sterility) that may be in short supply due to market conditions, as these shortages can affect workflow conditions.
24. The physical environment in which PN compounding takes place should be assessed in terms of lighting, interruptions and distractions, sound and noise, ergonomics, and medication safety zone. USP General Chapter <1066> describes optimal physical environment standards that promote safe medication use throughout the medication-use process.¹⁴ Any deficiencies should be addressed following organizational chain of command.
25. Once a standardized process for compounding PN has been implemented, organizations should review and revise the process on an annual basis along with a review of personnel compounding behavior.
26. Operation of the compounding process must be routinely observed for procedural compliance and corrective action must be taken immediately if noncompliance is observed.

Rationale

An ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings published in 2012 found that overall, 65% of hospital

pharmacy departments reported having a United States Pharmacopeia (USP) Chapter <797> compliant cleanroom.¹⁵ Having a USP Chapter <797> compliant cleanroom differed significantly by hospital size, with more than 87.5% of the largest hospitals (600 or more staffed beds) having a compliant cleanroom, compared with 48.1% of hospital pharmacy departments in hospitals with fewer than 50 beds. Commercially available PN multichamber bags were used by 36% of hospitals as the predominant form of PN formulation. ACDs were used by 20.4% of hospitals, followed by gravity methods (17.4%) and outsourcing compounding activities (14.6%); 11.6% of hospitals did not prepare PN formulations. The method of preparing PN differed significantly by hospital size. Larger hospitals most commonly used ACDs or outsourced preparations. Hospitals with fewer than 50 staffed beds most commonly used commercially available dextrose/amino acid formulations or TNA did not prepare any PN admixtures or used gravity methods to prepare PN.¹⁵

Organizations should refer to a number of available guidelines and articles regarding standardization of the PN compounding process (see Table 2). Organizations compounding PN admixtures must have well-defined policies and procedures to guide each step of preparation and shall comply with standards set forth in USP Chapter <797>.² Compounding PN “as usual” is no longer acceptable if it does not comply fully with USP Chapter <797>.¹⁸ Error rates in compounding complex preparations such as PN admixtures have been reported to be 22% when automated in part and 37% when manually prepared.⁶ Error rates of 24% in PN preparation were identified in a prospective observational study.¹⁹ Compounding errors that result in an unexpected patient event occur in 30% of hospitals.⁶ The USP chapter that describes the compounding of sterile preparations provides minimum practice and quality standards based on current scientific information and best sterile compounding practices.¹² Organizations that are unable to comply with USP Chapter <797> and accepted guidelines from patient safety organizations should consider alternative compounding options such as outsourcing or standardized commercially available PN products.

Policies that require prescribers to order PN daily before a specified deadline should be established and enforced to maximize the safety with which these admixtures are prepared and dispensed. Pharmacy staff should be aware of all patients who are receiving PN and check if orders have not been received by the established deadline. PN ingredients considered to be very small volumes that staff manually prepare, check, and inject require verification, including inspection of the vials and syringes containing such additives. Verification of manual additives should include inspection of the actual vials and syringes that contain the additives. Proxy methods of verification such as the syringe pull-back method of verification should not be used in the preparation of PN and other high-alert CSPs and shall not be used without the presence of the actual original source containers (medication and diluent).²

Table 2. Documents Discussing the Standardization of the Parenteral Nutrition Preparation Process.

Source Title	Publisher	Publication Year	Reference Number
USP Chapter <797> – “The objective of this chapter is to describe conditions and practices to prevent harm, including death, to patients that could result from the following: (1) microbial contamination (nonsterility), (2) excessive bacterial endotoxins, (3) variability in the intended strength of correct ingredients that exceeds either monograph limits for official articles (see ‘official’ and ‘article’ in the General Notices and Requirements) or 10% for nonofficial articles, (4) unintended chemical and physical contaminants, and (5) incorrect types and qualities of ingredients in Compounded Sterile Preparations (CSPs).”	USP	2006	12
ISMP Sterile Preparation Compounding Safety Summit Proceedings	ISMP	2013	2
A.S.P.E.N. Statement on Parenteral Nutrition Standardization	A.S.P.E.N.	2007	16
ASHP guidelines on the safe use of automated-compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures.	ASHP	2000	10
Safe Practices for Parenteral Nutrition	A.S.P.E.N.	2004	13
Compounded vs standardized commercial parenteral nutrition products: A.S.P.E.N. Parenteral Nutrition Safety Summit	A.S.P.E.N.	2012	17

ASHP, American Society of Health-Systems Pharmacists; A.S.P.E.N., American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; ISMP, Institute for Safe Medication Practices.

Independent double-checks should be incorporated into the compounding process. At least three verification processes should occur in the pharmacy: (1) after initial order entry of PN, (2) before manually injecting additives into the PN, and (3) once the PN has been compounded. Each step in the verification process should require a pharmacist to compare the actual prescriber’s order to the printed labels, and the printed labels to the additives and final product, as appropriate. Verification of manual additives should include inspection of the actual vials and syringes that contain the additives. The final verification of the compounded PN should include a comprehensive review of the PN order, the label on the product and the compounding work label, and a visual inspection of the CSP. Quality control checks and verification of replacement components on the compounder either manually or via barcoding should also be required, as should an independent double-check of any calculations.⁹

PN multichamber bags, which are designed to reduce the risk for instability or precipitation, are available. These multichamber bags separate components of the PN formulation with a bar or seal until just prior to activation and administration. The contents of the chambers should be mixed and any additives introduced by pharmacy staff prior to dispensing the formulation. However, if these products are used in home care, patients and/or caregivers shall be provided with thorough training regarding the procedure for properly mixing the product before use. In addition, the containers should be accompanied by auxiliary labels alerting users to the need to mix the product prior to administration.

Organizations should review and revise the PN compounding process on an annual basis. A number of analytical methods have been applied to another high-risk complex compounding process, such as the preparation of chemotherapy. Bonan et al describe a multidisciplinary team’s application of the Hazard Analysis and Critical Control Points method to preparation of anticancer drugs.²⁰ The team identified 11 critical points. Monitoring, control measures, and corrective actions were identified for each risk. Over a 10-month period, 16,647 chemotherapy preparations were compounded with 1157 nonconformities for the 11 critical control points. These included 693 compounding sheet errors and 131 analytical nonconformities. Aboumatar et al reported the outcomes of application of Lean Sigma solutions to the chemotherapy preparation process.²¹ Once mistake-proofing interventions were introduced via workspace redesign, process redesign, and developing standard operating procedures for pharmacy staff, reported medication errors reaching patients causing an increase in patient monitoring decreased and the number of reported near misses increased. These improvements would be welcomed in the PN use process.

Topics for Further Research

1. The impact of the educational level and training of sterile compounding personnel on PN compounding error rates.
2. The impact of State Boards of Pharmacy inspections on PN compounding error rates.

3. Impact of the sequence for adding macronutrients, micronutrients, and non-nutrient medications on PN stability and compounding error rates.
4. Impact of multichamber PN admixtures (commercially available vs customized compounded) on stability, including risk of precipitation.
5. The impact of standardized, commercial PN products vs customized compounded PN admixtures on infections, stability, and preparation errors.

References

1. Isanhart CM, McCall KL, Kretschmer D, Grimes BA. Parenterals laboratory course to reduce microbial contamination rates in media fill tests performed by pharmacy students. *Am J Pharm Edu.* 2008;72(2):27.
2. Rich DS, Fricker MP, Cohen MR, Levine SR. Guidelines for the safe preparation of sterile compounds: results of the ISMP sterile preparation compounding safety summit of October 2011. *Hosp Pharm.* 2013;48:282-294, 301.
3. Garris K, Wellein MG, Wessell A, Ragucci D, Blair MM. First-year residency candidates' experience in various areas of pharmacy practice. *Am J Pharm Edu.* 2008;72(1):6.
4. Flynn EA, Pearson RE, Barker KN. Observational study of accuracy in compounding I.V. admixtures at five hospitals. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54:904-912.
5. Outterson K. Regulating compounding pharmacies after NECC. *N Engl J Med.* 2012;367:1969-1972.
6. Flynn EA, Pearson RE, Barker K. Observational study of accuracy in compounding IV admixtures in five hospitals. *Am J Health-Syst Pharm.* 1997;54(8):904-912.
7. Boullata JI, Guenter P, Mirtallo JM. A parenteral nutrition use survey with gap analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:212-222.
8. Institute for Safe Medication Practices, Medication Safety Alert, April 21, 2011. Safety Brief: Parenteral Nutrition deaths tied to drug shortage. <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/articles/20110421.asp>. Accessed June 2012.
9. Institute for Safe Medication Practices, Medication Safety Alert, September 6, 2007. Fatal 1,000-fold overdoses can occur, particularly in neonates, by transposing mcg and mg. <http://www.ismp.org/Newsletters/acutecare/articles/20070906.asp>. Accessed June 2012.
10. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP guidelines on the safe use of automated compounding devices for the preparation of parenteral nutrition admixtures. *Am J Health-Syst Pharm.* 2000;57:1343-1348.
11. DeBoer E, Maddox M. Advancing Medication Safety with Smart Pump Data. May 2011. http://www.pppmag.com/article_print.php?articleid=898. Accessed May 2012.
12. United States Pharmacopeia. USP chapter <797>; Pharmaceutical Compounding—Sterile Preparations. *United States Pharmacopeial Convention, Inc.* 2006.
13. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al. Safe practices for parenteral nutrition [published correction appears in *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2006;30:177]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28:S39-S70.
14. United States Pharmacopeial Convention. Chapter <1066> Physical Environments That Promote Safe Medication Use. *The United States Pharmacopeial Convention.* 2010.
15. Pedersen CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: dispensing and administration—2011. *Am J Health-Syst Pharm.* 2012;69:768-852.
16. Kochevar M, Guenter P, Holcombe B, Malone A, Mirtallo JM. A.S.P.E.N. statement on parenteral nutrition standardization. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2007;31:441-448.
17. Gervasio J. Compounding vs. standardized commercial parenteral nutrition product: pros and cons. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:40S-41S.
18. Kastango ES. Compounding USP <797>: inspection, regulation, and oversight of sterile compounding pharmacies. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:38S-39S.
19. Sacks GS, Rough S, Kudsk KA. Frequency and severity of harm of medication errors related to the parenteral nutrition process in a large university teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 2009;29(8):966-974.
20. Bonan B, Martelli N, Berhoune M, et al. The application of hazard analysis and critical control points and risk management in the preparation of anti-cancer drugs. *Int J Qual Health Care.* 2009;21:44-50.
21. Aboumatar HJ, Winner I, Davis R, et al. Applying Lean Sigma solutions to mistake-proof the chemotherapy preparation process. *Joint Comm J Qual Pat Safety.* 2010;36:79-86.

Parenteral Nutrition Administration

Background

Because PN administration errors occur at the point of patient contact, mistakes in this phase of the medication delivery process are less likely than other types of PN errors to be intercepted and more likely to cause harm. In addition, the broad range of healthcare settings in which PN administration takes place—from critical care to home care—raises the potential for disparities to exist in the technology, equipment, and knowledge and skills of the nursing staff and caregivers responsible for PN administration. Although once uncommon, PN is administered with increasing frequency in long-term care and skilled nursing facilities. Regardless of the setting or the number of patients receiving the therapy in a given facility, the classification of PN as a high-alert medication requires healthcare organizations to develop evidence-based policies and procedures designed to promote safe PN administration and to validate the competence of those responsible for delivering this complex form of IV therapy.

Question: Administration 1 (A1)

(A1) What system-based measures can organizations implement to enhance the safety of PN administration?

Recommendations

1. Written policies and procedures shall be developed to standardize nursing practices for the administration of PN throughout the organization.
2. Education and competency assessment shall be provided to newly hired nurses and patients or caregivers who are responsible for PN administration.
3. Healthcare organizations should conduct ongoing validation of competency in PN administration based on changes in practice related to PN administration, results of medication error monitoring, and/or the

- vulnerability of the patient population (eg, high acuity patients, including neonates and the critically ill).
4. Healthcare organizations that provide nursing services related to home infusion shall establish mechanisms for periodic reassessment of knowledge and techniques used by patient or caregivers for home PN.
 5. Interdisciplinary quality improvement programs shall incorporate analysis of medication errors associated with PN administration and knowledge of errors that occur in other institutions.
 6. Safeguards shall be implemented to address specific problem areas as indicated by analysis of PN administration errors.
 7. An interdisciplinary process should be employed for selecting and evaluating equipment and technological aids, such as smart pumps and barcoding to reduce errors in PN administration.
 8. Healthcare organizations shall develop policies and procedures that address extravasation of PN formulations.
 9. Acute care facilities should establish a policy that prohibits the use of a PN formulation prepared for administration at home or in subacute or long-term care facilities.
 10. Protocols for safe operation of infusion pumps shall stipulate rules regarding alarm silencing, modification, and disabling.
 11. Healthcare organizations should purchase infusion pumps with capacity to reduce errors due to incorrect programming. Whenever possible, infusion pumps should be standardized throughout the organization.

Rationale

Data pertaining to the incidence of errors related to PN administration are scarce. A recent survey revealed that 44% of organizations do not track PN-related medication errors and do not know where in the process errors may be occurring.¹ The literature does provide some insight into the scope of the problem. In particular, the frequency with which case reports of PN-related errors involve neonatal and pediatric patients suggests that this population may be most vulnerable to PN administration errors.²

One prospective observational study of errors associated with PN found that 35% of PN-related errors occurred during the administration process.³ In a similar audit of 18,588 PN days in a tertiary pediatric hospital, administration-related errors accounted for 30% of all PN errors.⁴ In addition, data gathered over a 5-year period from a national medication error-reporting program revealed 266 errors associated with IVFE in neonatal intensive care units, 93.2% of which occurred in the administration phase.^{5,6} Another report of quality improvement data from a single 39-bed unit caring for neonates to young adults indicated that in one 6-month period, PN and IVFE errors accounted for 25% of all medication errors.⁷

Standardized Procedures and Competency Validation. Failure to follow established procedures plays a prominent role in PN administration errors.² While human factors frequently contribute to PN errors, organizational efforts to strengthen the safety of PN administration must extend beyond a focus on individual performance and center on identifying system-based approaches to reduce errors.^{8,9} Fundamental to this process is the development and articulation of nursing policies and procedures for PN administration that standardize nursing practices based on published clinical guidelines.^{2,5,10} These policies and procedures shall be reviewed and revised on a regular basis. Table 3 provides an outline of essential components of nursing procedures for safe PN administration.

Healthcare organizations, regardless of setting (acute care to home care), shall conduct ongoing education of nurses and patients or caregivers and establish mechanisms to validate competence in PN administration. At a minimum, competency validation should occur in the following circumstances: as part of orientation for newly hired nurses, when a change in protocol or procedure takes place, with the introduction of new equipment or technology, and when quality improvement monitoring or other data sources reveal a gap in skills or knowledge related to PN administration.¹¹ Home infusion nursing care providers shall establish processes for periodic reassessment of knowledge and techniques used by patients or caregivers in the delivery of PN in the home.¹² Studies of educational initiatives aimed at reducing intravenous medication errors have not consistently produced the desired impact on error rates.¹³ The optimal strategy (simulation, case scenarios, observation, etc) for providing continuing education aimed at reducing medication errors remains unclear, emphasizing the importance of using a variety of educational strategies and maintaining vigilance in evaluating their effectiveness.

Policies and procedures related to PN administration should address management of extravasation of PN formulations into perivascular or subcutaneous tissues.¹⁴⁻¹⁸ Although most often associated with peripheral vein infusions, PN extravasation can occur with all types of vascular access devices (VADs).^{11,17} A number of factors influence the extent of tissue damage, including pH, osmolarity, electrolyte content, and duration of tissue exposure.¹⁷ No controlled trials are available for the management of PN extravasations, but consensus-based recommendations include stopping the infusion, aspiration of residual fluid, elevation of the limb, and application of cold therapy.^{11,17} Treatment with hyaluronidase has also been described for extravasations of PN and hypertonic dextrose.^{17,19} Education for nursing staff and nutrition support clinicians should include ongoing assessment of the vascular access site and appropriate interventions in the event of an extravasation.

Organizations must also develop policies pertaining to the administration of PN formulations brought in from home or from another facility. The inability to verify the stability and sterility of the formulation—as required by The Joint Commission standards—raises serious safety concerns.²⁰ The lack of medical and pharmacy review can potentially lead to

Table 3. Essential Components of Nursing Policies and Procedures for PN Administration.

-
- A. Role responsibilities, delegation considerations
 - B. Required equipment
 - C. Verification procedures
 - 1. Confirmation of patient identity according to organizational policy
 - 2. Use of PN formulas prepared in another institution
 - 3. Checking PN label against the order including formulation components, route, and rate of delivery, expiration date
 - 4. Inspection of formulation to detect defects or visual changes
 - 5. Verification of appropriate vascular access prior to initiating PN infusion
 - Tip location: newly inserted lines and those in place on admission
 - Safeguards to avoid tubing misconnections—trace tubing to the body before making the connection
 - Confirm patency
 - D. Administration
 - 1. Policy regarding verification of pump settings
 - 2. Observation of formulation integrity during infusion
 - 3. Importance of maintaining PN infusions at the prescribed rate—avoid interruptions for routine care or adjustments for infusions that are off schedule
 - 4. Guidelines for medication administration for patients receiving PN
 - Policies for co-infusing IVFE or other medications with PN
 - Policies prohibiting additions to PN formulations on clinical units
 - 5. Recognizing a compromised PN formulation
 - 6. Significance of clogged filters
 - E. Infection control measures
 - 1. VAD dressing care procedures, aseptic management of catheter hub
 - 2. Frequency of tubing and filter change
 - 3. Hang time
 - 4. Minimizing manipulations
 - Dedicated line, lumen
 - Blood-drawing practices
 - F. Monitoring
 - 1. Appropriate blood glucose monitoring based on clinical condition and infusion schedule (cycled vs continuous infusion)
 - 2. Laboratory monitoring
 - 3. Evaluating response to therapy
 - 4. Recognition and intervention for extravasation
 - G. Complications and troubleshooting
 - H. Termination of therapy
 - I. Patient education
 - J. Documentation
-

the infusion of compromised PN formulations or prescriptions that are not appropriate for the patient's current clinical status. Accordingly, 75% of organizations currently prohibit the use of preparations brought from home.¹

Role of technology. Technological advances hold much promise for improving the safety of PN administration. Yet only 33% of healthcare organizations report using CPOE for PN orders, while 20% employ barcode medication administration (BCMA).¹ Little evidence is available regarding the impact of these technological aids in reducing errors in the PN administration process. CPOE appears to offer benefits in preventing errors in the prescription and transmission phases rather than those associated with PN administration.²¹⁻²³ BCMA technology serves as an aid in verifying patient identity, but errors can

occur when clinicians bypass the safety features of the system. Complex admixtures such as PN present challenges with BMCA systems because current technology cannot validate that the label on a formulation containing multiple ingredients accurately reflects the contents of the PN container.

Infusion pumps have long been seen as a requirement for PN administration.^{2,11} Yet despite their widespread use as a safety measure, pump-related mishaps stand out as a frequent factor in PN administration errors.^{4,6} At a minimum, infusion pumps should feature accurate volume (rate control), anti-free flow controls, and alarms for sensing air and pressure changes in the administration tubing, as well as dose error reduction software.^{11,24} Protocols for safe operation of infusion pumps shall stipulate rules regarding alarm silencing, modification, and disabling.

In recent years, infusion pumps equipped with software designed to detect potential errors (“smart pumps”) have become available, although conflicting information exists regarding the use of these devices. A recent gap analysis that specifically addressed current PN practices found that smart pumps are available in 29% of responding facilities.¹ On the other hand, a survey of hospital-based pharmacies reported a usage rate of 77% for these devices.²² Smart pumps provide a safeguard against programming errors and capture data that can support quality improvement programs.²⁵ When used properly, smart pumps reduce the potential for error, but this pump technology is not foolproof. If a smart pump drug library is bypassed or is used incorrectly or the infusion rate and volume are manually entered, a dose error can occur. One case study, for example, reported an incident in which a PN infusion was administered at 10 times the prescribed rate for 2 hours when a soft limit alert was bypassed.²⁶ The advantages of smart pumps can be offset by the complexity of programming the pumps and maintaining a current drug library. To have a meaningful impact on patient safety, smart pumps must be integrated with BCMA and CPOE systems as well as hospital and pharmacy information systems.²¹ A comprehensive organizational commitment to the technology of smart pumps is essential to the successful deployment in clinical areas.^{25,27} Organizations should purchase infusion pumps with capacity to reduce errors due to incorrect programming. Whenever possible, infusion pumps should be standardized throughout the organization to promote user familiarity with the operation of the device.²⁸

Quality improvement. A critical step in efforts to improve the safety of PN is the implementation of quality improvement programs designed to track and analyze errors associated with PN administration.⁸ However, only 39.9% of organizations report having an ongoing quality improvement process for PN.¹ Proactive and reactive methodologies, failure mode effects analysis, root cause analysis, and the Plan-Do-Study-Act (PDSA) model should all serve as the framework for identifying high occurrence or high impact errors, closing practice gaps, and engendering continuous process improvement.^{29,30} Multifaceted interdisciplinary approaches must foster a culture of safety, clarify problem areas, involve key stakeholders, test change strategies, and maintain channels of communication. These key concepts are most effective in bringing about and sustaining behavior change.²⁹

As noted earlier, smart pumps can serve as a valuable source of quality improvement data that allows organizations to track practices related to PN administration and identify interventions that address safety breaches.²⁵ However, without a reliable wireless network, data retrieval can be labor intensive.^{25,27,31,32}

Question: Administration 2 (A2)

(A2) What strategies can prevent errors in the verification phase of PN administration?

Recommendations

1. The verification process of PN administration should be presented in a bundle format, which uses a set of evidence-based interventions for a defined patient population or care setting.
2. Nurses, caregivers, and patients shall visually inspect the integrity of the PN container and formulation before spiking the container.
3. The PN label shall be verified against the original prescriber order. No verbal orders shall be accepted.
 - a. Check the patient identifiers, product name, route of administration (central vs peripheral), designated initiation time, infusion rate, and beyond-use date and time.
 - b. Match all components listed on the label of the formulation to the PN order.
4. A printed copy of the PN prescription shall be provided to home PN consumers initially and with each formulation change to allow this verification step.
5. Patient identity shall be confirmed using two identifiers according to organizational policy.
6. The administration tubing shall be traced to the point of origin in the body at the initiation of the infusion and at all handoffs.
7. An independent double-check process and verification of infusion pump settings should be performed by a second clinician before beginning the PN infusion and documented in the medical record.

Rationale

PN administration errors often stem from failure to adhere to the verification steps of PN administration, which parallel the “five rights” of medication safety that all nurses learn: right patient, right drug, right dose, right route, and right time.^{9,11} Policies and procedures for PN administration should avoid broad directives to “check the label” but instead provide clear procedural guidance for each step in the verification process. This verification process should be presented in a bundle format, which uses a set of evidence-based interventions for a defined patient population or care setting. As with other bundles used in healthcare, all components of the verification process must be implemented together to achieve improvements in care.³³

Adherence to the “five rights” is not sufficient in preventing medication errors. Although human factors frequently contribute to errors, healthcare organizations have a responsibility to create an infrastructure that supports safe practice and reduces the potential for error.^{8,9} This includes educating staff about the proper use and effectiveness of double-checks and creating procedures for reporting errors, near misses, and barriers to safe practice in a nonpunitive environment.^{8,9}

Verification procedures. PN formulations often resemble other products used in clinical care, such as bladder irrigation fluids,

enteral formula, human breast milk, and cardioplegia solutions, posing the risk for wrong-product or wrong-route errors. Practices related to the delivery and storage of these items can mitigate the likelihood of such errors, but the importance of the verification process as the final step before the point of patient contact cannot be overstated.

Nursing education for PN administration shall include information regarding management of potentially compromised or unstable PN formulations. This includes inspection of PN formulations prior to initiating the infusion and at regular intervals during the infusion. Any formulation that displays evidence of precipitants, particulate matter, or an unstable formulation shall be returned to the pharmacy for further investigation.³⁴

Other examples of lapses in the verification process include PN administration to the wrong patient by the wrong route—infusing a central formulation via peripheral vein or through an incorrect tubing connection—or at the wrong rate.² The nurse or caregiver should be provided access to the complete original PN order to facilitate verification of all elements of the order (ie, patient identifiers, nutrient dosing, infusion rate, etc).¹

Mistakes involving incorrect infusion rates are among the most common errors reported. Often, these errors are related to mistakes in programming a single infusion pump, but the risk for rate errors appears to increase when IVFE and dextrose/amino acid components are administered as separate infusions.^{2,3,6} Errors involving incorrect infusion rates pose the greatest risk for patient harm due to the potential for causing life-threatening metabolic disturbances such as hyperglycemia or fat overload syndrome.

Tubing misconnections. Inadvertent catheter tubing misconnections have been recognized as a serious problem in health-care. Although the administration of enteral feeding through intravenous devices has been associated with the most serious injuries, accidental connections between intravenous tubing and other systems that rely on Luer connectors have been reported, including epidural, intracranial, intrathecal, and tracheal tubing systems.^{35,36} Because tubing used to administer PN must be changed every 24 hours, the potential for a misconnection occurs at more frequent intervals than with conventional intravenous fluids. Clear labeling on PN containers, tubing, and pump channels can reduce the risk of inadvertent misconnections.^{32,37} However, the single most important risk reduction strategy is to trace all tubing back to its origin before connecting devices or infusions and to recheck connections and trace all patient tubes and catheters to their sources at the start of each shift and upon the patient's arrival to a new setting or unit as part of the hand-off process.^{38,39}

Independent double-checks. Reports of PN-related errors often recommend implementation of independent double-checks at critical phases of PN administration, such as order verification or programming the infusion rate into the

pump.^{2,3,6,7,32} To be effective, an independent double-check must involve two clinicians separately checking the infusion settings in accordance with the prescriber's order, alone and apart from each other, then comparing results.⁴⁰ Although double-checks serve as a valuable safety mechanism if performed correctly, the process may require up to 20 minutes of additional nursing time.⁴⁰ Other barriers include a lack of clarity regarding the procedure for double-checking and a culture that does not fully support peer review.⁴¹ Furthermore, excessive use of double-checks can dilute the effectiveness of this safety mechanism.^{40,42} Independent double-checks should not be implemented to address problems that could be corrected through system redesign.⁴⁰ Nevertheless, organizations that have identified errors in conjunction with a specific component of the PN verification process, such as order verification, patient identification, or pump programming, should implement double-checks strategically to avert potentially harmful errors. For optimal effectiveness, independent double-checks should be used in conjunction with other error reduction strategies and system changes aimed at reducing the risk of medication errors.⁴⁰ The use of computer-generated checklists with PN infusion instructions has been suggested as a way to guide verification procedures without increasing workload demands, but this approach requires further study.^{5,43}

Question: Administration 3 (A3)

What practices maintain patient safety during the infusion of PN?

Recommendations

1. PN shall be administered by or under the supervision of trained, competent personnel.
2. Organizations shall establish evidence-based policies to guide the selection, insertion, care, and maintenance of VADs used to administer PN.
3. PN protocols shall include measures to reduce contamination through manipulation of the catheter hub.
4. VADs used for PN administration should not be used to obtain blood samples for laboratory tests unless no peripheral access is available.
5. PN infusions shall be infused through a filter appropriate for the type of formulation.
6. An occluded filter shall never be removed in response to occlusion alarms, thus allowing the unfiltered formulation to continue to infuse.
7. Administration tubing should be attached to PN containers immediately prior to use.
8. Administration tubing and filters shall be changed with each new PN container (every 24 hours for TNAs and dextrose/amino acid formulations; 12 hours for IVFE infused separately).

9. For prolonged infusions of IVFE (20–24 hours), the daily dose should be divided into 2 parts, with a new container and tubing every 12 hours.
10. Policies regarding PN multichamber bags should be developed using a multidisciplinary approach.
11. The PN infusion shall be maintained at the prescribed rate:
 - a. Correct pump settings shall be verified at regular intervals and at each hand-off.
 - b. The PN infusion rate shall not be adjusted if the infusion is off schedule.
 - c. The rate of PN shall not be increased in response to changes in fluid needs; additional hydration should be provided as a separate infusion.
 - d. The PN should not be interrupted for routine care or patient transport for diagnostic studies.
 - e. Organizations shall develop policies regarding PN infusion and appropriate metabolic monitoring during surgery.
12. The timing and frequency for blood glucose monitoring shall be based on clinical status and performed in a manner appropriate for the PN infusion schedule (cycled vs continuous).
13. Caution shall be used when administering subcutaneous insulin coverage prior to a scheduled interruption of the PN infusion.
14. In acute care acute settings (including long-term acute care), no additions should be made to PN formulations outside the compounding pharmacy; in home settings, additions to PN formulations should be limited in number and be made as close as possible to initiating the infusion.
15. In long-term care facilities and in home care, education should be provided and caregiver competency regarding proper technique for the addition of prescribed additives to PN formulations should be verified.
16. Co-infusion of medications through PN lines shall require a review of compatibility and stability data by a pharmacist.
17. PN should be discontinued prior to transfer to another facility.
18. The administration of PN and the patient's tolerance shall be documented in the medical record.

Rationale

Nursing care during PN infusion centers on administering the infusion as prescribed, preventing complications, monitoring metabolic stability, assessing progress toward therapeutic goals, and documenting patient response to therapy. This process includes safe and effective management of all medical devices and equipment used in the delivery of PN, safe administration of medications in conjunction with PN therapy, and optimal care of vascular access devices.

Medical devices and equipment. Vascular access: Reliable vascular access is essential for safe and effective delivery of PN. A wide array of VADs are available, but some are better suited to PN delivery than others. Factors that influence the selection of a VAD for PN include the patient's medical condition, need for concomitant intravenous medication(s), the anticipated duration of PN therapy, and the setting in which PN is administered.¹¹ In all care settings, the patient's views should also play a role in the decision-making process for VAD selection.

Despite their essential role in PN administration, VADs are a leading cause of serious adverse complications related to PN therapy, in particular, central line-associated bloodstream infection (CLABSI). PN is an independent risk factor for CLABSI, requiring organizations to be especially vigilant in establishing policies to guide the selection, insertion, and care of these devices.⁴⁴ In recent years, widespread implementation of a bundle of evidence-based guidelines for insertion and maintenance of VADs has achieved substantial reductions in the CLABSI rates.⁴⁵ In addition to addressing VAD insertion and site care, PN protocols shall also include measures aimed at reducing contamination that occurs through manipulation of the catheter hub. Some organizations maintain policies requiring a dedicated line or lumen for PN administration, although studies have not yielded consistent results regarding the efficacy of this practice.⁴⁶

Many organizational protocols for care of VADs discourage blood sampling from central lines as part of an overall effort to reduce manipulation and subsequent contamination of the catheter hub. For similar reasons, The Joint Commission has highlighted the use of VADs for blood sampling as a "practice to avoid."⁴⁷ One recent study of home PN recipients found an increased risk for CLABSI in patients who routinely had blood drawn from a VAD, leading these authors to conclude that PN catheters should not be used for obtaining blood samples unless no peripheral access is available.⁴⁶ The elevated risk for CLABSI that is associated with PN administration warrants a multifaceted approach to CLABSI prevention that targets all pathways for VAD infection.

The use of VADs for blood withdrawal not only increases the risk for microbial contamination of the line and hub, but samples drawn incorrectly from a VAD during PN infusion can also lead to spurious laboratory values. Binkley et al first drew attention to the danger of this phenomenon in a report of a 10-month quality assurance study.⁴⁸ More recently, a year-long prospective cohort study in an academic medical center found 63 incidents of spurious blood work in 34 PN recipients.⁴⁹ In both cases, investigators recount incidents of patient harm—typically hypoglycemia or hypokalemia—that resulted from unnecessary medical intervention for falsely elevated laboratory values.

Filters: In-line filters are required for PN administration to reduce the potential for patient harm due to particulates, micro-precipitates, microorganisms, and air emboli.⁵⁰ These devices

should be placed as close to the patient as possible on the administration system. A 0.22-micron filter is recommended for a dextrose/amino acids formulation; a 1.2-micron filter is used for a TNA formulation. Because nurses must deal with the problem of pump alarms at the point of care, nursing competencies for PN administration shall include appropriate actions and troubleshooting in response to high-pressure alarms or an occluded filter. This education shall emphasize that a filter that becomes occluded during PN administration should raise suspicions that the incorrect filter size has been used or that a precipitate or particulate is present in the formulation. When an occluded filter triggers pump alarms, the PN infusion shall be stopped. Before resuming PN, a pharmacist should review the PN formulation to determine if incompatibility issues are the cause of the problem and to identify actions to prevent further occurrences.

Filters are manufactured for single patient use and should be changed according to the manufacturer's guidelines. The typical maximum use interval for PN filters is 24 hours. Due to the potential for contamination and subsequent release of endotoxin, filters should not be primed with PN fluid in advance—in the compounding pharmacy, for example. Instead, the filter should be filled with fluid immediately before initiating the infusion.

Administration tubing and containers: PN formulations should be provided in a single daily bag, with the exception of IVFE that is administered as a separate infusion. The PN admixture should be kept refrigerated and protected from light exposure between the times it is dispensed until just before infusion. Exposure of PN formulations to ambient light generates peroxides and other degradation products, potentially contributing to oxidant stress. Concern regarding the clinical impact of this phenomenon has led to recommendations that PN be shielded from light, especially for neonates.⁵¹ However, studies have failed to demonstrate clear clinical benefits of shielding PN formulations from light. Partial light protection offers no clinical benefit. To reduce PN degradation, the container and tubing must be protected from light at all points from compounding through administration.⁵² Further research is required to determine if complete photoprotection of PN formulations can lead to improved clinical outcomes.

The administration tubing should be attached to the PN container, using sterile technique, immediately prior to initiating the infusion. Although there may be workflow advantages to spiking the container and priming tubing in advance, no studies have examined the safety of this practice. Infection control guidelines for non-nutrition intravenous fluids stipulate that the infusion begin within 1 hour of inserting the tubing spike into the container.⁵³ The issue of whether the risk of contamination could be reduced by spiking the PN container in an ISO Class 5 environment or higher remains unknown.

IVFE administered separately shall be appropriately labeled and administered in keeping with the organization's policies and procedures for minimum/maximum hang times. PN containers and administration sets shall be free of the plasticizer

di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP) to prevent DEHP contamination of TNA formulations and IVFE that are infused separately.^{2,11} Guidelines for the frequency of tubing changes for PN formulations often make a distinction between admixtures that contain IVFE (every 24 hours) and those that contain only dextrose and amino acids (no more frequently than 96 hours).^{11,44} However, these recommendations overlook the potential for contamination of the filter on all types of PN formulations. Therefore, administration sets and filters should be changed with each new PN container. For continuous infusions, this interval will typically be every 24 hours; cycled PN will require tubing and filter changes based on the hours of the infusion. Administration sets used for IVFE infused separately shall also be changed with each new infusion (hang time 12 hours). In cases in which a prolonged IVFE infusion is desirable to promote tolerance, the daily fat emulsion dose should be divided into 2 parts, with a new container and tubing used every 12 hours.^{54,55}

Multichamber PN bags are available, which are designed to reduce the risk for instability or precipitation. These multichamber bags separate components of the PN formulation with a bar or seal until just prior to administration. The contents of the chambers should be mixed and additives introduced by pharmacy staff prior to dispensing the formulation.⁵⁶ However, if these products are used in home care, patients and/or caregivers shall be provided with thorough training regarding the procedure for properly mixing the product before use. In addition, the containers should be accompanied by auxiliary labels alerting users to the need to mix the product prior to administration.⁵⁷

Infusion practices. PN infusions should be administered according to the prescribed rate via an infusion pump. Nurses shall verify the correct rate when the PN infusion is initiated, at regular intervals during the infusion, and at hand-offs.⁵⁸ Scheduled changes in the prescribed administration rate should be based on patient tolerance and metabolic stability. In acute care settings, PN is commonly infused continuously over 24 hours. However, a schedule in which the PN is cycled to infuse over 10 to 14 hours (based on patient tolerance) can offer physiologic and psychological benefits to patients in selected circumstances.^{59,60} The conversion from a continuous to a cycled administration period typically takes place by reducing the infusion time by 4 to 6 hours each day until the infusion time has been compressed to the target duration. However, one recent study suggests that cycling PN to 12 hours can be accomplished in one step.⁶¹ A report documenting a high incidence of adverse events associated with PN cycling underscores the importance of close patient monitoring during the transition to cycled PN.⁶⁰ At each stage, the healthcare team must assess tolerance of the cyclic infusion before advancing to the next step.

Hyperglycemia, edema, or symptoms of fluid intolerance signal the need for a more cautious approach to cyclic infusion. Adult patients tolerate abrupt discontinuation of PN without

experiencing rebound hypoglycemia.⁶² However, a 30- to 60-minute taper-down period is customarily used with ambulatory PN infusion pumps that perform this function automatically.⁶³ On the other hand, pediatric patients younger than 2 or 3 years old are prone to developing hypoglycemia with abrupt discontinuation of PN and therefore require more gradual taper-down procedures in conjunction with cycling.^{59,60} During the transition to a cycled PN regimen, on-cycle and off-cycle glucose monitoring should take place daily. Once patient tolerance to cycled PN is established, less frequent glucose monitoring may be acceptable, especially in stable home PN patients.⁶⁴

When transitioning to cyclic PN, dosing regimens for insulin should be tailored to avoid abnormal fluctuations in blood glucose levels. In patients for whom PN is the sole source of nutrition, giving subcutaneous correctional dose insulin in the final phase of the cycle could lead to hypoglycemia when the PN infusion is discontinued. On the other hand, when PN formulations contain large doses of insulin, patients may require intermediate or long-acting insulin to prevent hyperglycemia after the PN stops.

Unscheduled interruptions in the infusion should be avoided because they may contribute to metabolic disturbances and suboptimal nutrient delivery. PN administration should not be interrupted for medication administration.⁴ PN should be discontinued prior to discharge or transport to another facility. As noted earlier, a taper-down period is a gradual reduction in the PN rate. Adult patients do not require a taper; however, a taper period for pediatric patients receiving PN prevents rebound hypoglycemia.

The risks of metabolic complications, particularly those related to glycemic control, have raised questions regarding the safety of continuing PN during operative procedures. However, no studies have adequately examined this issue. One survey of pediatric anesthesiologists revealed a high degree of variability in the clinical management of blood glucose levels in patients receiving PN during anesthesia.⁶⁵ As with other areas of PN administration, healthcare organizations should develop clear and consistent policies that address intraoperative PN infusion. When the PN infusion is continued during surgery, the prescribed infusion rate should be maintained, with close monitoring of blood glucose levels and insulin administration as needed to maintain glycemic control. The use of PN infusions for fluid resuscitation shall be avoided.

Medication administration. Historically, PN formulations were viewed as convenient vehicles for delivery of medications such as heparin, insulin, and histamine (H₂) receptor antagonists. However, a better understanding of factors that impact the stability of PN formulations and the potential for drug-nutrient interactions warrants a more conservative approach to medication administration with PN formulations. The mixture of medications in PN preparations is being addressed more specifically in A.S.P.E.N.'s forthcoming parenteral nutrition clinical guidelines, which are to be published in the near future.

Incompatibility reactions range from discoloration, degradation of nutrients or medication, and formation of precipitates, to loss of emulsion integrity in TNA formulations. The greatest risk for incompatibility exists with medications that are added directly to the PN formulation due to the prolonged time of contact between the medication and PN components with direct admixtures.⁶⁶ Standardized commercial PN products that require further additives prior to patient administration should be prepared in the pharmacy under aseptic conditions. Therefore, in acute care settings, policies shall be implemented that prohibit the addition of medication outside the compounding pharmacy. However, in home care settings, stability considerations often require that medication, such as multivitamin preparations or insulin, be added to PN formulations prior to initiating the infusion. In this case, the addition of medication should take place as close to the beginning of the infusion as possible. Patient and caregiver training in the proper technique for adding medication to PN formulations shall be documented. The additions should be made as close to the beginning of the infusion as possible to reduce the potential for harm should contamination occur during this process.

As noted earlier, the optimal way to administer PN is through an IV line (one lumen of a multilumen VAD) reserved solely for that purpose. However, maintaining a dedicated line for PN administration may be impractical or impossible in patients who receive multiple IV medications or have limited vascular access.² Pharmacists must conduct a comprehensive review of stability and compatibility data from the literature and manufacturer of intravenous nutrients before a medication is administered in a PN formulation.

As with all high-alert medications, PN should be administered as a primary infusion.³⁷ Co-infusion of medication through the same tubing used for PN should also be avoided if possible. Compatibility information should be derived for PN that closely matches the formulation in question. Medication administration policies should explicitly detail safe practices with regard to medication administration in conjunction with PN.

Documentation. Organizational policies and procedures shall define documentation practices related to PN administration in accordance with legal and regulatory requirements. This should include, but is not limited to, initiation and discontinuing times of the infusion, rate, route of administration, results of capillary glucose monitoring and laboratory tests, condition of the VAD, patient's response to therapy, progress toward therapeutic goals, and patient education provided.

Topics for Further Research

1. Identification of the optimal use of independent clinician double-checks in critical aspects of the PN administration process.
2. Identification of educational strategies that are most effective in developing and validating competence in PN administration procedures.

3. Demonstration of PN error reduction with routine assessment of competence in PN administration procedures.
4. Identification of environmental and human factors that contribute to PN administration errors.
5. Identification of strategies to mitigate the risk of PN administration errors.
6. Evaluation of the optimal approach for managing PN during surgery.
7. Impact on infection rates and accuracy of laboratory tests with the use of vascular access devices to obtain blood samples for laboratory tests.
8. Clarification of the appropriate use of filters with IVFE administration.
9. Evaluation of using checklists for PN administration in reducing PN-related errors.

References

1. Boullata J, Guenter P, Mirtallo J. A parenteral nutrition survey with gap-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(2):212-222.
2. Mirtallo J, Canada T, Johnson D, et al; Task Force for the Revision of Safe Practices for Parenteral Nutrition. Safe practices for parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2004;28:S39-S70.
3. Sacks GS, Rough S, Kudsk KA. Frequency and severity of harm of medication errors related to the parenteral nutrition process in a large university teaching hospital. *Pharmacotherapy.* 2009;29(8):966-974.
4. Narula P, Hartigan D, Puntis JWL. The frequency and significance of errors related to parenteral nutrition in children. *Proc Nutr Soc.* 2010;69(OCE7):E556.
5. Chuo J, Lambert G, Hicks RW. Intralipid medication errors in the neonatal intensive care unit. *J Qual Patient Saf.* 2007;33:104-111.
6. Hicks RW, Becker SC, Chuo J. A summary of NICU fat emulsion medication errors and nursing services: data from MEDMARX. *Adv Neonatal Care.* 2007;7:299-310.
7. Colevas AH, Rempe B. Nurse sensitive indicators: integral to the Magnet™ journey. *Am Nurse Today.* 2011;6:39-41.
8. Sacks GS. Safety surrounding parenteral nutrition systems. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:20S-22S.
9. Institute for Safe Medication Practices. The five rights cannot stand alone. *ISMP Medication Safety Alert! Nurse Adviser-Err.* 2004;2(11).
10. Boitano M, Bojak S, McCloskey S, McCaul DS, McDonough M. Improving the safety and effectiveness of parenteral nutrition: results of a quality improvement collaboration. *Nutr Clin Pract.* 2010;25(6):663-671.
11. Infusion Nursing Society. Infusion nurses standards of practice. *J Infusion Nurs.* 2011;34:S1-S110.
12. Winkler M, Hagen E, Albina J. Home nutrition support. In: Muller CM, ed. *The A.S.P.E.N. Adult Nutrition Support Core Curriculum.* 2nd ed. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2012:639-655.
13. Hughes RG, Blegen MA. Medication administration safety. In: Hughes RG, ed. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses.* AHRQ Publication No. 08-0043. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
14. Gil ME, Mateu J. Treatment of extravasation from parenteral nutrition solution. *Ann Pharmacother.* 1998;32:51-55.
15. Kumar RJ, Pegg SP, Kimble RM. Management of extravasation injuries. *ANZ J Surg.* 2001;71:285-289.
16. Wilkens CE, Emmerson AJB. Extravasation injuries on regional neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F274-F275.
17. Doellman D, Hadaway L, Bowe-Geddes LA, et al. Infiltration and extravasation. *J Infusion Nurs.* 2009;32:203-211.
18. Benedetta B, Andres C. Extravasation of peripherally administered parenteral nutrition. *N Engl J Med.* 2011;364:e20.
19. Weigand R, Brown J. Hyaluronidase for the management of dextrose extravasation. *Am J Emerg Med.* 2010;28(2):257.e1-2.
20. Joint Commission. Standard MM.03.01.05. In: *Comprehensive Medication Manual for Hospital: The Official Handbook, Update 2 (CAMH).* Oakbrook Terrace, IL: Joint Commission Resources; September 2011.
21. Husch M, Sullivan C, Rooney D, et al. Insights from the sharp end of intravenous medication errors: implications for infusion pump technology. *Qual Saf Health Care.* 2005;14:80-86.
22. Pederson CA, Schneider PJ, Scheckelhoff DJ. ASHP national survey of pharmacy practice in hospital settings: monitoring and patient education—2012. *Am J Health-Syst Pharm.* 2013;70:787-797.
23. Hilmas E, Peoples JD. Parenteral nutrition prescribing process using computerized prescriber order entry: opportunities to improve safety. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:32S-35S.
24. ECRI Institute. General purpose infusion pumps. *Health Devices.* 2007. https://www.ecri.org/Documents/Infusion_Pumps_Evaluation.pdf. Accessed June 20, 2012.
25. Institute for Safe Medication Practices. *Proceedings from the ISMP Summit on the Use of Smart Infusion Pumps: Guidelines for Safe Implementation and Use.* 2009. [ismp.org/Tools/guidelines/smartpumps/default.asp](http://www.ismp.org/Tools/guidelines/smartpumps/default.asp). Accessed June 1, 2012.
26. Cummings K, McGowan R. “Smart” infusion pumps are selectively intelligent. *Nursing.* 2011;41:58-59.
27. AAMI Foundation/HTSI. Safety innovations: best practice recommendations for infusion pump-information network integration. 2012. http://www.aami.org/htsi/SI_Series/Infusion_Pump_White_Paper.pdf. Accessed September 4, 2012.
28. ECRI Institute. Deep dive identifies treasures to prevent medication errors. *PSO Monthly Brief.* May 2012. https://www.ecri.org/EmailResources/PSO_Monthly_Brief/PSO_Brief_May12.pdf. Accessed June 24, 2012.
29. Hughes RG. Tools and strategies for quality improvement and patient safety. In: Hughes RG, ed. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses.* AHRQ Publication No. 08-0043. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; March 2008.
30. Langley GL, Nolan KM, Nolan TW, Norman CL, Provost LP. *The Improvement Guide: A Practical Approach to Enhancing Organizational Performance.* 2nd ed. San Francisco, CA: Jossey-Bass; 2009.
31. Trbovich P, Easty A. Safety innovations: smart pump implementation: a guide for healthcare institutions. 2012. *AAMI Foundation HTSI.* http://www.aami.org/htsi/SI_Series/Smart_Pump_Implementation.pdf. Accessed September 5, 2012.
32. Food and Drug Administration. Infusion pump risk reduction strategies for clinicians. April 2010. <http://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/GeneralHospitalDevicesandSupplies/InfusionPumps/ucm205406.htm>. Accessed June 22, 2012.
33. Resar R, Griffin FA, Haraden C, Nolan TW. *Using Care Bundles to Improve Health Care Quality.* IHI Innovation Series white paper. Cambridge, MA: Institute for Healthcare Improvement; 2012.
34. Rollins CJ. Total nutrient admixtures: stability issues and their impact on nursing practice. *J Intravenous Nurs.* 1997;20(6):299-303.
35. The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Tubing misconnections—a persistent and deadly occurrence. *Sentinel Event Alert.* 2006;36:1-3.
36. Pennsylvania Patient Safety Advisory. Tubing misconnections: making the connection to patient safety. *Pa Patient Saf Advis.* 2010;7:41-45.
37. AAMI Foundation/HTSI. Safety innovations: nine recommendations to prevent multiple line infusion medication errors. http://www.aami.org/htsi/SI_Series/Nine_Recommendations_Multiple_Line_Infusion.pdf. Accessed September 4, 2012.
38. Guenter P, Hicks RW, Simmons D, et al. Enteral feeding misconnections: a consortium position statement. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2008;34:285-292.

39. Simmons D, Symes L, Guenter P, Graves K. Tubing misconnections: normalization of deviance. *Nutr Clin Pract*. 2011;26:286-293.
40. ISMP. Independent double checks: undervalued and misused: selective use of this strategy can play an important role in medication safety. *ISMP Medication Safety Alert!* June 13, 2013. <http://www.ismp.org/newsletters/acutecare/issue.asp?dt=20130613>. Accessed June 26, 2013.
41. Dickinson A, McCall E, Twomey B, James N. Paediatric nurses' understanding of the process and procedure of double-checking medications. *JCN J Clin Nurs*. 2010;19:728-735.
42. Grissinger M. The virtue of independent double-checks: they really are worth your time. *P & T*. 2006;31:492.
43. AHRQ Health Care Innovations Exchange. Standardized ordering and administration of total parenteral nutrition reduces errors in children's hospital. www.innovations.ahrq.gov/content.aspx?id=2323. Updated May 2011. Accessed June 2, 2012.
44. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infection, 2011. Centers for Disease Control and Prevention website. <http://www.cdc.gov/hpac/pdf/guidelines/bse-guidelines-2011.pdf>. Accessed June 24, 2012.
45. Institute for Healthcare Improvement. Implement the central line bundle. <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/IntensiveCare/Changes/ImplementCentralLineBundle.htm>. Accessed June 24, 2012.
46. Buchman AL, Opilla M, Kwasny M, Diamantidis TG, Okamoto R. Risk factors for the development of catheter-related bloodstream infection in patients receiving home parenteral nutrition [published online June 6, 2013]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.
47. The Joint Commission. *Preventing Central Line-Associated Bloodstream Infections: A Global Challenge, a Global Perspective*. Oak Brook, IL: Joint Commission Resources; May 2012. <http://www.PreventingCLABSIs.pdf>. Accessed June 12, 2012.
48. Binkley JE, Mills B, Roy MA, Diaz JJ, Jensen GL. Spurious laboratory values from improper sampling of blood containing parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2004;19:540-541.
49. Fairholm L, Saqui O, Baun M, Yeung M, Fernandes G, Allard JP. Monitoring parenteral nutrition in hospitalized patients: issues related to spurious bloodwork. *Nutr Clin Pract*. 2011;26:700-707.
50. Food and Drug Administration. Safety alert: hazards of precipitation with parenteral nutrition. *Am J Hosp Pharm*. 1994;51:1427-1428.
51. Hoff DS, Michaelson AS. Effects of light exposure on total parenteral nutrition and its implications in the neonatal population. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2009;14(3):132-143.
52. Sherlock R, Chessex P. Shielding parenteral nutrition from light: does the available evidence support a randomized controlled trial? *Pediatrics*. 2009;123(6):1529-1533.
53. Dolan SA, Felizardo G, Barnes S, et al. APIC position paper: safe injection, infusion and medication vial practices in healthcare. *Am J Infect Control*. 2010;38:167-172.
54. Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics; Kleinman RE, ed. *Pediatric Nutrition Handbook*. 6th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2004.
55. Koletzko E, Goulet O, Hunt J, Krihn K, Shamir R. Guidelines on paediatric parenteral nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), supported by the European Society of Pediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;31:S1-S87.
56. Institute for Safe Medication Practices. Pharmacist supervision is critical for proper preparation of Clinimix multichamber bags. *ISMP Medication Safety Alert! Nurse Adviser-Err*. 2011;9(4).
57. Cohen MR. Safe practices for compounding of parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:14S-19S.
58. Institute for Safe Medication Practices. Lack of standard dosing methods contribute to IV errors. *ISMP Medication Safety Alert! Nurse Adviser-Err*. 2007;12(17):1-3.
59. Stout SM, Cober MP. Metabolic effects of cyclic parenteral nutrition infusion in adults and children. *Nutr Clin Pract*. 2010;25:277-281.
60. Suryadevara S, Celestin J, DeChicco R, et al. Type and prevalence of adverse events during the parenteral nutrition cycling process in patients being prepared for discharge. *Nutr Clin Pract*. 2012;27:268-273.
61. Austhof SI, DeChicco R, Corrigan ML, et al. Cycling parenteral nutrition from 24 hours to 12 hours in 1 step is safe in patients requiring long-term therapy [published online January 2013]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. Abstract Data Supplement.
62. Krzywda EA, Andris DA, Whipple JR, et al. Glucose response to abrupt discontinuation of total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1993;17:64-67.
63. Newton AF, DeLegge MH. Home initiation of parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract*. 2007;22:57-64.
64. Norman JL, Crill CM. Optimizing the transition to home parenteral nutrition in pediatric patients. *Nutr Clin Pract*. 2011;26:273-285.
65. Ayers J, Graves SA. Perioperative management of total parenteral nutrition, glucose containing solutions, and intraoperative glucose monitoring in paediatric patients: a survey of clinical practice. *Paediatr Anesth*. 2001;11:41-44.
66. Barber JR, Sacks GS. Parenteral nutrition formulations. In: Muller CM, ed. *The A.S.P.E.N. Adult Nutrition Support Core Curriculum*. 2nd ed. Silver Spring, MD: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 2012:245-264.

Appendix 1. A.S.P.E.N. Clinical Guidelines Questions for Safe Practice Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, and Labeling/Dispensing.

Question

1. Does education of prescribers improve PN ordering?
2. What is the maximum safe osmolarity of a PN admixture intended for peripheral vein administration?
3. What are the appropriate calcium intake and the calcium-phosphate ratios for optimal neonatal bone mineralization in PN therapy?
4. What are the clinical advantages/disadvantages of premixed PN formulations compared with traditional/customized PN formulations?
5. What are the clinical/cost advantages/disadvantages of 2-in-1 compared with 3-in-1 PN admixtures?
6. What macronutrient dosing limits provide for the most stable 3-in-1 admixtures?
7. What are the most appropriate recommendations for maximizing calcium (gluconate) and (Na- or K-) phosphate compatibility in PN admixtures?
8. What micronutrient contamination is present from parenteral stock solutions currently used to compound PN admixtures?
9. Should the PN admixture be used as a vehicle for non-nutrient medication delivery?
10. Should heparin be included in the PN admixture to reduce the risk of central vein thrombosis?
11. What data support a methodology for the repackaging of intravenous fat emulsion (IVFE) into smaller patient-specific volumes?
12. What beyond-use date should be used for
 - a. IVFE dispensed for separate infusion in the original container, and
 - b. repackaged intravenous fat emulsion (IVFE)?

Conclusion

PN serves as an important therapeutic modality used in adults, children, and infants for a variety of indications. The appropriate use of this complex therapy aims to maximize clinical benefit while minimizing the potential risks for adverse events. Complications can occur as a result of the therapy, as well as the result of the PN formulation process. These consensus recommendations are based on practices generally accepted to minimize errors with PN therapy

and categorized in the areas of PN prescribing, order review and verification, compounding, and administration. These recommendations should be used in conjunction with other A.S.P.E.N. publications, and researchers should consider studying the questions brought forth in this document.

Author Note

Companion Clinical Guidelines, titled “Parenteral Nutrition Ordering, Order Review, Compounding, and Labeling Dispensing,” are expected to be published in Winter 2014.