

Neonatal pain

Citation for published version (APA):

van Ganzewinkel, C. J. L. M. (2016). *Neonatal pain: out of sight, out of mind?*. Maastricht University.

Document status and date:

Published: 01/01/2016

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Chapter 9

Summary and general discussion

This thesis studied three aspects of pain in the newborn.

1. While the concepts of acute and procedural pain have been described, the concept of chronic pain lacks fundamental understanding.
2. Treatment of neonatal pain may be important to prevent both short and long term effects of pain in early life.
3. Long term effects of neonatal pain have been studied, but there has been little focus on the meaning of pain in daily life of NICU graduates.

In this chapter we will discuss the main findings of this thesis.

Part I. Conceptualization: Chronic Pain in the Neonate

In **Chapters 2, 3** and **4** we describe the development of the concept of chronic pain in the neonate. **Chapter 2** highlights the difficulties in choosing a valid study design for qualitative research aiming at the description of a phenomenon that has not well been studied before. In the research designs we studied, both strong and weak points were identified. The Nominal Group Technique (NGT), characterized by face to face meetings of an expert panel and the process of seeking consensus, has the major advantage of being able to deliberate in detail on research questions. However, experts may influence each other based on presumed authority or expertise on the subject under investigation. In addition it is a relatively expensive research method. This is especially true if the research questions at hand require multinational or multicultural input. The Consensus Development Conference (CDC) can be regarded as an expanded version of the Nominal Group Technique with the same advantages and disadvantages. Furthermore, because of its status, participants may feel pressed to deliver a result, possibly influencing the validity of the design. The Delphi technique is a relatively cheap method, ensuring anonymity and facilitating heterogeneity among experts. When performed online, global participation is easy. In addition, the design is flexible. A major disadvantage is the loss to follow up, which can be extensive and threaten validity of the results. Based upon the strong and weak points of the NGT, CDC and Delphi technique we decided to develop a Delphi questionnaire. We report the results of this questionnaire in **Chapter 3**. The Delphi study consisted of 3 rounds. In the first round the invited experts answered 3 open ended questions regarding the definition, etiology and symptoms of chronic pain in the neonate. The answers were categorized by the researcher into 437 statements. In a second round experts were asked to rate on a 5-point Likert scale whether or not they agreed with the statements. Statements with the highest degree of consensus were identified and in a second round the experts were asked to re-value these statements in the light of the groups opinion. This process was repeated in a third and final round. Consensus was reached on 23 statements, and using these statements we were able to partly describe the concept of chronic pain in the neonate. Etiological factors were identified, inadequate pain management being the most important one since all newborns are at risk for inadequate pain management.¹ A recent study highlights this finding. There are wide variations in analgesia practices in European NICU's, and structural pain assessment is performed in only 30-58% of cases, dependent on

mode of ventilation.²

We were not able to identify signs and symptoms specific to chronic pain. That was not surprising since decades of pain research has to date not resulted in a pain measure for acute pain with adequate sensitivity and specificity.¹ Recently, the question was raised if existing pain measures assess the emotion associated with pain sensation or only pain behavior.³ More problems regarding pain assessment have been identified recently, most of them resulting from lack of a gold standard. Clinical feasibility of existing pain assessment tools in testing acute, prolonged and chronic pain has yet to be shown.⁴ Some infants exhibit no signs of distress or pain due to energy depletion based on underlying disease.⁴ Some advocate the use of video-observations and autonomic responses integrated with novel techniques such as Near Infrared Spectroscopy (NIRS), amplitude integrated electro encephalography (aEEG) or continuous measurements of changes in skin conductance.⁵ Some of these techniques still have to be validated, and their clinical utility in day to day practice may be limited due to the invasive nature of these techniques. However, integration of these techniques may result in second best pain assessment (first being self-report) and opportunity to develop a valid and clinically useful pain assessment tool. In **Chapter 2** one of the problems with the research designs we identified was the lack of a definition of consensus. In Delphi surveys found in literature, researchers adopt (if any) different definitions of consensus.⁶ However, theoretically, there always will be a problem with consensus processes, even when an expert-panel agrees 100% on an issue. For instance, it's difficult to define expertise. In addition, consensus does not necessarily equal 'the truth'. Another problem with consensus processes in study designs using Likert scales is the inability to choose values between two fixed points on such scales. This inability may reflect imprecision or uncertainty among and within participants, for instance concerning linguistic terms that are typically used in Likert scales (e.g. 'totally agree' or 'disagree').⁷ To address these problems we consulted a research group at the Universitat Politècnica de Catalunya in Barcelona, Spain. This group previously designed a mathematical model to aid in consensus building research designs.⁸ We describe the findings of the application of their model on our Delphi study results in **Chapter 4**. The aim of this study was to mathematically validate the findings from the Delphi survey, not to provide a definition of 'chronic pain'.

The mathematical model comprises algorithms that take into account thinking processes of participants. The model corrects for uncertainties, for instance regarding the use of linguistic terms, while computing degrees of consensus for each round. Second, the model corrects for the inability of participants to use levels of precision in their assessments. For instance, a participant may feel confident or precise to choose 'I agree' for item *x*, but may feel less confident in choosing 'I agree' or 'I totally agree' for item *y*.

The mathematical model was applied to the category 'definition' from the concept 'Chronic Pain'. For some items that showed no consensus with conventional statistical methods, the mathematical method was able to show a degree of consensus. When comparing results from the Delphi analyzed with conventional statistics and with the new mathematical model the results are the same in 68% of the statements. Both

methods alone or combined did not yield data comprehensive enough to result in a definition of 'chronic pain'. The question which method is best suited for the job remains, inherent to consensus not equaling the truth.

Recommendations

Future research should further focus on validation of the Delphi research method, especially regarding the definition and analysis of 'consensus'. The proposed mathematical method also needs further validation. With regards to the concept of chronic pain itself it will be challenging to strengthen or reject our findings. To date there are no accurate instruments to diagnose chronic pain, or identify infants that are at risk of developing prolonged or chronic pain syndromes. Follow up studies have never focused on the prevalence of chronic pain syndromes in NICU graduates. We advocate the development of a detailed follow-up program consisting of

- a database with neonatal characteristics, including pain diagnoses, pain scores and pain medication;
- longitudinal follow-up on NICU graduates with respect to pain during childhood, adolescence and early adulthood.

Part II. Treatment of Neonatal Pain: Paracetamol Pharmacokinetics

In **Chapter 5** we describe the results of a retrospective, observational study in 9 preterm infants with repeated doses of paracetamol intravenously. In preterm infants that received 15 mg/kg 4 times daily we determined plasma serum concentrations because of safety issues. At the time of the study the use of paracetamol intravenously was not generally accepted in infants < 3 months post term and pharmacokinetic data was sparse. We administered paracetamol based on incomplete information in a concept pain protocol. In our cohort of preterm infants with a mean gestational age of 28 weeks no toxic plasma serum concentrations were found. The serum concentrations we found were in line with results from a study that was published in the same timeframe.⁹ We found no signs of liver toxicity. Pain scores were in the normal range, as measured with the validated Premature Infant Pain Profile, version 1.^{10,11} Based on these results we next designed a true pharmacokinetic study. In preterm infants with a gestational age < 32 weeks paracetamol intravenously was given in a dose of 7.5 mg/kg 4 times daily, for a maximum of 5 doses. We describe the results in **Chapter 6**. Again, we found no toxic serum concentrations and no signs of liver toxicity. We did find a very predictable pharmacokinetic profile. Serum concentrations were median 10 mg/L (interquartile range 7 - 13 mg/L). Analysis of glutathione showed non-significant differences in serum values at the start and end of the study period. This suggests a capacity of the preterm infant to synthesize glutathione or to have sufficient glutathione storage. It may also suggest that in extreme preterm infants paracetamol is predominantly metabolized by glucuronidation and sulfation, and only in part by the CYP450 system. However, we did not look at serum levels of the highly toxic metabolite NAPQI that is formed through the CYP450 system. We were not able to demonstrate a dose-effect relationship, possibly due to the preemptive

character of paracetamol administration in our study and the relatively low dose. Pain scores at the beginning of the study period were, on average, not elevated and escape medication in the form of morphine was not necessary in any of the infants. We concluded that administration of paracetamol intravenously in the given dose for a maximum of 5 doses is safe even in the extreme preterm infant.

Recommendations

Future studies should focus on finding the correct doses for adequate analgesia in pain situations that can be treated with paracetamol. Since dose-effect relationships are not established yet for all available compounds, studies should address the different administration routes of paracetamol: rectally, orally and intravenously. We should identify what types of pain can be treated with paracetamol. This may answer the underlying question whether paracetamol can be the first choice in pain management for pain resulting from vacuum delivery to the prolonged visceral pain that may exist in infants with necrotizing enterocolitis.

Part III. Long Term Consequences of Neonatal Pain

Epidemiologic studies show that neonatal pain is routine in a NICU.¹²⁻¹⁴ Long term effects of neonatal pain have been described. An association between decreased white matter and subcortical grey matter has been found, even at school age.¹⁵⁻¹⁷ At 8 and 18 months equivalent age cumulative pain has been shown to have a negative effect on neuromotor outcome.¹⁸ Data on the sequelae of neonatal pain, in particular on pain coping and pain behavior is sparse, and it may be interesting to assess whether adverse effects of neonatal pain are sustained into adolescence. In **Chapters 7** and **8** long term effects of neonatal pain with respect to pain response and pain coping strategy in adolescence are described. We had access to a large population based follow-up database comprising 959 surviving preterm infants with a gestational age < 32 weeks or with a birth weight < 1500 grams, born in 1983 in the Netherlands (POPS-1983). In 1983 neonatal pain was not a main concern. The general opinion among health care providers was that the newborn was not capable of feeling pain. Pain management and pain assessment was not part of routine intensive care.

The POPS-1983 database did not include pain events, therefore we assumed neonatal characteristics such as gestational age, birthweight and neonatal complications such as necrotizing enterocolitis reflected cumulative neonatal pain.

Part of an extensive follow-up program at the age of 19 years was a questionnaire that provides insight in how these ex-preterm infants cope with pain in adolescence. An experimental pain test, the Cold Pressor Task, was also included in the follow-up program. Participants were asked to submerge a hand in ice water for a maximum of 3 minutes. Using this ethically accepted research method we were able to examine data concerning pain threshold, pain tolerance and pain intensity.

We describe the results of the analysis regarding pain coping strategy in **Chapter 7**.

In general, early neonatal characteristics such as gestational age, birthweight, or complications in very preterm or low birth weight infants such as necrotizing enterocolitis have limited effect on pain coping style in adolescence. However, higher IQ is associated with the use of adaptive coping style, while maladaptive coping strategies were used less. With the exception of intraventricular hemorrhage we did not find an association between estimates of disease severity, possibly reflective of cumulative neonatal pain, and pain coping style. Gestational age and birth weight were also not associated with altered pain coping strategies. In **Chapter 8** we describe the results from the cold pressor task. Adolescent females and those who had suffered from necrotizing enterocolitis were prone to early withdrawal from ice water, reflecting lower tolerance to experimental pain. Adolescents who made more use of maladaptive pain coping strategies also had lower pain tolerance. So, necrotizing enterocolitis was the only neonatal variable we identified to have an effect on experimental pain in adolescence, while factors later in life such as pain coping strategy also modulated response to experimental pain. The results of our longitudinal follow-up studies may be biased, for instance by selection of NICU graduates with a relatively favorable outcome (adolescents with a cognitive impairment may, in follow-up programs, be less likely to complete questionnaires and IQ testing). Furthermore our studies did not include healthy age-matched controls. Bias may further have been introduced by using surrogates of neonatal pain, such as presence or absence of neonatal morbidity associated with painful interventions. However, we speculate that in early life biological and medical factors may moderate behavioral pain and stress response, while in later life intelligence, in addition to psychological, social and environmental factors modulate children's pain coping style.

Recommendations

Our results suggest that adequate analgesia in newborns with necrotizing enterocolitis is important. Adequate treatment implies the availability of pain measures with sufficient sensitivity and specificity. Future research should be directed at development of pain measures that accurately assesses pain, acute, repeated as well as chronic.

The bias that may have influenced our results may be addressed by detailed recording of neonatal data as mentioned in the recommendations following part I of this thesis in a new cohort of (extremely) preterm infants and age matched controls. These data may provide the opportunity to confirm or reject an association between neonatal pain and altered pain response or pain coping strategy in later life.

Neonatal Pain: Out of Sight, Out of Mind?

In the Introduction and Outline, Hippocrates was presented as one of the ancient authors that described infant pain. Remarkably he also wrote:

*“those who are used to endure pain, even if weaker and older, cope with it better than the young and strong ones, who are not used to it”.*¹⁹

If Hippocrates was right, neonatal pain should result in adequate pain coping style later in life. Maybe Hippocrates was wrong in the 4th century BC. Necrotizing enterocolitis may be associated with persistent visceral pain, and our observation that ex-preterms who suffered from this neonatal complication have lower tolerance to experimental pain suggests that long term effects of neonatal pain may extend into adolescence. In contrast, our results suggest pain coping style in adolescence is not moderated by early pain, which is in accordance with Hippocrates’ statement.

Our two studies from part III of this thesis fit a hypothetical model we propose here (**Figure 1**). This model represents the effects of neonatal pain in time.

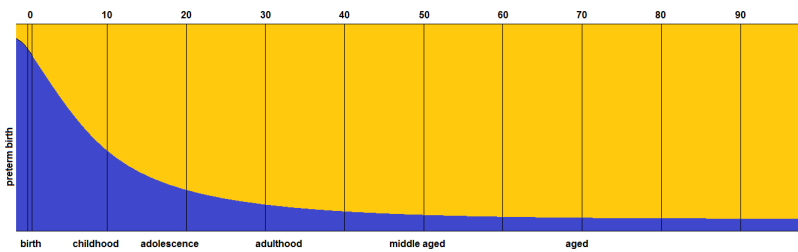


Figure 1: hypothesis describing the association between neonatal pain experience and long term effects of neonatal pain in time. The blue curve represents the impact of long term effects of neonatal pain as time progresses. The yellow curve depicts the impact of factors such as socio-economic status, intelligence, but also pain experience later in life on subsequent pain behavior and pain coping.

The observations that neonatal pain has long term effects in early childhood and at school age fit the model.¹⁵⁻¹⁸ The importance of neonatal pain may decrease with increasing age (Out of Sight, Out of Mind?). Factors in later life, such as socio-economic status, intelligence and experiences with pain may gain importance. In this thesis we showed that IQ, as an approximate of intelligence, modulates pain coping style. In addition, pain coping style modulates pain response. Both findings fit the model, but a causal relationship between neonatal pain and long term effects on pain response and pain coping cannot be established based on our studies.

Neonatal Pain: Should we Mind?

Our hypothetical model does not imply that we should not care. First, from a humane point of view, pain that goes untreated is unacceptable. Second, if not for its long term effects, pain should be adequately managed for its detrimental short term effects, such as a worse postoperative outcome.²⁰ Third, we showed that ex-preterm adolescents who suffered from necrotizing enterocolitis have decreased pain tolerance. Therefore, research efforts should aim at adequate diagnosis and treatment of neonatal pain. In order to show an association (and therefore confirm or reject our hypothetical model) between neonatal pain and long term outcome we advocate the consequent and detailed documentation of painful interventions and diseases, pharmacological and non-pharmacological interventions and pain scores. These data may be useful in analysis of follow-up data. Follow up data should focus on psychological and social aspects of pain in later life. It may be more important to know how (young) children, adolescents and adults born preterm deal with pain in daily life than focus on results of experimental pain that may be statistically interesting, but provide data that on a clinical point of view may be of limited value.

For full references see Chapter 10

Chapter 10

Samenvatting en discussie

In dit proefschrift werden drie aspecten van pijn bij pasgeborenen bestudeerd:

1. de concepten 'acute-' en 'procedure-gerelateerde pijn' zijn beschreven, maar het onderscheid met het concept 'chronische pijn' is niet goed onderzocht;
2. de behandeling van pijn bij pasgeborenen kan belangrijk zijn om korte termijn en lange termijn gevolgen van pijn te voorkomen;
3. gevolgen van neonatale pijn voor de lange termijn zijn ten dele bestudeerd, maar wetenschappelijk onderzoek naar de effecten van neonatale pijn op de adolescentie is beperkt verricht.

In dit tiende hoofdstuk beschrijven we de belangrijkste bevindingen uit dit proefschrift.

Deel I. Het concept 'Chronische Pijn bij Pasgeborenen'

In de **Hoofdstukken 2, 3 en 4** beschrijven we de ontwikkeling van het concept 'Chronische Pijn bij Pasgeborenen'. **Hoofdstuk 2** belicht de moeilijkheden bij het kiezen van een geschikte onderzoeksmethode die gericht is op het beschrijven van een onbekend fenomeen. We hebben de sterke en zwakke punten van drie onderzoeksmethoden bestudeerd.

De Nominale Groep Techniek (NGT), gekenmerkt door consensusbijeenkomsten van een groep experts, heeft als belangrijk voordeel dat de onderzoeksvragen diepgaand kunnen worden besproken. Nadeel is dat experts elkaar gedurende deze bijeenkomsten kunnen beïnvloeden op basis van veronderstelde inhoudelijke autoriteit op het onderzoeksgebied. Daarnaast is het een relatief dure onderzoeksmethode, zeker als de onderzoeksvragen internationale of multiculturele inbreng vergt. De Consensus Development Conference (CDC) is te beschouwen als een uitgebreide versie van de NGT met dezelfde voor- en nadelen. Vanwege de status van de CDC kunnen deelnemers zich bovendien onder druk gezet voelen om een resultaat te leveren, wat de validiteit van de methode kan beïnvloeden. De Delphi techniek is een (relatief goedkope) onderzoeksmethode die zich kenmerkt door anonimiteit, flexibiliteit en heterogeniteit. Als de methode online wordt toegepast is een wereldwijd publiek makkelijk bereikbaar. Een belangrijk nadeel van de Delphi methode is het afvallen van experts tussen de diverse onderzoeksronden. Het verlies aan experts is soms substantieel en kan de validiteit van de methode nadelig beïnvloeden.

Na analyse van de voor- en nadelen van deze drie onderzoeksmethoden is gekozen voor de Delphi methodiek. We bespreken de resultaten van de Delphi studie in **Hoofdstuk 3**. De Delphi studie omvatte drie onderzoeksronden. In de eerste ronde werd aan experts gevraagd antwoord te geven op drie open vragen over de definitie, oorzaken en symptomen van chronische pijn bij pasgeborenen. De onderzoeker categoriseerde de gegeven antwoorden in 437 stellingen. In de tweede ronde werd aan de experts gevraagd op een 5-punts Likert schaal een waardering ('eens' – 'niet eens') te geven aan de stellingen. Stellingen met de hoogste mate van consensus werden vervolgens wederom aan de experts gepresenteerd met de vraag om op basis van het groepsgemiddelde en de eigen eerste waardering een herwaardering te

geven. Consensus werd bereikt over 23 stellingen, en met behulp van deze stellingen werd een beschrijving van het concept 'chronische pijn bij pasgeborenen' gegeven. Oorzakelijke factoren werden geïdentificeerd, waarvan inadequate pijnbehandeling de belangrijkste is, omdat alle pasgeborenen met pijn risico lopen niet goed behandeld te worden.¹ Dit risico wordt bevestigd door een recente studie waarin wordt aangetoond dat het geven van analgesie in Europese NICU's hoogst variabel is, en structurele pijnmeting wordt verricht in slechts 30-58% van de gevallen, afhankelijk van de wijze van ademhalingsondersteuning.²

Er werd in onze Delphi studie geen consensus bereikt over specifieke symptomen van chronische pijn. Dat was niet verrassend omdat er in de afgelopen tientallen jaren geen pijnmeetinstrument is ontwikkeld met afdoende sensitiviteit en specificiteit.¹ Recent is de vraag gesteld of de bestaande pijnmeetinstrumenten pijnbeleving meten of alleen pijngedrag.³ Er zijn meer problemen met pijnmeting, vooral als gevolg van het ontbreken van een 'gouden standaard'. De bruikbaarheid van bestaande pijnmeetinstrumenten voor het meten van acute, langduriger of chronische pijn is nog steeds niet bewezen.⁴ Dat heeft vooral te maken met het gegeven dat pasgeborenen soms te ziek zijn om symptomen van stress of pijn te tonen.⁴ Sommige wetenschappers pleiten voor het gebruik van video-observaties en autonome verschijnselen (veranderingen in hartslag, bloeddruk), geïntegreerd met nieuwe technieken als Near Infrared Spectroscopy (NIRS), amplitude geïntegreerde elektro-encefalografie (aEEG) en het meten van veranderingen in huidgeleiding.⁵ Deze technieken zijn echter nog niet goed gevalideerd, en de klinische toepassing in de dagelijks praktijk wordt wellicht beperkt door het invasieve karakter van deze technieken. Integratie van deze technieken zou echter in een onderzoeksetting kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van een gevalideerd en klinisch bruikbaar pijnmeetinstrument.

In **Hoofdstuk 2** werd het ontbreken van een definitie van 'consensus' geïdentificeerd als één van de nadelen van de drie onderzoeksmethoden. In eerder gepubliceerde Delphi studies worden verschillende (of geen) definities van consensus gehanteerd.⁶ Echter, in theorie is er altijd een probleem met consensus, zelfs als de experts 100% overeenstemming bereiken. Het is bijvoorbeeld lastig 'expertise' te definiëren, en 'consensus' is niet per definitie hetzelfde als 'de waarheid'. Een probleem met consensusstudies die Likert-schalen gebruiken is de onmogelijkheid om een waarde te kiezen tussen de vaste waarden op de schaal. De onmogelijkheid om dat te doen hangt samen met nauwkeurigheid en onzekerheid tussen en in experts. Een voorbeeld is het moeten kiezen tussen linguïstische termen die in Likert-schalen worden gebruikt, zoals 'totaal mee eens' of 'oneens'.⁷ Deze problematiek werd onderzocht met behulp van een onderzoeksgroep van de Universitat Politècnica de Catalunya in Barcelona, Spanje. Deze groep ontwikkelde een mathematisch model wat behulpzaam kan zijn in consensusstudies.⁸ We beschrijven de toepassing van dat mathematisch model op onze onderzoeksresultaten uit de Delphi studie in **Hoofdstuk 4**. Het doel van deze studie was het valideren van de resultaten uit hoofdstuk 3 met het mathematisch model, niet om chronische pijn te definiëren.

Het mathematisch model omvat wiskundige algoritmen die rekening houden met denkprocessen van experts. Het model corrigeert voor onzekerheden, bijvoorbeeld

tijdens het kiezen van een linguïstische term, en berekent graden van consensus in iedere ronde. Voorts corrigeert het model voor de onmogelijkheid voor experts om de mate van zekerheid in het kiezen te melden. Een voorbeeld: een expert kan zich zeer zeker voelen in de keuze voor 'mee eens' voor item x, maar kan onzeker zijn in de keuze tussen 'mee eens' en 'totaal mee eens' voor item y.

Het mathematisch model werd toegepast op de stellingen in de categorie 'definitie' uit het concept 'chronische pijn'. Voor sommige items waarover geen consensus werd bereikt met de gebruikelijke statistische methoden, kon wel consensus worden bereikt met de mathematische methode. Een vergelijking tussen de conventionele statistiek uit **Hoofdstuk 4** en het nieuwe mathematische model toonde hetzelfde resultaat in 68% van de stellingen. De vraag blijft echter welke methode nu het meest geschikt is, wellicht inherent aan het gegeven dat 'consensus' niet persé gelijk is aan 'de waarheid'.

Aanbevelingen

Vervolgonderzoek zou zich kunnen richten op verdere validatie van de Delphi methode, zeker met betrekking tot de definitie en de analyse van het begrip 'consensus'. Ook het nieuwe mathematische model moet verder worden gevalideerd. Met betrekking tot de conceptomschrijving van 'chronische pijn bij pasgeborenen' zal het lastig zijn onze bevindingen te bevestigen of weerleggen. Er zijn tot op heden geen accurate meetinstrumenten voor chronische pijn, en de identificatie van pasgeborenen die een hoog risico hebben op het ontwikkelen van chronische pijn is lastig. De neonatale follow-up heeft zich nooit structureel gericht op de prevalentie van langdurige of chronische pijn bij ex-NICU patiënten. We pleiten voor de ontwikkeling en implementatie van een gedetailleerd follow-up programma met:

- een database met neonatale karakteristieken, zoals pijndiagnoses, pijnscores en pijnmedicatie;
- longitudinale follow-up van NICU patiënten met aandacht voor pijn tijdens de kinderjaren, de adolescentie en vroege volwassenheid.

Deel II. Behandeling van Pijn bij Pasgeborenen: Farmacokinetiek van Paracetamol.

In **Hoofdstuk 5** beschrijven we de resultaten van een retrospectieve, observationele studie in 9 prematuur geboren kinderen met herhaalde doseringen paracetamol intraveneus. Bij premature kinderen die 4 maal daags 15 mg/kg paracetamol intraveneus kregen bepaalden we vanwege veiligheidsaspecten serumconcentraties. Tijdens de studieperiode was de toepassing van paracetamol intraveneus niet gebruikelijk bij kinderen met een gecorrigeerde leeftijd < 3 maanden, en er waren slechts beperkte farmacokinetische gegevens beschikbaar. Het geven van paracetamol was gebaseerd op incomplete informatie die ons bereikte gedurende de ontwikkeling van een pijnprotocol. In ons cohort prematuur geboren kinderen met een gemiddelde zwangerschapsduur van 28 weken vonden wij geen toxische serumconcentraties. De serumconcentraties die we vonden kwamen overeen met de waarden die in een studie uit diezelfde tijd werden gepresenteerd.⁹ We zagen geen tekenen van levertoxiciteit. De pijnscores, gemeten met de Premature Infant Pain Profile, versie 1^{10,11}, waren normaal. Na deze studie volgde een farmacokinetische studie. We gaven maximaal 5 doses van 7.5 mg/kg paracetamol intraveneus, 4 maal daags, aan prematuur geboren kinderen met een zwangerschapsduur < 32 weken. De resultaten van deze studie worden beschreven in **Hoofdstuk 6**. Wederom vonden we geen toxische serumconcentraties, en geen tekenen van levertoxiciteit. De paracetamolgiften resulteerden in een voorspelbaar farmacokinetisch profiel. Serumconcentraties waren mediaan 10 mg/L (interkwartielafstand 7-13 mg/L). De analyse van glutathion toonde niet-significante verschillen in serumconcentraties bij begin en einde van de behandeling met paracetamol. Deze bevinding suggereert een capaciteit van de extreem prematuur geborene om glutathion te synthetiseren, dan wel een afdoende voorraad glutathion. De resultaten suggereren ook dat bij extreem prematuur geboren kinderen paracetamol vooral gemetaboliseerd wordt door glucuronidering en sulfatidering, en slechts ten dele door het CYP450 systeem. We hebben echter geen data van de door het CYP450 systeem gevormde toxische metaboliet NAPQI verzameld. We waren niet in staat een dosis-effect relatie aan te tonen, mogelijk door het laagdrempelig gebruik van paracetamol in onze studiepopulatie en de relatief lage dosering. De pijnscores aan het begin van de studie waren voor alle prematuren, gemiddeld, niet verhoogd en er was geen noodzaak om in één van de gevallen morfine te starten in verband met hoge pijnscores. We concludeerden dat het geven van 5 doses paracetamol intraveneus zelfs voor extreem prematuur geboren kinderen veilig is.

Aanbevelingen

Verder onderzoek moet aantonen welke dosering paracetamol effectief is voor de verschillende indicaties. Omdat de dosis-effect relatie onbekend is voor alle vormen van paracetamol moet er gekeken worden naar zowel paracetamol oraal, rectaal als intraveneus. Vormen van pijn die adequaat met paracetamol kunnen worden behandeld moeten worden geïdentificeerd. Daarmee zou een antwoord kunnen worden gegeven op de onderliggende vraag of paracetamol effectief is voor pijn

geassocieerd met een vacuümextractie, tot de langdurige viscerale pijn die wordt geassocieerd met necrotiserende enterocolitis.

Deel III. Lange termijn gevolgen van Pijn bij Pasgeborenen

Epidemiologische studies hebben aangetoond dat pijn bij op een NICU opgenomen pasgeborenen dagelijkse routine is.¹²⁻¹⁴ Lange termijn effecten van pijn bij pasgeborenen zijn beschreven. Zo is er een associatie met afname van witte- en subcorticale grijze stof, zelfs tot op schoolleeftijd.¹⁵⁻¹⁷ Op de gecorrigeerde leeftijd van 8 en 18 maanden heeft cumulatieve neonatale pijn een negatief effect op de neuromotore ontwikkeling.¹⁸ Er is echter weinig bekend over de effecten van neonatale pijn in de adolescentie. In de **Hoofdstukken 7** en **8** worden de lange termijn gevolgen van neonatale pijn op het gebied van pijnrespons en pijn coping strategieën beschreven. We hadden de beschikking over onderzoeksgegevens van de follow-up van 959 premature kinderen met een zwangerschapstermijn < 32 weken of een geboortegewicht < 1500 gram, geboren in 1983 in Nederland (POPS-1983 cohort). In 1983 was de heersende overtuiging dat pasgeborenen geen pijn voelden. Het diagnosticeren en behandelen van pijn behoorde niet tot de routinematige zorg. De POPS-1983 database bevat helaas geen gegevens over het aantal pijnlijke momenten, en pijnscores zijn niet beschikbaar.

Onderdeel van het uitgebreide follow-up programma op de leeftijd van 19 jaar was een enquête die inzicht gaf in de manier waarop ex-premature adolescenten omgaan met pijn. Ook een test om experimentele pijn op te wekken, de zogeheten Cold Pressor Test, maakte deel uit van het programma. Voor deze test werd aan deelnemers gevraagd een hand gedurende 3 minuten in ijswater onder te dompelen. Met behulp van deze (ethisch toegelaten) test werden data verkregen over pijndrempel, pijntolerantie en pijnintensiteit. We beschrijven de resultaten van de analyse met betrekking tot pijn coping strategieën in **Hoofdstuk 7**.

Over het algemeen hebben zwangerschapsduur, geboortegewicht en neonatale complicaties zoals necrotiserende enterocolitis bij ex prematuren < 32 weken of een geboortegewicht < 1500 gram nauwelijks effect op pijn coping stijl in de adolescentie. Met toename van intelligentie (IQ) worden adaptieve coping strategieën vaker gebruikt, en mal-adaptieve coping strategieën minder vaak. Met uitzondering van intraventriculaire bloedingen hebben wij geen associatie gevonden tussen neonatale complicaties en pijn coping strategieën. Ook zwangerschapsduur en geboortegewicht beïnvloedden in onze cohort de pijn coping stijl in de adolescentie niet.

In **Hoofdstuk 8** beschrijven we de resultaten van de cold pressor task. Ex-premature vrouwen en ex-prematuren met necrotiserende enterocolitis hadden een lagere pijntolerantie, zich uitend in vroeg terugtrekken uit koud water. Een lagere pijntolerantie was ook geassocieerd met gebruik van mal-adaptieve coping strategieën. Necrotiserende enterocolitis is daarmee de enige neonatale variabele die van invloed is op de reactie op experimentele pijnprikkels in de adolescentie. De resultaten van onze follow-up studies kunnen zijn vertekend, bijvoorbeeld

door de selectie van ex-prematuren met een relatief gunstige ontwikkeling (ex-premature adolescenten met een cognitieve ontwikkelingsachterstand kunnen bijvoorbeeld minder goed in staat zijn mee te werken aan enquêtes en IQ tests, of zelfs niet meewerken aan dergelijke tests). Ook hadden wij niet de beschikking over een controlegroep. De resultaten kunnen verder zijn beïnvloed door het gebruik van afgeleiden van neonatale pijn, zoals de aan- en afwezigheid van neonatale complicaties die gepaard gaan met pijnlijke interventies. Ondanks deze beperkingen aan de studies speculeren we dat neonatale karakteristieken zoals zwangerschapsduur, geboortegewicht, opnameduur en neonatale complicaties zoals intraventriculaire bloedingen en sepsis bij prematuren < 32 weken of < 1500 gram weinig invloed hebben op pijn coping stijl, pijndrempel en pijntolerantie in de adolescentie. Necrotiserende enterocolitis zou hier wel effect op kunnen hebben. Factoren later in het leven, zoals IQ, hebben wel invloed op pijn coping strategieën, pijndrempel en pijntolerantie.

Aanbevelingen

Onze resultaten tonen het belang aan van goede pijnbestrijding bij pasgeborenen met necrotiserende enterocolitis. Uiteraard kan dat alleen met goede pijnmeetinstrumenten. Vervolgonderzoek moet gericht zijn op de ontwikkeling van een meetinstrument voor langduriger (wellicht chronische) pijn. Zoals in de aanbeveling van deel I beschreven kan het gedetailleerd vastleggen van data voor follow-up doeleinden inzicht geven in de mogelijke associatie tussen neonatale pijn en de betekenis van pijn voor het individu op latere leeftijd.

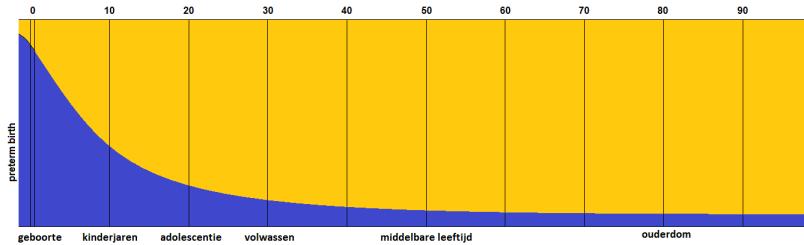
Pijn bij pasgeborenen. Uit het oog, uit het hart?

In de introductie van dit proefschrift werd Hippocrates gepresenteerd als één van de auteurs uit de klassieke oudheid die pijn bij kinderen beschreef. Daarnaast schreef hij:

“zij die gewend zijn aan het doorstaan van pijn, zelfs als zij zwakker en ouder zijn, gaan beter met pijn om dan zij die jong en sterk, en er niet aan gewend zijn”.¹⁹

Als Hippocrates gelijk had, zou neonatale pijn moeten resulteren in adequate pijn coping strategieën op latere leeftijd. Onze bevindingen suggereren dat gebeurtenissen in de neonatale periode, zoals sepsis, opnameduur en kunstmatige ademhalingsondersteuning slechts beperkt van invloed zijn op pijnrespons en pijn coping strategieën later in het leven. Een vergelijking met gezonde a terme zuigelingen op de leeftijd van 13-18 jaar laat zien dat ex-prematuren minder mal-adaptieve pijn coping strategieën gebruiken, wat past in de stelling van Hippocrates.

De resultaten van de twee studies uit deel III uit dit proefschrift passen in een hypothetisch model (**Figuur 1**), wat de gevolgen van neonatale pijn in de tijd representeert.



Figuur 1. hypothetisch model met de associatie tussen neonatale pijn en lange termijn effecten daarvan in de tijd. De blauwe curve representeert de gevolgen van neonatale pijn op de lange termijn in de tijd. De gele curve representeert de gevolgen op de betekenis van pijn in het dagelijks leven van factoren als socio-economische status, intelligentie, maar ook pijnervaringen later in het leven.

In ons model passen de aanwijzingen dat pijn en pijnervaringen vroeg in het leven ‘lange’ termijn effecten hebben.¹⁵⁻¹⁸ Het belang van die vroege pijn zou in de loop der jaren af kunnen nemen (‘uit het oog, uit het hart’). De betekenis van factoren die later in het leven een rol spelen, zoals socio-economische status, intelligentie en latere pijnervaringen, neemt daarentegen volgens dit model toe. In dit proefschrift tonen we aan dat intelligentie pijn coping strategie beïnvloed. Pijn coping strategieën beïnvloeden op hun beurt de pijnrespons. Deze observaties passen in ons model, echter een causaal verband tussen cumulatieve neonatale pijn en het verminderd vermogen om adaptieve coping strategieën te gebruiken kan op basis van onze studies niet worden vastgesteld.

Aandacht voor pijn bij pasgeborenen: is het werkelijk zo belangrijk?

Ons model impliceert niet dat we geen aandacht voor neonatale pijn hoeven te hebben. Ten eerste is onbehandelde pijn inhumain. Ten tweede dient pijn behandeld te worden ter voorkoming van ernstige korte termijn effecten, zoals een slechtere postoperatieve uitkomst.²⁰ Ten derde toonden we aan dat ex-prematuren die een necrotiserende enterocolitis hebben doorgemaakt een lagere pijntolerantie hebben. Om die redenen moet onderzoek naar de diagnostiek en behandeling van pijn doorgang vinden. Om een werkelijke associatie te kunnen aantonen tussen neonatale pijn en lange termijn gevolgen van die pijn moeten we, zoals eerder in de aanbevelingen verwoord, pijnlijke interventies en aandoeningen, farmacologische en non-farmacologische interventies en pijnscores vastleggen. Deze data kan bruikbaar zijn voor de lange termijn follow-up. Die follow-up moet gericht zijn op de betekenis van pijn voor het dagelijks functioneren. Het zou van groter belang kunnen zijn om te weten hoe ex-premature kinderen, adolescenten en volwassenen met pijn in het

dagelijks leven omgaan, dan om ons te richten op de resultaten van experimentele pijn die weliswaar statistisch interessant kunnen zijn, maar beperkte waarde hebben voor de kliniek.

REFERENCES/REFERENTIES

1. Hall RW, Anand KJ. Pain management in newborns. *Clin Perinatol*. 2014;41(4):895-924.
2. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): Results from a prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(10):796-812.
3. Wilkinson DJ, Savulescu J, Slater R. Sugaring the pill: Ethics and uncertainties in the use of sucrose for newborn infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166(7):629-633.
4. Cong X, McGrath JM, Cusson RM, Zhang D. Pain assessment and measurement in neonates: An updated review. *Adv Neonatal Care*. 2013;13(6):379-395.
5. Worley A, Fabrizi L, Boyd S, Slater R. Multi-modal pain measurements in infants. *J Neurosci Methods*. 2012;205(2):252-257.
6. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al. Defining consensus: A systematic review recommends methodologic criteria for reporting of delphi studies. *J Clin Epidemiol*. 2014;67(4):401-409.
7. Agell N, van Ganzewinkel C, Sánchez M, Roselló L, Prats F, Andriessen P. A consensus model for delphi processes with linguistic terms and its application to chronic pain in neonates definition. *Applied Soft Computing*. 2015;35:92-948
8. Roselló L, Prats F, Agell N, Sánchez M. Measuring consensus in group decisions by means of qualitative reasoning. *International Journal of Approximate Reasoning*. 2010;51:441-452.
9. Palmer GM, Atkins M, Anderson BJ, et al. I.V. acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. *Br J Anaesth*. 2008;101(4):523-530.
10. Ballantyne M, Stevens B, McAllister M, Dionne K, Jack A. Validation of the premature infant pain profile in the clinical setting. *Clin J Pain*. 1999;15(4):297-303.
11. Stevens B, Johnston C, Petryshen P, Taddio A. Premature infant pain profile: Development and initial validation. *Clin J Pain*. 1996;12(1):13-22.
12. Roofthoof DW, Simons SH, Anand KJ, Tibboel D, van Dijk M. Eight years later, are we still hurting newborn infants? *Neonatology*. 2014;105(3):218-226.
13. Simons S, van Dijk M, Anand K, Roofthoof D, van Lingen R, Tibboel D. Do we still hurt newborn babies? A prospective study of procedural pain and analgesia in neonates. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003;157(11):1058-1064.
14. Carbajal R, Rousset A, Danan C, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. *JAMA*. 2008;300(1):60-70.
15. Ranger M, Chau CM, Garg A, et al. Neonatal pain-related stress predicts cortical thickness at age 7 years in children born very preterm. *PLoS One*. 2013;8(10):e76702.
16. Brummelte S, Grunau RE, Chau V, et al. Procedural pain and brain development in premature newborns. *Ann Neurol*. 2012;71(3):385-396.
17. Smith GC, Gutovich J, Smyser C, et al. Neonatal intensive care unit stress is associated with brain development in preterm infants. *Ann Neurol*. 2011;70(4):541-549.
18. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. *Pain*. 2009;143(1-2):138-146.

19. Chadwick J, Mann WN. *The Medical Works of Hippocrates: A New Translation from the Original Greek made especially for English Readers*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1950.
20. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: Effects on the stress response. *Lancet*. 1987;1(8527):243-248.

