

COMFORTNEO SCHAAL BIJ PASGEBORENEN TIJDENS THERAPEUTISCH KOELEN NA PERINATALE ASFYXIE; EEN PILOT-STUDIE

Opleiding	Masteropleiding Verplegingswetenschap, Universiteit Utrecht
Blok	Uitvoering afstudeerproject
Status	Definitief
Student	Daphne Emanuel (0512516)
1° Begeleider	Dr. Joke M. Wielenga
Blokdocent	Dr. Wynand J.G. Ros
Beoogd tijdschrift	Verpleegkunde
Referentiestijl	Vancouver
Aantal woorden	3281 (<i>exclusief inhoudsopgave, samenvatting, referentielijst en bijlage</i>)
Samenvatting	297 woorden
Abstract	310 woorden

Utrecht, 17 september 2010

Samenvatting

Aanleiding: Sinds 2008 worden in Nederland asfyctische pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≥ 36 weken behandeld met therapeutisch koelen. De bijwerkingen van deze therapie kunnen effect hebben op het comfort en stressniveau van de pasgeborene tijdens de behandeling als mogelijk ook op de lange termijn. Het is daarom van belang dat het niveau van stress en comfort tijdens deze therapie herhaaldelijk wordt gemeten. Uit een eerder uitgevoerde literatuurreview bleek de COMFORTneo schaal het instrument met de beste klinimetrische eigenschappen voor het meten van stress bij pasgeborenen.

Doel: Vaststellen of er een aanleiding is om de klinimetrische eigenschappen en diagnostische kwaliteit van de COMFORTneo schaal bij pasgeborenen tijdens therapeutische koeling na perinatale asfyxie verder te onderzoeken.

Methode: Kwantitatieve pilot-studie met een retrospectief cohort uitgevoerd middels statusonderzoek onder 99 pasgeborenen met een zwangerschapsduur ≥ 36 weken, verdeeld over drie groepen (asfyctisch gekoeld, asfyctisch en referentiegroep).

Resultaat: Er zijn 611 verschillende COMFORTneo scores vastgelegd, verdeeld over veertien meetmomenten. Er was een trend te zien in lagere mediane scores van de COMFORTneo van de (gekoelde) asfyctische pasgeborenen ten opzichte van de referentiegroep. Een significant verschil werd aangetoond tussen de drie groepen op meetmoment één ($p=0,013$), drie ($p=0,014$), vijf ($p=0,026$), zes ($p=0,012$) en negen ($p=0,035$). De analyse van de invloed van confouders (APGAR score, onderliggend leiden, medicatie en ademhalingsondersteuning) op de COMFORTneo score kon vanwege te grote variatie slechts ten dele worden uitgevoerd. Er werd een significante correlatie gevonden tussen de APGAR scores en de COMFORTneo score op verschillende meetmomenten.

Discussie en Conclusie: Er kunnen geen harde uitspraken gedaan worden over de COMFORTneo schaal bij gekoelde asfyctische pasgeborenen. Er lijken wel aanwijzingen te zijn voor het vaststellen van ten minste een nieuw afkappunt voor de COMFORTneo schaal bij deze categorie patiënten. Dit zou moeten plaatsvinden met een landelijk prospectief onderzoek met grote groepen.

Trefwoorden: *COMFORTneo schaal, perinatale asfyxie, therapeutisch koelen, pasgeborenen*

Abstract

Background: Since 2008 in the Netherlands asphyxiated newborns with a gestational age \geq 36 weeks are treated with therapeutic hypothermia. The side effects of this therapy may affect the comfort and stress levels of the newborn as well during treatment as possibly in the long term. It is therefore important that the level of stress and comfort during this therapy is measured repeatedly. From a previously conducted literature review the COMFORTneo scale turned out to be the instrument with the best clinimetric properties for measuring stress in newborns.

Aim: To determine whether there is a motive for further research of the clinimetric properties and diagnostic quality of the COMFORTneo scale in neonates during therapeutic hypothermia after perinatal asphyxia.

Method: Quantitative pilot study conducted a retrospective cohort study by means of status research among 99 newborns with a gestational age \geq 36 weeks, divided into three groups (asphyxiated with therapeutic hypothermia, asphyxiated and reference group).

Findings: There are 611 different COMFORTneo scores recorded, divided into fourteen measurement moments. There was a trend of lower median scores of COMFORTneo of the asphyxiated newborns (with therapeutic hypothermia) compared with the reference group. A significant difference was demonstrated between the three groups at measurement moments one ($p=0.013$), three ($p=0.014$), five ($p=0.026$), six ($p=0.012$) and nine ($p=0.035$). The analysis of the influence of confounders (APGAR score, underlying cause, medications and respiratory support) on the COMFORTneo score could only partly be executed due to large variation. There was a significant correlation between the APGAR scores and the COMFORTneo score at different measurement moments.

Discussion and conclusion: No firm conclusions can be drawn concerning the COMFORTneo scale at asphyxiated newborns with therapeutic hypothermia. There seem to be evidence for establishing at least a new cut-off point for the COMFORTneo scale for this category of patients. This should take place in a nationwide prospective study with large groups.

Keywords: *COMFORTneo scale, perinatal asphyxia, therapeutic hypothermia, newborn*

Inleiding

Wanneer bij een nog ongebornen kind de functieoverdracht van placenta naar long wordt verstoord, leidt dit tot zuurstoftekort (hypoxie), overmaat aan koolzuurgas in het bloed (hypercapnie) en een daling van de zuurgraad (acidose) bij het ongebornen kind. Dit wordt asfyxie genoemd (1). Asfyxie uit zich in de huidkleur (blauw of bij ernstige vormen wit), het niet adequaat op gang komen van de ademhaling, een lage hartfrequentie, een zwakke spieronus en het niet reageren op prikkels. Dit vertaalt zich vijf minuten postpartum in een APGAR score van minder dan zes van de tien te behalen punten. (2)

In Nederland worden jaarlijks gemiddeld 185.000 kinderen geboren. Minimaal tweehonderd à terme pasgeborenen, zonder congenitale malformaties, die geboren worden met een APGAR score van vijf of minder na vijf minuten moeten gereanimeerd worden (3).

De prognose van deze pasgeborenen is wisselend. Na het herstel van asfyxie kunnen in de eerste levensdagen neurologische verschijnselen optreden zoals overprikkelbaarheid, hypertonie, convulsies en/of apnoe-aanvallen met cyanose. De eventuele irreversibele hersenbeschadiging kan zo ernstig zijn dat het kind alsnog overlijdt (10-60%), of in leven blijft met een ernstige handicap in de vorm van mentale retardatie en stoornissen in de motorische ontwikkeling (25%) (4).

Therapeutisch koelen is een relatief nieuwe therapie bij de behandeling van asfyxie en wordt sinds 2008 in Nederland toegepast bij pasgeborenen met een zwangerschapsduur van ≥ 36 weken (4). Bij deze therapie wordt binnen zes uur postpartum de centrale lichaamstemperatuur gedurende maximaal 72 uur afgekoeld tot 33-34 °C. De pasgeborene wordt gedurende de therapie in een 'wrap' gelegd, een koelmatras dat rondom de romp en de benen wordt gesloten en waardoor gekoeld water stroomt.

Het koelen van het lichaam heeft een gunstig effect op de overleving en uiteindelijke ontwikkeling van de overlevende pasgeborenen (3-6). De therapie gaat echter gepaard met een aantal potentiële neveneffecten: hypotensie, obstructie van de beademingstube ten gevolge van ingedikt, plakkerig secreet, ernstige bradycardieën en een verlaagd aantal thrombocyten (3-6). Daarnaast heeft de pasgeborene minder bewegingsvrijheid door de 'wrap'. Deze neveneffecten en de verstoorde autoregulatie van autonome functies, die na perinatale asfyxie vaak optreedt, samen met de vaak gegeven kunstmatige beademingstherapie kunnen effect hebben op het comfort van de pasgeborene (7). De pasgeborenen krijgen daarom vaak naast anti-epileptica, ter behandeling van de convulsies, ook sedativa en/of pijnstillende medicatie toegediend.

Er zijn aanwijzingen dat therapeutisch koelen het metabolisme van een aantal geneesmiddelen, bijvoorbeeld morfine en fenobarbital, verandert. Hierdoor kan een stapeling van geneesmiddelen en geneesmiddelenmetabolieten optreden (8), wat kan leiden tot hoge

serumspiegels en zelfs toxiciteit van geneesmiddelen. Van fenobarbital is bekend dat de halfwaardetijd twee keer zo lang is bij gebruik bij kinderen die therapeutisch gekoeld worden ten opzichte van kinderen die niet gekoeld worden (9). Tevens kunnen geneesmiddelen door koelingtherapie mogelijk minder effectief zijn.

Voor een optimaal effect van het therapeutisch koelen is het van belang dat stress zoveel mogelijk wordt geminimaliseerd (10). Uit een studie met pasgeboren biggetjes kwam naar voren dat therapeutisch koelen alleen beschermend werkt, wanneer de dieren onder narcose waren en niet wanneer zij wakker waren. Bij de biggetjes die therapeutisch gekoeld werden zonder narcose was de cortisolspiegel drie keer zo hoog vergeleken met biggetjes die bij normale temperatuur verzorgd werden (11). Het is daarom van belang dat het niveau van stress en comfort tijdens deze therapie herhaaldelijk wordt gemeten.

Uit de literatuurreview van Emanuel en Wielenga (12) kwam naar voren dat van de bestaande meetinstrumenten de COMFORTneo schaal het beste instrument is om stress en comfort te meten bij pasgeborenen. Deze schaal vindt zijn oorsprong in de COMFORT schaal (13) en meet het niveau van stress en comfort aan de hand van zes gedragsitems: alertheid, kalmheid, ademhalingsreacties [of huilen], bewegen, spiertonus en gezichtsspanning (zie figuur 1). Vóór het opmaken van de score wordt een pasgeborene gedurende twee minuten geobserveerd. De items worden gescoord middels een 5-punts Likert-schaal. De som van de afzonderlijke itemscores geeft een totaalscore (maximaal 30 punten), waarbij een hogere score meer stress betekent.

In het onderzoek van Van Dijk et al. (14) werd retrospectief gekeken naar de respectievelijk 1149 en 2447 scores van 286 niet en wel beademde pasgeborenen (24,6-42,6 zwangerschapsweken) om te komen tot een afkapwaarde (afkappunt 14 bij sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 0,81 en 0,90) en voor de vaststelling van de klinimetrische eigenschappen. De interne consistentie van de COMFORTneo schaal was $\alpha=0,88$ voor niet beademde en $\alpha=0,84$ voor beademde pasgeborenen. Er werd een Pearson product moment correlatie coëfficiënt van 0,51 (95%-BI:0,43-0,59) met de Numeric Rating Scale (NRS) voor pijn en 0,75 (95%-BI:0,70-0,79) met de NRS voor distress gevonden (14).

Figuur 1: COMFORTneo schaal

Probleemstelling

Voor een zo optimaal mogelijke lange termijn uitkomst van pasgeborenen na perinatale asfyxie is het van belang dat zij zo min mogelijk stress ervaren gedurende het therapeutisch koelen. Stress kan worden gemeten aan de hand van de COMFORTneo schaal. Het

therapeutisch koelen heeft echter mogelijk invloed op de COMFORTneo score. Tot op heden is er nog geen onderzoek verricht naar de mogelijke invloed van pasgeborenen met een neurologische aandoening als asfyxie en therapeutisch koelen op de score van de COMFORTneo schaal.

Doel

Het doel van dit onderzoek is vaststellen of er aanleiding is om de klinimetrische eigenschappen en diagnostische kwaliteit van de COMFORTneo schaal bij pasgeborenen tijdens therapeutisch koelen na perinatale asfyxie verder te onderzoeken.

Relevantie van het onderzoek voor de praktijk

Op basis van de uitkomsten van deze pilot-studie kan mogelijk een uitspraak gedaan worden over of het comfort en de stress van de pasgeborenen die nu therapeutisch gekoeld worden adequaat bewaakt wordt met de COMFORTneo schaal en het huidige afkappunt.

Vraag

Heeft het therapeutisch koelen bij pasgeborenen na perinatale asfyxie invloed op de score van de COMFORTneo schaal en zijn er aanwijzingen om voor deze patiëntencategorie de klinimetrische eigenschappen van de COMFORTneo schaal opnieuw te bepalen?

Methoden

Design

Op de afdeling Intensive Care Neonatologie (ICN) van het Emma Kinderziekenhuis / Academisch Medisch Centrum (EKZ/AMC) in Amsterdam werd een kwantitatieve pilot studie met een retrospectief cohort uitgevoerd middels statusonderzoek. Het onderzoek vond plaats vanaf april 2009, het tijdstip waarop de COMFORTneo schaal werd geïmplementeerd, tot juli 2010.

Onderzoekspopulatie / steekproef

De onderzoekspopulatie werd gevormd door alle pasgeborenen, geboren bij een zwangerschapsduur ≥ 36 weken, die tussen april 2009 en april 2010 opgenomen waren op de afdeling ICN van het EKZ/AMC. De onderzoekspopulatie werd, volgens de in tabel 1 beschreven inclusiecriteria, ingedeeld in drie groepen: asfyctisch/ gekoeld (AK); asfyctisch /niet gekoeld (A) en een referentiegroep (R).

Pasgeborenen die na 24 uur postpartum werden opgenomen, of die antenataal bekend waren met of postnataal verdacht waren voor ernstige chromosomale afwijkingen (trisomie 13, 18

[uitgezonderd trisomie 21]), of syndromale afwijkingen en cerebrale aanlegstoornissen, of bij wie tot 110 uur postpartum geen COMFORTneo score was geregistreerd, werden geëxcludeerd voor deelname aan het onderzoek.

Tabel 1: Inclusiecriteria

Ethische aspecten

Voor een statusonderzoek is geen toestemming nodig van de Medisch Ethische Commissie (METC). Het afnemen van de COMFORTneo score is een onderdeel van de reguliere verpleegkundige zorg, daarom was er geen informed consent van de wettelijke vertegenwoordigers nodig voor deelname aan dit onderzoek. Voor de uitvoering van dit onderzoek is toestemming gegeven door de Wetenschapscommissie van de afdeling ICN van het EKZ/AMC.

Alle verzamelde gegevens zijn vertrouwelijk behandeld en zonder vermelding van naam of andere persoonlijke gegevens onder een codenummer geanalyseerd. Alleen de hoofdonderzoeker kon dit codenummer aan de naam koppelen. De onderzoeker heeft zich gehouden aan de eisen van de Wet Bescherming Persoonsgegevens.

Dataverzameling

Data werden verzameld over de periode vanaf 0 uur (geboorte) tot 110 uur¹ postpartum.

Pasgeborenen die binnen deze periode met ontslag gingen of overleden, maar waarvan wel gegevens over de COMFORTneo schaal beschikbaar waren, zijn meegenomen in het onderzoek.

Uit de (digitale) medische en verpleegkundige patiëntendossiers werden de data, die routinematig geregistreerd werden gedurende het zorgproces, geëxtraheerd. De data van onderstaande onderzoeksvariabelen werden verzameld:

- **Primaire variabelen:** om de mate van stress en comfort te meten werd de eerste COMFORTneo score die afgenomen was binnen 6 uur postpartum en de eerste uit iedere daarop volgende 8 uur tot maximaal 110 uur postpartum geregistreerd (maximaal 14 scores per patiënt).
- **Achtergrond variabelen:** demografische patiëntkenmerken (zwangerschapsduur, gewicht, geslacht) werden verzameld om de vergelijkbaarheid van de drie groepen te beoordelen en om te bepalen of deze factoren van invloed zijn bij de interpretatie van de

¹ Therapeutisch koelen start maximaal 6 uur postpartum. Het therapeutisch koelen duurt maximaal 72 uur. Dit wordt gevolgd door een opwarmfase van minimaal 8 uur. Na de opwarmfase blijft de pasgeborene nog 24 uur in de 'wrap'. Alles bij elkaar is dit 110 uur.

primaire uitkomst. Daarnaast zijn deze gegevens verzameld om de mogelijkheden van generaliseren van de onderzoeksresultaten vast te stellen.

- **Confounders:** Naast het ondergaan van therapeutische koeling kunnen het onderliggend lijden, het gebruik van sederende medicatie, het gebruik van anti-epileptica, ademhalingsondersteuning en de APGAR score van invloed zijn op de mate van stress en comfort bij de pasgeborene. Deze parameters werden daarom geregistreerd.

Data analyse

De verzamelde data zijn geanalyseerd met behulp van het softwareprogramma Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versie 17.0. Ontbrekende data werden aangegeven als missing values, met deze gegevens is in de analyse niets gedaan. In de analyse werden alle beschikbare data wel meegenomen.

De demografische gegevens zijn met behulp van beschrijvende statistiek weergegeven, gerangschikt en geordend in tabellen. Voor het toetsen van categorische variabelen is gebruik gemaakt van een Chi-kwadraat toets. De variantie-analyse (ANOVA) werd gebruikt voor het toetsen van continue variabelen.

Om groepsverschillen in COMFORTneo te analyseren werd een Kruskal-Wallis toets uitgevoerd. De Spearman's rangcorrelatie werd gebruikt om de correlatie tussen de APGAR score en de COMFORTneo score te toetsen. Een p-waarde $<0,05$ werd beschouwd als statistisch significant.

Resultaten

Demografische en klinische gegevens

In de onderzoeksperiode waren 164 à terme pasgeborenen geboren waarvan er 134 aan de inclusiecriteria voldeden. Bij 35 pasgeborenen waren geen COMFORTneo scores afgenomen, waardoor er 99 pasgeborenen (62 jongens) werden geïnccludeerd. Elf pasgeborenen zaten in de AK-groep, vijf in de A-groep en 83 in de R-groep. In totaal werden 71 pasgeborenen binnen zes uur postpartum opgenomen. Twee pasgeborenen van de A-groep en zestien van de R-groep werden later, maar binnen 24 uur postpartum, opgenomen. Van alle geïnccludeerde pasgeborenen zijn er 46 (twee van de A-groep, 44 van de R-groep) binnen 110 uur postpartum weer ontslagen, drie van de R-groep zijn binnen 110 uur postpartum overleden (zie tabel 2).

De reden van opname voor pasgeborenen binnen de R-groep was naast problemen met het centraal zenuwstelsel (acht pasgeborenen) voornamelijk respiratoire problemen (twintig pasgeborenen) en circulatoire problemen (21 pasgeborenen). Een klein deel (acht

pasgeborenen) werd opgenomen vanwege een infectie, maar het merendeel had problemen van andere aard (26 pasgeborenen) (zie tabel 2).

Het percentage mannen per groep was enigszins gelijk, AK-groep 45%, A-groep 60% en R-groep 65%. De Chi-kwadraat toets toonde geen significant verschil ($p=0,447$). De gemiddelde zwangerschapsduur binnen de AK-groep was langer dan de A-groep en de R-groep, respectievelijk 40,2 weken (SD 1,2), 40,0 weken (SD 2,2) en 38,8 weken (SD 1,7). Het verschil in zwangerschapsduur was statistisch significant ($p=0,021$). Het gemiddelde geboortegewicht verschilde niet veel van elkaar, AK-groep 3287 gram (SD 418), A-groep 3354 gram (SD 678) en R-groep 3214 gram (SD 644). Variantie-analyse toonde dan ook geen significant verschil aan tussen de groepen ($p=0,844$) (zie tabel 2).

De mediaan van de APGAR scores op tien minuten was bij de AK-groep lager dan bij de A-groep, die van de A-groep waren weer lager dan die van de R-groep, namelijk respectievelijk 4 (1-7), 7 (2-8) en 10 (6-10), hetgeen statistisch significant was ($p=0,000$) (zie tabel 2).

Tabel 2: Demografische en klinische gegevens

Gedurende de opname van de pasgeborene werden sedativa en/of anticonvulsiva indien nodig gegeven. De dosering van deze medicatie was protocollair vastgelegd. Alle pasgeborenen van de AK groep kregen op enig moment tijdens de studie sederende medicatie en/of anticonvulsiva, in de A-groep waren dat twee en in de R-groep twintig pasgeborenen (tabel 3).

Tabel 3: Medicatie

Beademing was de meest voorkomende vorm van ademhalingsondersteuning gedurende de studie. Van alle geïnccludeerde pasgeborenen had 37% op enig moment tijdens de studie een vorm van beademing nodig. Het onderscheid in ademhalingsondersteuning per meetmoment is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4: Ademhalingsondersteuning

COMFORTneo schaal

Van de 99 geïnccludeerde pasgeborenen zijn 611 verschillende COMFORTneo scores vastgelegd, verdeeld over de veertien meetmomenten. Bij alle 99 pasgeborenen waren er wel één of meerdere missende scores doordat de pasgeborenen later werden opgenomen of eerder werden ontslagen of overleden of doordat de COMFORTneo score niet was geregistreerd. Per meetmoment werd de mediaan van de COMFORTneo score per groep

berekend, deze varieerden van zeven tot vijftien. De scores zijn weergegeven in tabel 5 en grafiek 1. De Kruskal-Wallis toets toonde een significant verschil tussen de drie groepen op meetmoment één ($p=0,013$), drie ($p=0,014$), vijf ($p=0,026$), zes ($p=0,012$) en negen ($p=0,035$).

Tabel 5: COMFORTneo score

Grafiek 1: COMFORTneo score

De invloed van de confounders op de uitkomsten werden onderzocht. De APGAR scores bleken (Spearman's rangcorrelatie) significant gecorreleerd te zijn met de COMFORTneo score op een aantal meetmomenten. Op meetmoment twee met de APGAR scores bij één minuut ($r=-0,284$, $p=0,043$), op meetmoment drie met de APGAR scores bij één minuut ($r=0,407$, $p=0,003$), bij vijf minuten ($r=0,344$, $p=0,012$) en bij tien minuten ($r=0,385$, $p=0,025$), en meetmoment zes met de APGAR scores bij één minuut ($r=0,371$, $p=0,010$), bij vijf minuten ($r=0,302$, $p=0,039$) en bij tien minuten ($r=0,463$, $p=0,007$). Deze correlaties kwamen voor een deel overeen met de significante verschillen die er gevonden waren tussen de groepen op de COMFORTneo scores op meetmoment drie.

De keuze van de te geven medicatie en ademhalingsondersteuning lag niet protocollair vast, maar werd bepaald door de klinische toestand van de pasgeborene en de individuele beslissing van de arts. Hierdoor was de variatie groot. De analyse van de invloed hiervan op de COMFORTneo score kon daarom in deze retrospectieve pilot-studie niet worden uitgevoerd.

Discussie

De resultaten van dit onderzoek tonen geen groot verschil in hoogte van COMFORTneo scores tussen de drie groepen. Echter, er is wel een trend te zien in lagere mediane scores van de COMFORTneo van de AK-groep ten opzichte van de R-groep. Op een aantal meetmomenten is dit verschil zelfs significant. Ook de mediane COMFORTneo score van de A-groep ligt op de meeste meetmomenten lager dan de R-groep en zelfs lager dan de AK-groep. De A-groep bestaat echter maximaal uit drie pasgeborenen per meetmoment en is daarom niet representatief. De gevonden resultaten kunnen niet verklaard worden uit de groepsverschillen in koeling, medicatie, neurologisch lijden en/of beademing.

De resultaten van deze pilot-studie geven dus geen verheldering maar roepen wel vragen op, namelijk hoe kan het dat de scores van de A-groep over het algemeen lager liggen dan die van de AK-groep? De verwachting vooraf was dat de scores van de AK-groep het laagst zouden zijn doordat, naast het gebruik van sedativa (voor het neurologisch lijden en de beademingsafhankelijkheid), bij deze pasgeborenen ten gevolge van de wrap een bewegingsbeperking ontstond. Beweging is immers een item op de COMFORTneo schaal.

Daarnaast, zoals al eerder gemeld, is de groepsgrootte van de A-groep niet toereikend om harde uitspraken te doen.

Het verschil tussen de scores van de R-groep en de AK-groep wordt mogelijk veroorzaakt door het verschil in neurologisch lijden, maar zou ook te verklaren zijn uit de verschillen in ademhalingsondersteuning (minder beademing in de R-groep). Medicatiegebruik (minder sedativa en anticonvulsiva in de R-groep) en meer bewegingsmogelijkheden voor de R-groep door het ontbreken van het therapeutisch koelen en de daarbij gebruikte wrap.

Wat betreft de demografische gegevens waren de groepen wel overeenkomstig. De zwangerschapsduur was wel significant verschillend maar de verschillen zijn klein en zeer waarschijnlijk niet van invloed op de mogelijkheid van de pasgeborenen om stresssignalen af te geven die gemeten worden met de COMFORTneo schaal. De verschillen lijken niet klinisch relevant.

De gevonden significante verschillen in de APGAR scores zijn een logisch gevolg van de groepsindeling. Een teken van asfyxie is namelijk een lage APGAR score. Een lage APGAR score wijst vaak op neurologisch lijden en daarmee mogelijk op de mogelijkheden van de pasgeborenen om zijn stress en comfort te uiten. De correlatie analyse wees uit dat de gevonden significante verschillen in COMFORTneo scores tussen de groepen dan ook voor een deel toe te schrijven zijn aan de ongelijkheid in APGAR scores tussen de groepen.

De gegeven sedativa en/of anticonvulsiva en de mate van ademhalingsondersteuning vond plaats op basis van individuele beslissing van de arts en de klinische toestand van de pasgeborenen en niet protocollair. De variatie was daardoor groot waardoor de invloed hiervan op de COMFORTneo score in deze retrospectieve pilot-studie niet nader kon worden geanalyseerd.

Het routinematig scoren van de stress met de COMFORTneo schaal als ook het behandelen van pasgeborenen met therapeutische koeling na perinatale asfyxie is in april 2009 van start gegaan op de afdeling ICN van het EKZ/AMC. Er moet mogelijk rekening gehouden worden met een zogenaamde 'learning curve' gedurende de periode waarin de data verzameld werd. Dit zou effect kunnen hebben op de consciëntieusheid van het uitvoeren van de COMFORTneo scores. Dit effect is door het retrospectieve karakter van dit onderzoek niet meer te achterhalen.

Mogelijk hangt ook het feit dat er slechts enkele verschillen zijn gevonden samen met de wijze waarop de metingen van de COMFORTneo score zijn uitgevoerd. Er waren geen vaste tijdstippen waarop de metingen werden uitgevoerd, maar de keuze voor het tijdstip van de meting was vrijwillig gedurende een dienst en hing bijvoorbeeld samen met een verzorgingsmoment. Daarnaast zijn niet alle pasgeborenen op ieder meetmoment gescoord.

In dit onderzoek heeft dat geleid tot een groot aantal missende waarden waarvoor geen vervangende waarden geïmputeerd konden worden. Een meting van stress is namelijk een momentopname en laat zich niet vervangen door geïmputeerde waarden (15). In toekomstig prospectief onderzoek zou dit een punt van aandacht moeten zijn.

Er zijn uit de literatuur geen COMFORTneo scores bekend van pasgeborenen met asfyxie zonder therapeutisch koelen. Het gebruik van de COMFORTneo schaal en therapeutisch koelen zijn in Nederland vrijwel gelijktijdig ingevoerd. Er is in Nederland veel bekendheid gegeven aan de implementatie van het therapeutisch koelen, daardoor zijn er nu nog maar weinig pasgeborenen die deze behandeling mislopen door bijvoorbeeld het te laat verwijzen vanuit een perifeer ziekenhuis. De COMFORTneo gegevens van ongekoelde asfyctische pasgeborenen kunnen alleen verkregen worden door landelijk de scores prospectief gedurende langere tijd te verzamelen. Deze pilot-studie was een eerste stap in het verkrijgen van inzicht in deze materie.

Therapeutisch koelen heeft effect op het fysiologische gedrag van een pasgeborene. Verschillende studies hebben aangetoond dat er een verandering optreedt in zowel de hartfrequentie als de bloeddruk (16-18). De COMFORTneo schaal is een gedragsschaal en meet geen fysiologische items, de oorspronkelijke COMFORT schaal daarentegen meet naast de zes gedragsitems ook twee fysiologische items: bloeddruk en hartfrequentie (13). Bij pasgeborenen die therapeutisch gekoeld worden zou in overweging genomen kunnen worden de oorspronkelijke COMFORT schaal te gebruiken. In toekomstig onderzoek zouden de beide schaalversies naast elkaar gehanteerd kunnen worden en op itemniveau vergeleken kunnen worden met medeneming van een biochemische marker van stress (bijvoorbeeld cortisol). Voor deze specifieke groep pasgeborenen moet er nauwkeurig gekeken worden naar de klinimetrische eigenschappen van de schaal, met name naar het afkappunt.

Conclusie en aanbevelingen

Het doel van deze studie was vaststellen of er een aanleiding is om de klinimetrische eigenschappen en diagnostische kwaliteit van de COMFORTneo schaal bij pasgeborenen tijdens therapeutische koeling na perinatale asfyxie verder te onderzoeken. Door genoemde tekortkomingen van deze pilot-studie kunnen er geen harde uitspraken gedaan worden over de COMFORTneo schaal bij gekoelde asfyctische pasgeborenen. Er lijken aanwijzingen te zijn voor het vaststellen van ten minste een nieuw afkappunt. Dit zou moeten plaatsvinden met een landelijk prospectief onderzoek met groepsgrootte bepaald op basis van een poweranalyse.

Verder zou er nog naar de uitkomsten op itemniveau van de COMFORTneo score gekeken kunnen worden om zo de verschillen in stressopbouw vast te stellen.

De effecten van beïnvloedende factoren, zoals medicatie, onderliggend lijden (neurologische schade) en ademhalingsondersteuning op de hoogte van de score moet daarbij systematisch onderzocht worden. Protocolaire afspraken over medicatiegebruik zijn daarbij wenselijk.

Vervolgonderzoek zou consistent moeten zijn in het tijdstip en frequentie van de COMFORTneo score. Door de scores door vaste onderzoekers te laten afnemen kan dit worden gegarandeerd en missende waarden worden voorkomen.

Therapeutisch koelen is erg stressvol voor een asfyctische pasgeborene en dient daarom goed gemonitord te worden!

Referentielijst

1. Brande JL van den, Heymans HAS, Monnens LAH. (1998). *Kindergeneeskunde*. Maarsse: Elsevier gezondheidszorg.
2. Eyskens E, Feentra L, Meinders AE, Vandenbroucke JP. (2001). *Codex Medicus*. Arnhem: Elsevier.
3. Groenendaal F, Brouwer AJ. Clinical aspects of induced hypothermia in full term neonates with perinatal asphyxia. *Early Hum Dev* 2009; 85(2):73-6.
4. Jacobs S, Hunt R, Tarnow-Mordi W, Inder T, Davis P. Cooling for newborns with hypoxic ischaemic encephalopathy. *Cochrane Database Systematic Review* 2007; 17(4):CD003311.
5. Polderman KH, Herold I. Therapeutic hypothermia and controlled normothermia in the intensive care unit: practical consideration, side effects, and cooling methods. *Crit Care Med* 2009; 37(3):1172-3.
6. Schulzke SM, Rao S, Patole SK. A systematic review of cooling for neuroprotection in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy – are we there yet? *BMC Pediatrics*, 2007; 7:30.
7. Pryds O, Greisen G, Lou H, Friis-Hansen B. Vasoparalysis associated with brain damage in asphyxiated term infants. *J Pediatr* 1990; 117:119-25.
8. Róka A, Melinda KT, Vásárhelyi B, Machay T, Azzopardi D, Szabó M. Elevated morphine concentrations in neonates treated with morphine and prolonged hypothermia for hypoxic ischemic encephalopathy. *Pediatrics* 2008; 121(4):e844-9.
9. Thoresen M, Stone J, Hoem NO, et al. Hypothermia after perinatal asphyxia more than doubles the plasma half-life of phenobarbitone. *Pediatr Res* 2003; 53:p.24A.
10. Thoresen M, Whitelaw A. Therapeutic hypothermia for hypoxic-ischaemic encephalopathy in the newborn infant. *Curr Opin Neurol* 2005; 18:111-16.
11. Thoresen M, Satas S, Loberg EM, Whitelaw A, Acolet D, Lindgren C, Penrice J, Robertson N, Haug E, Steen PA. Twenty-four hours of mild hypothermia in unsedated

newborn pigs starting after a severe global hypoxic-ischemic insult is not neuroprotective. *Pediatr Res* 2001; 50:405-411.

12. Emanuel DHM, Wielenga JM. COMFORT-schaal bij pasgeborenen: een review. *Verpleegkunde* 2010; 25(2):12-19.

13. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol* 1992; 17(1):95-109.

14. Van Dijk M, Roofthoofd DWE, Anand KJS, Guldemond F, De Graaf J, Simons, De Jager Y, Van Goudoever JB, Tibboel D. Taking up the challenge of measuring prolonged pain in (premature) neonates. The COMFORTneo scale seems promising. *Clin J Pain* 2009; 25:607-616.

15. Engels JM, Diehr P. Imputation of missing longitudinal data: a comparison of methods. *J Clin Epidemiol* 2003; 56:968-976.

16. Gunn AJ, Gluckman PD, Gunn TR. Selective head cooling in newborn infants after perinatal asphyxia: a safety study. *Pediatrics* 1998; 102:885-92.

17. Gluckman PD, Wyatt JS, Azzopardi D, Ballard R, Edwards AD, Ferriere DM, Polin RA, Rperston CM, Thoresen M, Whitelaw A, Gunn AJ. Selective head cooling with mild systematic hypothermia after neonatal encephalopathy: multicentre randomised trial. *Lancet* 2005; 365(9460):663-70.

18. Shankaran S, Laptook AR, Ehrenkranz RA, Tyson JE, McDonald SA, Donovan EF, Fanaroff AA, Poole WK, Wright LL, Higgins RD, Finer NN, Carlo WA, Duara S, Oh W, Cotton CM, Stevenson DK, Stoll BJ, Lemons JA, Guillet R, Jobe AH; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Whole-body hypothermia for neonates with hypoxic-ischemic encephalopathy. *N Engl J Med* 2005; 353(15):1574-84.

Bijlagen: Figuur, tabellen en grafiek

Figuur 1: COMFORTneo schaal*

COMFORTneo schaal	
Alertheid	
• Rustige slaap (ogen dicht, geen gezichtsbewegingen)	1
• Actieve slaap (ogen dicht, gezichtsbewegingen)	2
• Rustig wakker (ogen open, geen gezichtsbewegingen)	3
• Actief wakker (ogen open, gezichtsbewegingen)	4
• Wakker en hyperalert	5
Kalmte/agitatie	
• Kalm (kind helder en rustig)	1
• Licht angstig (kind toont lichte onrust)	2
• Angstig (kind lijkt onrustig, kan zich beheersen)	3
• Zeer angstig (kind lijkt zeer onrustig, kan zich nog net beheersen)	4
• Paniekerig (ernstige onrust met verlies van beheersing)	5
Ademhalingsreactie (bij beademing)	
• Geen spontane ademhaling	1
• Spontane ademhaling aan de beademing	2
• Onrust of verzet tegen de beademing/ angstig (kind lijkt onrustig, kan zich beheersen)	3
• Ademt actief tegen de beademing in of hoest regelmatig	4
• Vechten tegen de beademing	5
Huilen (bij geen beademing)	
• Geen huilen	1
• Zwakjes huilen	2
• Zacht huilen of kreunen	3
• Stevig huilen	4
• Intens huilen of krijzen	5
Lichaamsbeweging	
• Geen of minimale beweging	1
• Weinig (3 of minder) kleine bewegingen van armen en/of benen	2
• Frequente (meer dan 3) kleine bewegingen van armen en/of benen	3
• Weinig (3 of minder) heftige bewegingen met armen en/of benen	4
• Frequente (meer dan 3) heftige bewegingen met armen en/of benen	5
Gezichtsspanning	
• Gezichtsspieren volkomen ontspannen, mond ontspannen geopend	1
• Normale spanning van het gezicht	2
• Samengeknepen ogen, frons voorhoofd (niet aanhoudend)	3
• Samengeknepen ogen, frons voorhoofd (aanhoudend)	4
• Gezichtsspieren verwrongen in een grimas (samengeknepen ogen, fronsend voorhoofd, mond open, plooi tussen neus en mond)	5
Spierspanning	
• Spieren volkomen ontspannen (handjes open, kwijlen, mond open)	1
• Verminderde spierspanning, minder weerstand dan normaal	2
• Normale spierspanning	3
• Verhoogde spierspanning (gespannen vuisten en/of gespannen kromme tenen)	4
• Extreme spierspanning (stijfheid en buiging van vingers en/of tenen)	5

* Van Dijk (2009)

Tabel 1: Inclusiecriteria

<p>1. Asfyctisch / gekoeld (AK)</p> <p>Pasgeborenen \geq 36 weken die koelingtherapie hebben ondergaan op basis van één van de volgende of beide diagnoses:</p> <ol style="list-style-type: none"> <u>Perinatale asfyxie</u>, gedefinieerd als minimaal één van de volgende criteria: <ul style="list-style-type: none"> APGAR score 10 min \leq 5 Reanimatie inclusief masker en ballon of endotracheale beademing $>$ 10 minuten postpartum pH $<$ 7.0 (in navelstrengbloed tot 1 uur postpartum arterieel of capillair) BE \leq -16 mmol/L (in navelstrengbloed of tot 1 uur postpartum arterieel, veneus of capillair) <u>Klinische encephalopathie</u>, gedefinieerd als: verminderd bewustzijn (lethargie, stupor, coma) met minimaal één van de volgende criteria: <ul style="list-style-type: none"> Abnormale pupil of oculocephaal reflex Hypotonie Afwezige/ zwakke zuigreflex Klinisch convulsief of minimaal 30 minuten afwijkend aEEG* (CFM**) patroon
<p>2. Asfyctisch/ niet gekoeld (A)</p> <p>Pasgeborenen \geq36 weken zwangerschapsduur met de diagnose perinatale asfyxie of klinische encephalopathie (zoals beschreven onder groep 1), die niet gekoeld zijn.</p>
<p>3. Referentiegroep (R)</p> <p>Pasgeborenen \geq36 weken zwangerschapsduur, niet in groep 1 of 2 passend.</p>

*Amplitude geïntegreerde Elektro-encefalografie; **Cerebrale Functie Monitor

Tabel 2: Demografische en klinische gegevens

	Asfyct + Koeling	Asfyct	Referentie	Totaal	Sig.*
Aantal N	11	5	83	99	
Geslacht man (N [%])	5 (45%)	3 (60%)	54 (65%)	62 (63%)	0,447 [†]
Zwangerschapsduur in weken: gemiddelde (sd.)	40,2 (1,2)	40,0 (2,2)	38,8 (1,7)	39,0 (1,7)	0,021 [‡]
Geboortegewicht in grammen: gemiddelde (sd.)	3287 (418)	3354 (678)	3214 (644)	3229 (621)	0,844 [‡]
Opgenomen > 6 uur postpartum (N)	0	2	16	18	
Ontslagen <110 uur postpartum (N)	0	2	44	46	
Overleden < 110 uur postpartum (N)	0	0	3	3	
APGAR 1 minuut mediaan (min.-max.)	1 (0-3)	2 (0-5)	8 (1-10)	7 (0-10)	0,000 [§]
APGAR 5 minuten mediaan (min.-max.)	3 (0-7)	5 (2-7)	9 (3-10)	8 (0-10)	0,000 [§]
APGAR 10 minuten mediaan (min.-max.)	4 (1-7)	7 (2-8)	10 (6-10)	10 (1-10)	0,000 [§]
Opname indicatie					
- Centraal zenuwstelsel	11	5	8	24	
- Respiratoir			20	20	
- Circulatoir			21	21	
- Infectieus			8	8	
- Overige indicaties			26	26	

* Significant bij p < 0,05, † Chi-kwadraat toets, ‡ ANOVA, § Kruskal-Wallis toets

Tabel 3: Medicatie

Medicatie* ja/nee op meetmoment														
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Asfyct + Koeling	9/2	11/0	10/1	10/1	10/1	10/1	11/0	11/0	11/0	11/0	11/0	8/3	8/3	8/3
Asfyct	0/3	0/3	1/3	2/3	2/2	2/1	2/1	2/1	2/1	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2
Referentie	6/62	14/60	17/59	20/52	18/50	19/42	18/38	16/38	13/40	13/36	13/33	13/32	13/30	12/28

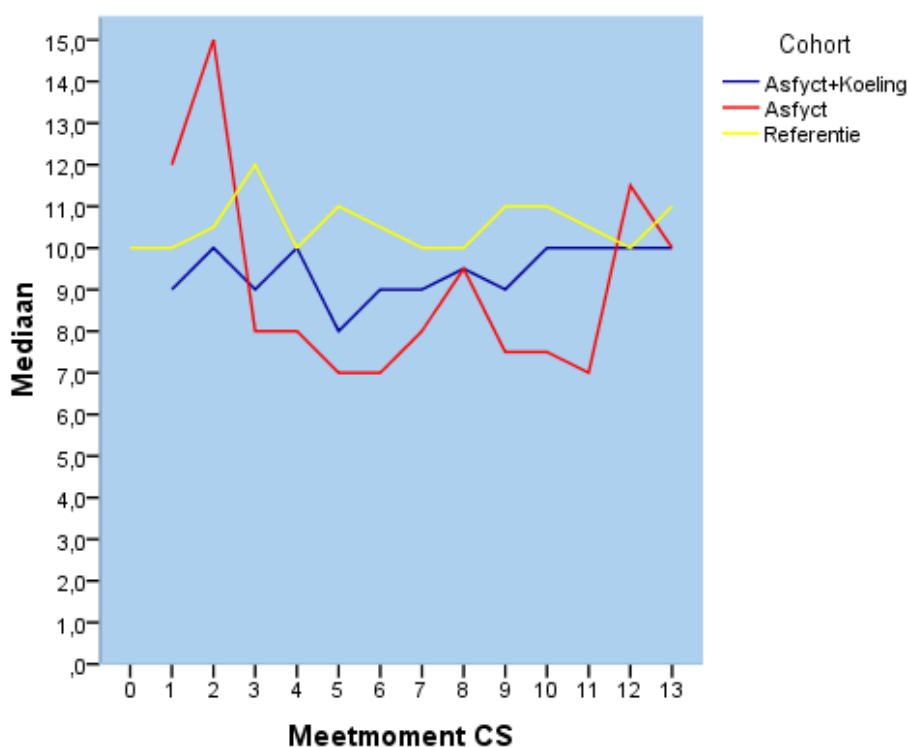
* Sedativa (Morfine, Midazolam) en Anticonvulsiva (Fenobarbital, Midazolam, Clonazepam, Lidocaïne)

Tabel 4: Ademhalingsondersteuning

Meetmoment	Beademing			CPAP			Low Flow Oxygen			Geen		
	AK [†]	A [†]	R [‡]	AK	A	R	AK	A	R	AK	A	R
0	10	1	10	1	1	8	0	0	10	0	1	39
1	9	1	17	2	0	5	0	0	12	0	2	40
2	8	0	19	3	2	4	0	0	9	0	2	44
3	7	0	20	4	1	2	0	0	9	0	4	41
4	8	0	19	3	1	2	0	0	9	0	3	37
5	9	1	18	2	0	3	0	0	9	0	2	32
6	9	1	16	2	0	5	0	0	4	0	2	32
7	8	1	15	3	0	4	0	0	4	0	2	32
8	7	1	14	3	0	3	0	0	7	1	2	29
9	7	1	11	3	0	3	0	0	8	1	2	27
10	7	1	13	3	0	1	0	0	8	1	2	24
11	7	0	13	3	1	1	0	0	7	1	2	24
12	7	0	10	3	1	2	0	0	8	1	2	22
13	5	0	8	4	1	3	0	0	9	2	2	19

* Asfyct + koeling; † Asfyct; ‡ Referentie

Grafiek 1: COMFORTneo score



Tabel 5: COMFORTneo score

Meetmoment	Asfyct+Koeling N mediaan (min.-max.)	Asfyct N mediaan (min.-max.)	Referentie N mediaan (min.-max.)	Totaal N mediaan (min.-max.)	Sig.*
0	0 -	0 -	13 10 (7-19)	13 10 (7-19)	-
1	10 9 (7-10)	2 12 (11-13)	38 10 (6-24)	50 10 (6-24)	0,013
2	10 10 (7-19)	3 15 (11-16)	40 10,5 (6-23)	53 11 (6-23)	0,240
3	11 9 (7-13)	2 8 (6-10)	39 12 (6-21)	52 10 (6-21)	0,014
4	11 10 (7-16)	2 8 (7-9)	48 10 (6-21)	61 10 (6-21)	0,255
5	9 8 (7-12)	3 7 (6-11)	38 11 (6-20)	50 11 (6-20)	0,026
6	11 9 (6-12)	2 7 (6-8)	34 10,5 (6-29)	47 10 (6-29)	0,012
7	10 9 (6-14)	3 8 (6-10)	31 10 (6-16)	44 9 (6-16)	0,150
8	10 9,5 (6-19)	2 9,5 (8-11)	32 10 (6-16)	44 10 (6-19)	0,626
9	10 9 (7-19)	2 7,5 (6-9)	29 11 (6-30)	41 10 (6-30)	0,035
10	11 10 (7-12)	2 7,5 (6-9)	31 11 (6-22)	44 10 (6-22)	0,105
11	11 10 (6-17)	1 7 (-)	28 10,5 (6-28)	40 10 (6-28)	0,288
12	7 10 (7-18)	2 11,5 (8-15)	28 10 (6-23)	37 10 (6-23)	0,939
13	10 10 (6-16)	1 10 (-)	24 11 (6-22)	35 11 (6-22)	0,471

* Kruskal-Wallis toets, significant bij $p < 0,05$