



De rol van suiker in de mondholte in pijnstilling bij kinderen

Literatuurstudie door prof.dr.ir. Gertjan Schaafsma

Het oraal toedienen van een zeer kleine hoeveelheid van een suikeroplossing (0,5 ml, 12-24% oplossing) aan neonaten wordt wereldwijd in klinieken toegepast ter bestrijding van pijn bij kortdurende pijnlijke ingrepen, zoals vaccinatie en hielprik¹. De zoete smaak in de mondholte zou pijn verminderen en een kalmerend effect hebben. In dit literatuuroverzicht wordt een antwoord gegeven op de vragen in hoeverre deze handeling wetenschappelijk gefundeerd is, op welk mechanisme de werking berust en wat eventuele bijwerkingen zijn. Eerst wordt kort ingegaan op de gewaarwording en vaststelling van pijn bij kinderen en op het mechanisme van smaakgewaarwording. Vervolgens wordt een overzicht gegeven van studies, voornamelijk bij neonaten, die specifiek zijn gericht op het meten van de zogenaamde procedurele pijn na orale toediening van sacharose of andere zoetstof ten opzichte van een controlebehandeling. Gelet op het grote aantal studies over dit onderwerp is daarbij zoveel mogelijk gebruik gemaakt van systematische reviews en meta-analyses. Ten slotte worden conclusies geformuleerd en wordt aangegeven welk vervolgonderzoek noodzakelijk is om de kennis op dit gebied te completeren.

Gewaarwording en vaststelling van pijn bij kinderen

Bij het voelen van pijn werken het perifere en centrale zenuwstelsel samen. Pijnreceptoren, die overal in het lichaam aanwezig zijn, sturen signalen via zenuwbanen naar het ruggenmerg. Hier vandaan worden deze signalen doorgegeven aan specifieke gebieden in de hersenen. Pijn kan objectief en subjectief worden vastgesteld. Bij objectieve pijnmeting baseert een waarnemer of zorgverlener zich op fysiologische verschijnselen van pijn en gedragsveranderingen. Bij subjectieve pijnmeting geeft degene die de pijn ervaart zelf de mate aan waarin hij of zij pijn ondervindt, bijvoorbeeld via een visueel analoge schaal (VAS). Het is evident dat bij kinderen jonger dan 3 jaar een subjectieve pijnmeting onmogelijk is. Vanaf 4 jaar wordt de subjectieve pijnmeting gezien als de gouden standaard. Bij pijn wordt onderscheid

gemaakt tussen acute, postoperatieve en chronische pijn. In de literatuur worden oraal toegediende zoete oplossingen uitsluitend toegepast bij bestrijding van acute pijn, zoals bij hielprik of vaccinatie².

Bij acute pijn, ook wel nociceptieve pijn genoemd, transporteren de primaire afferente zenuwen de pijnprikkels naar de centrale hoorn van het ruggenmerg. De overdracht van deze pijnprikkels kan gestimuleerd of geremd worden door afdalende remmende pijnbanen vanuit de hersenen. Vervolgens worden de prikkels door secundaire afferente zenuwen overgebracht naar de thalamus, het centraal pijnregelsysteem dat in de hersenen ligt. Vanuit de thalamus worden de prikkels verdeeld naar de somatische cortex, de subcorticale hersencentra en prefrontale cortexgebieden. De dalende banen hebben een krachtige invloed op de pijnperceptie. Het mechanisme van neuromodulatie (versterken of dempen van een prikkel), ook wel poortmechanisme genoemd, verklaart waarom de gewaarwording van pijn bij eenzelfde beschadiging onder verschillende omstandigheden en psychologische toestanden anders kan zijn³. Zo is ook bekend dat pijngewaarwording bij kinderen die een vaccinatie krijgen in hoge mate afhankelijk is van hun gemoedstoestand (angstig/gespannen of ontspannen).

Fysiologische verschijnselen en gedragsveranderingen van acute pijn bij kinderen zijn onder meer versnelling van de hartslag, verminderde zuurstofsaturatie en veranderingen van de gezichtsuitdrukking. Deze worden vooral in Canada en de VS gemeten met behulp van de PIPP score (Premature Infant Pain Profile). In Nederland gebruikt men vaak de COMFORTneo gedragsschaal, waarin gescoord wordt op alertheid, kalmte/agitatie, ademhalingsreactie, huilen, lichaamsbeweging en gezichtsspanning. Andere methoden om pijn te meten zijn neurofysiologische veranderingen in het EEG en fMRI scans van de hersenactiviteit⁴. Deze laatste twee methoden worden echter nog niet algemeen als voldoende gevalideerd beschouwd.

Gewaarwording van zoete smaak

Verspreid over de tong bevinden zich smaakknoppen met daarin smaakreceptorcellen. Deze zijn specifiek voor een van de vijf basissmaken: zoet, zuur, bitter, zout en umami. De smaakreceptorcellen activeren sensorische zenuwcellen die signalen sturen naar de hersenstam, de thalamus en de primaire smaakcortex. Samen met andere informatie (temperatuur, consistentie, reuk, textuur) ontstaat hier de smaakgewaarwording, die naar het beloningscentrum in de secundaire cortex wordt doorgegeven. Sacharose realiseert een zoete smaak. Ook andere suikers (mono- en disachariden), suikeralcoholen (polyolen), intensieve zoetstoffen, D-aminozuren en sommige eiwitten zorgen in meer of mindere mate voor een zoete smaak.

Voorkeur voor zoete smaak van kinderen

Pepino en Mennella⁵ hebben gedetailleerd geschreven over voorkeur voor zoete smaak van kinderen. Deze is ook reeds aanwezig bij preterm geboren kinderen. Zoete smaak in de mondholte geeft bij hen een ontspannen voldane gelaatsuitdrukking, die wordt gevolgd door een glimlach en reflexmatige mond- en zuigbewegingen en contact tussen handen en mond. De voorkeur voor zoet blijft verhoogd gedurende de kinderleeftijd en tijdens de vroege adolescentie. Bij 50% van de kinderen is de zoetheid van een 0,6 M sacharoseoplossing optimaal, terwijl dit bij volwassenen slechts bij 25% zo is. De preferentie voor zoet op jonge leeftijd zou samenhangen met de verhoogde behoefte aan energie⁶. Variatie in de genen voor smaakreceptoren en culturele invloeden kunnen invloed hebben op smaak en smaakontwikkeling. In de literatuur, die door Pepino en Mennella⁵ wordt besproken, worden als fysiologische effecten van zoete smaak op de tong van huilende kinderen genoemd:

- Snel kalmerend effect dat enkele minuten aanhoudt
- Verlaagde toename van de hartfrequentie
- Afzwakking van pijnexpressie (zie volgende paragraaf)
- Afzwakking van een negatieve EEG-respons op een pijnlijke ingreep.

De bovengenoemde effecten treden niet op bij toediening van sacharose via een maagsonde. Ze zijn bovendien niet specifiek voor sacharose, omdat ze zich ook voordoen met aspartaam. Moedermelkaroma of moedermelkbestanddelen, gebruik van een fopspeen en huid-huid contact met

de moeder zouden eveneens een pijnstillende werking hebben, die echter zwakker en van kortere duur is dan die van een zoete smaak in de mondholte.

Verdovende en kalmerende werking van zoete smaak bij pijnlijke ingrepen

Vanaf het begin van de jaren 90 van de vorige eeuw is veel experimenteel onderzoek verricht naar het effect van zoet op pijnbestrijding bij neonaten. De resultaten hiervan zijn weergegeven in twee reviews, één specifiek voor sacharose en een voor andere zoetstoffen.

Stevens *et al.*¹ evalueerden in een systematische review en meta-analyse de resultaten van 47 interventiestudies bij 4730 neonaten (pre- en à term geboren kinderen). In deze studies werd het effect op pijnstilling bij hielprik en oogonderzoek (prematuurenretinopathie) door orale sacharose-toediening vergeleken met een controlebehandeling (geen behandeling, water, fopspeen, vasthouden, borstvoeding). Uit de evaluatie bleek dat PIPP scores, opgenomen 30 en 60 seconden na de hielprik, alsmede de duur van huilen, significant gunstig werden beïnvloed door sacharose. Daarentegen werden geen significant positieve effecten van sacharose waargenomen bij het oogonderzoek, terwijl bij de sacharosekinderen de zuurstofsaturatie na de behandeling gemiddeld lager bleek. De auteurs concluderen dat sacharose effectief is bij pijnbestrijding van kortdurende ingrepen, maar dat geen optimale dosering is vastgesteld. Ook menen ze dat meer onderzoek nodig is naar de effecten van herhaalde toediening van sacharose al dan niet in combinatie met farmacologische en niet-farmacologische interventie. Ten slotte vinden ze dat aanvullend onderzoek nodig is naar de veiligheid van het gebruik van sacharose bij extreem premature, niet stabiele, beademde kinderen en dat daarbij aandacht moet worden gegeven aan lange termijn ontwikkelingsuitkomsten.

In een systematische review en meta-analyse evalueerden Bueno *et al.*⁷ de resultaten van 38 interventiestudies bij 3785 neonaten (pre- en à term geboren) naar de effecten van orale toediening van zoetstoffen (geen sacharose, voornamelijk glucose) ten opzichte van water of ten opzichte van geen pijnvermindering-interventie. De kinderen ondergingen een kortdurende huid-doorbrekende behandeling, zoals hielprik en venapunctie, en kregen kort voor deze behandeling een zoetstofoplossing oraal

activering lager en de pijngrens hoger was.

toegediend. Hoewel sprake was van uiteenlopende protocollen met verschillende doseringen (0,2-2 ml 5-50% glucoseoplossing) en van diverse gevalideerde scoormethoden om pijn vast te stellen, was de conclusie dat oplossingen met 20-30% glucose kunnen worden aanbevolen als alternatief voor sacharose ter vermindering van procedurele pijn, zoals bij hielprik en venapunctie. Uit de studies bleek verder dat hartslagfrequentie niet significant door de zoetoplossing werd beïnvloed en dat bij behandelingen die langer duren, zoals besnijdenis, het positieve effect van zoet niet kon worden vastgesteld.

De bovenbeschreven twee reviews bij neonaten zijn in lijn met de resultaten van andere in de wetenschappelijke literatuur verschenen overzichten, waaronder die van Taddio *et al.*^{8,9}, Gasparido *et al.*¹⁰, Harrison *et al.*^{11,12}, Shah *et al.*¹³, en Stevens *et al.*¹⁴. Uit deze publicaties kan worden afgeleid dat het effect van de zoete smaak (0,5-2 ml, 12-24% oplossing sacharose of glucose) op pijnbestrijding binnen 10 seconden optreedt, een piek bereikt na 2 minuten en 10 minuten aanhoudt¹⁵.

In hoeverre een zoete smaak in de mondholte ook op hogere leeftijd een pijnverdoevende werking heeft is nog betrekkelijk weinig onderzocht en onduidelijk. In een systematische review van acht studies bij kinderen in de leeftijd van 1-4 jaar komen Harrison *et al.*¹⁶ tot de conclusie dat er onvoldoende bewijs is voor een pijnstillende werking van zoetsmakende oplossingen of substanties. Echter een aanmerkelijk deel van de gerefereerde studies had een lage 'power'. Pepino en Mennella¹⁷ onderzochten het effect op pijn van sacharose door middel van de tolerantie in een zogenaamde Cold Pressor Test (CPT) bij 10-jarige kinderen en hun moeders. Bij de moeders werd geen effect vastgesteld, bij de kinderen wel. Bij de kinderen was de mate van pijnstilling sterker naarmate de zoetheid meer werd gewaardeerd. In een pilot-studie met volwassenen vond Kakeda¹⁸ dat sacharose de tolerantie voor koude verhoogde, zonder dat een significant verschil in pijn werd vastgesteld door middel van een VAS voor pijnbeleving. In een vergelijkbare studie vonden Sa *et al.*¹⁹ eveneens een verminderde pijngevoeligheid van volwassenen in een CPT na toediening van een sacharoseoplossing. De mogelijke pijnstillende werking van sacharose bij volwassenen werd door Kakeda *et al.*²⁰ ook onderzocht met behulp van fMRI, eveneens in een CPT. De CPT activeerde duidelijk het aan pijn gerelateerde neurale netwerk in corticale gebieden van de hersenen, de insula en de thalamus, waarbij in de sacharoseconditie de mate van

Mechanismen

Tot dusverre bestaat geen eenduidige opvatting over het mechanisme dat ten grondslag ligt aan het analgetisch (pijnstillend) effect van zoet in de mondholte van kinderen. In proeven met ratten, die oraal een sacharoseoplossing toegediend kregen, werd een verhoogde pijngrens vastgesteld, die met een opioïde antagonist (naloxon) kon worden geëlimineerd²¹. Deze bevinding suggereert dat sacharose het centrale opioïde systeem activeert. Mogelijk wordt via afdalende neuronen de pijngewaarwording gemoduleerd. Ook is verondersteld dat orale sacharose-toediening het vrijkomen van endorfine in de hypothalamus stimuleert²². De piekrespons van het analgetisch effect bij kinderen volgt 2 minuten na toediening van de sacharose en deze tijd komt overeen met de tijd die nodig is voor het vrijkomen van endogene opioïden via smaaksensaties, samen met de tijd die nodig is voor het bezetten van de opioïde receptoren²³.

In een Engelse dubbel-blind uitgevoerde studie met 59 pasgeboren kinderen onderzochten Slater *et al.*²⁴ het effect van een kleine oraal toegediende hoeveelheid (0,5 ml) 24% sacharoseoplossing op hersenspecifieke activiteit na een hielprik. Zij deden dit met behulp van een EEG en daaraan gekoppelde zogenaamde 'principal component' analyse. Daarnaast werden PIPP-scores en een nociceptieve reflexmeting door middel van een electromyogram bepaald. Zoals verwacht bleek de PIPP-score significant lager te zijn bij de sacharosegroep, maar deze bleek niet aantoonbaar in de EEG's, noch in de electromyogrammen. De auteurs suggereren dat sacharose bij kinderen geen effect heeft op de activiteit van hersenen en het ruggenmerg. Ze menen zelfs dat de gunstiger observationele scores niet als pijnvermindering mogen worden uitgelegd en dat derhalve in de routine sacharose als pijnbestrijder moet worden ontmoedigd zolang er geen aanvullend onderbouwend onderzoek is gedaan. De publicatie in de Lancet leidde tot ingezonden protestbrieven²⁵⁻²⁸. De inzenders wijzen op tekortkomingen in de onderzoeksopzet en met name op beperkingen van de EEG-opnames en de reflexmetingen om pijnvermindering te registreren. Heaton *et al.*²⁶ stellen daarom onomwonden: *'Practitioners should disregard the advice of Rebecca Slater and colleagues that sucrose should not be used routinely for procedural pain in infants. Such a change in practice would be a retrograde step in the struggle to provide optimum care for newborn infants, and is not supported by the study itself nor the references they quote.'*

Mogelijke ongewenste bijwerkingen

Van het gebruik van sacharose als pijnstillers bij kinderen zijn, in ieder geval op korte termijn, geen ongewenste bijwerkingen bekend. Linhares *et al.*²⁹ onderzochten mogelijke bijwerkingen van sacharose (0,5 ml/kg, 25% oplossing, 2 minuten voor de pijnlijke in greep) bij 43 prematuur geboren kinderen die waren verdeeld in een proefgroep en een controlegroep. Er bleken geen significante verschillen te zijn tussen deze groepen ten aanzien van gewichtstoename, duur van voeden met maagsonde en duur van parenterale voeding in de kliniek en, na ontslag uit kliniek, de duur van borstvoeding, het voedingspatroon en de gewichtstoename. Herhaaldelijk gebruik van sacharose als zoethouder in het vroege leven zou op den duur kunnen leiden tot een voorkeur voor zoetsmakende voedingsmiddelen en dranken in het latere kinderleven, zoals de uitkomsten van zowel prospectief- als dwarsdoorsnede-onderzoek aangeven^{5,30}. Het zou volgens Drewnowski *et al.*⁶, naast verhoogde kans op cariës, kunnen bijdragen aan het ontstaan van overgewicht en obesitas. Echter, hoewel wordt aangenomen dat genetische aanleg en smaakervaringen in het vroege leven inderdaad de basis vormen voor latere voedsel-preferenties, wordt tevens ingezien dat het samenspel van latere biologische-, sociale- en omgevingsfactoren een dominante rol speelt bij de voedselkeuze³¹.

Conclusies

Er zijn voldoende bewijzen dat bij kinderen tot de leeftijd van 1 jaar een zoete smaak in de mondholte, enkele minuten voordat een kortdurende pijnlijke ingreep of belasting plaatsvindt, een pijnstillend effect heeft. In hoeverre ook op hogere leeftijd het effect optreedt is nog betrekkelijk weinig onderzocht en is onzeker. Het voor de pijnstilling verantwoordelijke mechanisme bij de mens is onduidelijk, maar berust op grond van proefdieronderzoek waarschijnlijk op activering van het opioïde systeem in de hersenen. Er zijn geen negatieve bijwerkingen van aangetoond, noch op korte, noch op lange termijn. Het pijnstillend effect van zoet in de mondholte lijkt positief samen te hangen met de mate van waardering van de zoete smaak. Aanvullend onderzoek op dit gebied bij kinderen ouder dan 1 jaar en bij volwassenen is noodzakelijk voordat voor deze groepen conclusies kunnen worden getrokken. Eveneens is neurofysiologisch onderzoek naar het mechanisme van de pijnstilling aanbevolen.

Baarn, juni 2016



Referenties

1. Stevens, B., Yamada, J., Lee, G. & Ohlsson, A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2013). doi:10.1002/14651858.CD001069.pub4
2. Van Lingen, R. & Brand, P. Meting en behandeling van pijn bij kinderen. *Ned. Tijdschr. Geneesk.* **153-B167**, (2009).
3. Van Wilgen, C. & Nijs, J. in *Pijneducatie, een praktische handleiding voor (para)medici*. 13–30 (2010).
4. Wager, T. D. et al. An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1388–97 (2013).
5. Pepino, M. & Mennella, J. in *Optimising Sweet Taste in Foods* 55–65 (Woodhead Publishing in Food Science, Technology and Nutrition, CRC Press, Boca Raton, New York, Washington DC, 2006).
6. Drewnowski, A., Mennella, J. A., Johnson, S. L. & Bellisle, F. Sweetness and Food Preference 1 – 3. *J. Nutr.* 1142–1148 (2012). doi:10.3945/jn.111.149575.1142S
7. Bueno, M. et al. A systematic review and meta-analyses of nonsucrose sweet solutions for pain relief in neonates. *Pain Res. Manag.* **18**, 153–161 (2013).
8. Taddio, A. et al. Effectiveness of sucrose analgesia in newborns undergoing painful medical procedures. *Cmaj* **179**, 37–43 (2008).
9. Taddio, A. in *Oxford Textbook of Paediatric Pain*. Patrick J. McGrath, Bonnie J. Stevens, Suellen M. Walker, and William T. Zempsky (2014).
10. Gaspardo, C. M., Linhares, M. B. M. & Martinez, F. E. The efficacy of sucrose for the relief of pain in neonates: a systematic review of the literature. *J. Pediatr. (Rio. J.)*. **81**, 435–42 (2005).
11. Harrison, D. et al. Efficacy of sweet solutions for analgesia in infants between 1 and 12 months of age: a systematic review. *Arch. Dis. Child.* **95**, 406–413 (2010).
12. Harrison, D., Beggs, S. & Stevens, B. Sucrose for Procedural Pain Management in Infants. *Pediatrics* **130**, 918–925 (2012).
13. Shah, V., Taddio, A., Rieder, M. & Team, Help. Effectiveness and tolerability of pharmacologic and combined interventions for reducing injection pain during routine childhood immunizations: systematic review and meta-analyses. *Clin. Ther.* **31**, S104–51 (2009).
14. Stevens, B., Taddio, A., Ohlsson, A. & Einarson, T. The efficacy of sucrose for relieving procedural pain in neonates—a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr.* **86**, 837–842 (1997).
15. Buscemi, N., Vandermeer, B. & Curtis, S. The Cochrane Library and Procedural Pain in Children: An Overview of Reviews. *Cochrane Collab.* **3**, 260–279 (2008).
16. Harrison, D. et al. Sweet tasting solutions for reduction of needle-related procedural pain in children aged one to 16 years. *Cochrane Database Syst Rev* **5**, (2015).
17. Pepino, M. Y. & Mennella, J. A. Sucrose-induced analgesia is related to sweet preferences in children but not adults. *Pain* **119**, 210–218 (2005).
18. Kakeda, T. Potential of sucrose-induced analgesia to relieve pain in male adults: a preliminary study. *Jpn J Nurs Sci.* **7**, 169–173 (2010).
19. SA, P., Siddanagoudar, S., Nallulwar, S. & D, N. Correlation of pain sensitivity and sweet taste in healthy male adults. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol.* **5**, 1 (2015).
20. Kakeda, T., Ogino, Y., Moriya, F. & Saito, S. Sweet taste-induced analgesia: an fMRI study. *Neuroreport* **21**, 427–431 (2010).
21. Blass, E., Fitzgerald, E. & Kehoe, P. Interactions between sucrose, pain and isolation distress. *Pharmacol Biochem Behav* **26**, 483–9 (1987).
22. Ren, K., Blass, E. M., Zhou, Q. & Dubner, R. Suckling and sucrose ingestion suppress persistent hyperalgesia and spinal Fos expression after forepaw inflammation in infant rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **94**, 1471–5 (1997).
23. Blass, E. & Shah, A. Pain-reducing properties of sucrose in human newborns. *Chem Senses.* **20**, 29–35 (1995).
24. Slater, R. et al. Oral sucrose as an analgesic drug for procedural pain in newborn infants: a randomised controlled trial. *Lancet* **376**, 1225–1232 (2010).
25. Stevens, B., Craig, K., Johnston, C., Harrison, D. & Ohlsson, A. Correspondence: Oral sucrose for procedural pain in infants. *Lancet* **377**, 25 (2011).
26. Heaton, P., Fernando, A. & Herd, D. Correspondence: Oral sucrose for procedural pain in infants. *Lancet* **377**, 25 (2011).
27. Steed, D. et al. Correspondence: Oral sucrose for procedural pain in infants. *Lancet* **377**, 25 (2011).
28. Vanhatalo, S. Correspondence: Oral sucrose for procedural pain in infants. *Lancet* **377**, 26 (2011).
29. Linhares, M. B. M., Gaspardo, C. M., Souza, L. O., Valeri, B. O. & Martinez, F. E. Examining the side effects of sucrose for pain relief in preterm infants: A case-control study. *Brazilian J. Med. Biol. Res.* **47**, 527–532 (2014).
30. Mennella, J., Pepino, M. & Reed, D. Genetic and Environmental Determinants of Bitter Perception and Sweet Preferences. *Pediatrics* **115**, e216–e222 (2005).
31. Ventura, A. K. & Worobey, J. Early influences on the development of food preferences. *Curr. Biol.* **23**, R401–R408 (2013).