

Richtlijn gastro-oesofageale reflux(ziekte)
bij kinderen van 0-18 jaar

April 2012



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

INHOUDSOPGAVE (1)

	Samenvatting	4
1	Algemene inleiding	10
1.1.	Samenstelling werkgroep en klankbordgroep	10
1.2.	Aanleiding	10
1.3.	Doelstelling	10
1.4.	Doelgroepen	11
1.5.	Definities en symptomen	11
1.6.	Incidentie en prognose	11
1.7.	Werkwijze van de werkgroep	12
1.8.	Uitgangsvragen	13
1.9.	Patiëntenperspectief	14
1.10.	Kostenimplicaties	14
1.11.	Implementatie en indicatorontwikkeling	14
1.12.	Juridische betekenis van richtlijnen	14
1.13.	Herziening van richtlijn	14
1.14.	Onafhankelijkheid werkgroepleden	15
2	Resultaten	16
	Uitgangsvraag Gastrosocpie	17
	Uitgangsvraag 24-uurs pH-meting	17
	Uitgangsvraag Impedantiemeting	18
	Uitgangsvraag Slokdarmscintigrafie	20
	Uitgangsvraag Röntgenonderzoek	20
	Uitgangsvraag Verdikken voeding	21
	Uitgangsvraag Houdingsadviezen	23
	Uitgangsvraag Proefbehandeling	24
	Uitgangsvraag H2-antagonisten	26
	Uitgangsvraag Protonpompremmers	27
	Uitgangsvraag Prokinetica	30
	Uitgangsvraag Antacida	31
	Uitgangsvraag Chirurgie	32
	Uitgangsvraag Verwijzing	33
3	Specifieke patiëntenpopulaties	35
3.1.	Kinderen met een verstandelijke beperking	35
3.2.	Premature kinderen	36
3.3.	Autistische kinderen	36
4	Indicatoren	37
5	Voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek	39
6	Patiëntenversie van de richtlijn	40
	Referenties	42

INHOUDSOPGAVE (2)

Tabellen

1a.	Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht	44
1b.	Niveau van bewijskracht van de conclusie	44
2.	Oxford Grades of Recommendation zoals gebruikt in Vandenplas	45
3a.	Symptomen en bevindingen bij refluxziekte bij kinderen ≤ 18 maanden	46
3b.	Symptomen en bevindingen bij refluxziekte bij kinderen > 18 mnd tot 18 jaar	46
4.	Alarmsymptomen bij kinderen ≤ 18 maanden die regurgiteren of spugen	47
5.	Oorzaken van oesofagitis	48
6.	Differentiaaldiagnose van spugen bij kinderen van 0-18 jaar	49
7.	Overzicht geneesmiddelen	51
8a-d.	Evidence tabellen	57

Figuren

1.	Kind ≤ 18 maanden met klachten die wijzen op refluxziekte	71
2.	Kind > 18 maanden tot 18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte	72
3.	Beslisboom medicatie	73

SAMENVATTING

Doelstelling

Het doel van deze richtlijn is te komen tot een betere herkenning, optimalisering van de diagnostiek en behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) bij kinderen van 0 tot 18 jaar. Bijzondere aspecten van specifieke patiëntenpopulaties worden besproken in hoofdstuk 3. De richtlijn kan dienen als ondersteuning in het besluitvormingsproces, moet leiden tot een verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid van het medisch handelen en moet meer uniformiteit in de praktijkvoering teweegbrengen.

Definities en symptomen

Regurgitatie is het spontaan, onvrijwillig terugvloeien van voeding uit de maag tot in de mond, meestal in de vorm van 'natte boeren'. Het treedt vooral op in het eerste uur na de voeding, als de maag nog vol is, niet tijdens de slaap. Het gaat niet met (secundaire) klinische symptomen gepaard; de zuigeling gedijt dan ook goed en de groei verloopt normaal. Regurgitatie is eerder regel dan uitzondering. In de eerste drie maanden geeft 40-50% van de zuigelingen ten minste eenmaal per dag wat voeding terug. Het verdwijnt bij meer dan 90% van de zuigelingen spontaan bij 12 tot 14 maanden. Regurgitatie behoeft dus geen behandeling en komt in de richtlijn niet verder aan bod.

Gastro-oesofageale reflux (GOR) is de terugvloed van maaginhoud in de slokdarm met of zonder regurgitatie en spugen. Reflux is een normaal fysiologisch proces dat verschillende keren per dag optreedt bij gezonde zuigelingen, kinderen en volwassenen. De meeste reflux-episoden bij gezonde kinderen duren korter dan drie minuten, treden op in de postprandiale fase en veroorzaken geen of weinig klachten.

Refluxziekte (GORZ) treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging bij jongere kinderen. Bij zowel jongere als oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloedslertjes, zuurbranden of pijn op de borst tekenen van GORZ. Pas vanaf een leeftijd van 8 jaar zijn kinderen in staat om iets te zeggen over klachten zoals zuurbranden. Tussen 6 en 8 jaar hangt het af van het kind. Wel kunnen ouders/verzorgers eventueel aangegeven dat hun kind zuur ruikt of foetor ex ore heeft.

In tabel 3 en 4 wordt een overzicht gegeven van (alarm)symptomen en bevindingen bij GORZ.

Zuigelingen worden omschreven als kinderen van 0-18 maanden.

Incidentie

GOR is een normaal fysiologisch proces dat verschillende keren per dag optreedt bij gezonde zuigelingen, kinderen en volwassenen. Nederlandse gegevens over het voorkomen van GORZ ontbreken. Een grootschalig onderzoek uit 2009 in Noord Amerika wees uit dat GOR(Z) bij 12,3% van de kinderen ≤ 12 maanden voorkomt en 1% bij oudere kinderen. In dit artikel werden kinderen geïnccludeerd met één van de volgende symptomen: oesofageale reflux, gastritis/duodenitis, zuurbranden en/of epigastrische pijn.

Uitgangsvragen en aanbevelingen

PICO 1: Wat is, ten opzichte van de anamnese en lichamelijk onderzoek, de aanvullende diagnostische waarde van onderstaande onderzoeken bij het stellen van de diagnose refluxziekte bij kinderen van 0-18 jaar van:

- a. *Gastroscopie*
- b. *pH-metrie*
- c. *Impedantie*
- d. *Scintigrafie*
- e. *Röntgenonderzoek (slokdarm/maag foto)*

Is de aanvullende diagnostische waarde van bovenstaande onderzoeken leeftijdsafhankelijk? En welke kinderen moeten welk onderzoek krijgen?

Een gastroscopie moet niet verricht worden om de diagnose gastro-oesofageale refluxziekte te stellen.

Een gastroscopie wordt alleen aanbevolen bij alarmsymptomen waarbij andere oorzaken uitgesloten moeten worden en/of wanneer er een anti-reflux operatie wordt gepland als medicamenteuze behandeling faalt of bij bewezen therapieresistente refluxziekte. Voor de indicatiestelling is verwijzing naar een kinderarts MDL nodig. Gastroscopie bij kinderen dient te worden uitgevoerd door een endoscopist met specifieke ervaring ten aanzien van kinderen die zowel technisch, diagnostisch en therapeutisch competent is, in een klinische setting die geschikt is voor kinderen (voorbereiding, kinderanesthesist, kinder- verpleegkundigen enz.)

pH-metrie is niet geschikt om de diagnose refluxziekte te stellen. Het is wel een goede test om de effectiviteit van zuurremming na te gaan, bijvoorbeeld bij kinderen die klachten onvoldoende duidelijk kunnen aangeven. Daarnaast is de werkgroep van mening dat op basis van studies bij volwassenen, pH-metrie bij adolescenten met therapieresistente refluxziekte van meerwaarde kan zijn bij het stellen van de diagnose.

Vooralsnog dient gecombineerde impedantiemeting met 24 uren pH-metrie alleen in de derdelijn plaats te vinden, hoofdzakelijk voor wetenschappelijke doeleinden.

Bij beperkte indicaties in de derdelijn zoals recidiverende luchtweginfecties, apneus en ALTEs die niet op zuurremming reageren, is het wel te overwegen om 24-uurs polysomnografie in combinatie met pH-metrie en impedantiemeting te combineren.

De werkgroep is ook van mening dat op basis van studies bij volwassenen, gecombineerde impedantiemeting met pH-metrie bij adolescenten met therapieresistente refluxziekte van meerwaarde kan zijn bij het stellen van de diagnose.

Scintigrafie wordt niet aangeraden voor het stellen van de diagnose refluxziekte.

Röntgenonderzoek wordt niet aangeraden voor het stellen van de diagnose refluxziekte.

Deze test is eerste keus om anatomische afwijkingen uit te sluiten zoals malrotatie, maar ook volvulus van de maag bij zuigelingen. Dit onderzoek moet naast een gastroscopie in elk geval ook verricht worden alvorens tot een antirefluxoperatie wordt besloten.

PICO 2a: Leidt het verdikken van de voeding tot vermindering van regurgitatie en spugen bij kinderen van 0-18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte in vergelijking met niet verdikte voeding? En tot welke leeftijd is dit het geval?

Verdikken is de eerste stap van de proefbehandeling bij kinderen ≤ 18 maanden met klachten die wijzen op refluxziekte.

De werkgroep adviseert om johannesbroodpitmeel of rijstamylopectine te gebruiken bij het verdikken van voeding. Johannesbroodpitmeel kan eventueel apart worden toegevoegd.

De werkgroep adviseert om verdikte voeding niet samen met zuurremmers te geven.

PICO 2b: Leiden houdingsadviezen tot vermindering van regurgitatie en spugen bij kinderen van 0-18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte in vergelijking met geen houdingsadviezen? En tot welke leeftijd is dit het geval?

Door de werkgroep wordt rugligging tijdens het slapen geadviseerd bij kinderen ≤ 18 maanden met refluxklachten. Evalueer na 3 maanden.

De werkgroep adviseert linker zijligging bij kinderen > 18 maanden en < 18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte. Evalueer na 3 maanden. Bij refluxklachten kan linkerzijligging, met evaluatie na 3 maanden, overwogen worden.

De werkgroep adviseert het verhogen van het hoofdeinde van het bed bij adolescenten met klachten die wijzen op refluxziekte. Evalueer na 3 maanden. Bij refluxklachten kan het verhogen van het hoofdeinde van het bed overwogen worden.

PICO 3: Wat is de meest effectieve en veilige medicamenteuze therapie (duur, toedieningsvorm, dosering, bijwerkingen, kosten) om klachten te verminderen bij kinderen ≤ 18 maanden en vanaf 18 maanden tot 18 jaar met refluxziekte, in vergelijking met een placebo, geen behandeling of een alternatieve behandeling:

- a. Proefbehandeling
- b. H₂-antagonisten
- c. Protonpompremmers (PPIs)
- d. Prokinetica (inclusief baclofen)
- e. Antacida

PICO 3a: Proefbehandeling

De werkgroep adviseert een proefbehandeling als eerste keus therapie bij klachten die wijzen op refluxziekte*.

De werkgroep is van mening dat kinderen ≤ 18 maanden die alleen spugen en goed groeien of alleen ontoestbaar huilen geen proefbehandeling moeten krijgen.

Bij kinderen ≤ 18 maanden bestaat een proefbehandeling uit de volgende stappen:

1. Uitleg en verdikken van de voeding met johannesbroodpitmeel of rijstamylpectine gedurende 2 weken
2. Indien stap 1 niet of onvoldoende effectief is en het kind minimaal 1 alarmsymptoom heeft (tabel 4) en daarbij ontroostbaar huilt en/of spuugt: stop verdikken voeding en start medicatie, ranitidine of een protonpompremmer (PPI), gedurende 2-4 weken.
3. Als de klachten binnen 4 weken na het stoppen van de proefbehandeling zijn teruggekomen, wordt de medicamenteuze behandeling als onderhoud gecontinueerd gedurende 3 maanden (met evaluatie na 2-4 weken, zie PICO 3b). Als 4 weken na het stoppen van de proefbehandeling de klachten **niet** zijn teruggekomen, is het onwaarschijnlijk dat de eerdere klachten samenhangen met refluxziekte. Het kind kan dan uit het medisch circuit ontslagen worden.

De werkgroep adviseert koemelkvrije voeding te overwegen indien verdikte voeding en zuurremming niet helpen bij kinderen ≤ 18 maanden met klachten van refluxziekte (zie NVK-richtlijn Koemelkallergie).

Bij kinderen van > 18 maanden t/m 8 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte en kinderen > 8 jaar met zuurbranden en/of pijn op de borst bestaat de proefbehandeling uit de volgende stappen:

1. Leefstijladviezen (linkerzijligging en hoofdeinde bed omhoog) en PPIs gedurende 2-4 weken.
2. Als de klachten binnen 4 weken na het stoppen van de proefbehandeling zijn teruggekomen, wordt de medicamenteuze behandeling als onderhoud gecontinueerd gedurende 3 maanden (met evaluatie na 2-4 weken, zie PICO 3c). Als 4 weken na het stoppen van de proefbehandeling de klachten **niet** teruggekomen zijn, is het onwaarschijnlijk dat de eerdere klachten samenhangen met refluxziekte. Het kind kan dan uit het medisch circuit ontslagen worden.

Zie tabel 7 voor de doseringen of ga naar www.kinderformularium.nl.

* *Refluxziekte* treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging bij jongere kinderen. Bij zowel jongere als oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloedsliertjes, zuurbranden of pijn op de borst tekenen van GORZ.

PICO 3b: H2-antagonisten

De werkgroep adviseert bij kinderen ≤ 18 maanden met symptomen van GORZ* en als bij uitzondering (in geval van minimaal 1 alarmsymptoom) zuurremming nodig wordt geacht, ranitidine of PPIs als medicamenteuze onderhoudsbehandeling gedurende 3 maanden. Na 2 tot 4 weken wordt tussentijds geëvalueerd en evt. de dosering verhoogd.

Zie tabel 7 voor de dosering of ga naar www.kinderformularium.nl. In de tabel staan ook praktische overwegingen om voor een bepaald medicament te kiezen.

Als de klachten niet of onvoldoende verdwenen zijn na 3 maanden medicamenteuze onderhoudsbehandeling, wordt verwezen naar een kinderarts MDL.

* *Refluxziekte* treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging bij jongere kinderen. Bij zowel jongere als oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloedsliertjes, zuurbranden of pijn op de borst tekenen van GORZ.

PICO 3c: PPIs

De werkgroep adviseert bij kinderen ≤ 18 maanden met symptomen van GORZ* en als bij uitzondering (in geval van minimaal 1 alarmsymptoom) zuurremming nodig wordt geacht, ranitidine of PPIs als medicamenteuze onderhoudsbehandeling gedurende 3 maanden. Na 2-4 weken wordt tussentijds geëvalueerd en evt. de dosering verhoogd.

Bij kinderen >18 maanden zijn PPIs gedurende 3 maanden eerste keus. Na 2 tot 4 weken wordt tussentijds geëvalueerd en evt. de dosering verhoogd. Zie tabel 7 voor de dosering of ga naar www.kinderformularium.nl.

Als de klachten niet of onvoldoende verdwenen zijn na 3 maanden medicamenteuze onderhoudsbehandeling, wordt verwezen naar een kinderarts MDL

* *Refluxziekte* treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging bij jongere kinderen. Bij zowel jongere als oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloedsliertjes, zuurbranden of pijn op de borst tekenen van GORZ.

PICO 3d: Prokinetica (incl. baclofen)

Metoclopramide, domperidon, erythromycine en baclofen zijn geen eerste keus en worden door de werkgroep hoogstens in incidentele gevallen aanbevolen.

PICO 3e: Antacida

Antacida zijn geen eerste keus en worden door de werkgroep hoogstens in incidentele gevallen aanbevolen.

PICO 4: Bij welke kinderen ≤ 18 maanden en >18 maanden tot 18 jaar met refluxziekte is chirurgie geïndiceerd boven medicamenteuze behandeling?

De werkgroep is van mening dat chirurgie alleen overwogen moet worden als medicamenteuze behandeling faalt, bij bewezen therapieresistente refluxziekte en levensbedreigende complicaties zoals apneus en ALTEs door refluxaat in de longen, recidiverende stenoserende status na oesofagusatresie of zuigelingen die niet groeien/afbuigen in de groeicurve met een hernia diafragmatica of ernstige luchtwegproblemen die gerelateerd zijn aan refluxziekte na uitsluiting van andere pathologie. Kinderarts MDL en kinderchirurg moeten in onderlinge overeenstemming de eventuele indicatie voor chirurgie stellen.

PICO 5: Wanneer dient de eerste lijn naar de tweede lijn te verwijzen en wanneer dient de tweede lijn naar de derde lijn te verwijzen bij kinderen van 0-18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte? Is dit leeftijdsafhankelijk?

Wanneer de medicamenteuze proefbehandeling na 4 weken niet effectief blijkt, wordt verwezen naar een algemeen kinderarts. Als de eerste lijn zich niet bekwaam voelt, wordt al bij de aanvang van de medicamenteuze proefbehandeling verwezen naar een algemeen kinderarts.

Als na 3 maanden blijkt dat de medicamenteuze onderhoudsbehandeling niet effectief is, verwijst de algemeen kinderarts naar de kinderarts MDL.

Bij kinderen ≤ 18 maanden met gewichtsverlies of vermoeden op andere pathologie wordt al bij stap 2 (als uitleg en verdikken van de voeding gedurende 2 weken niet effectief blijkt te zijn) verwezen naar een algemeen kinderarts.

De werkgroep is van mening dat voor de indicatiestelling van een gastroscopie of overweging chirurgie verwijzing naar de een kinderarts MDL noodzakelijk is. Voor de indicatiestelling is verwijzing naar een kinderarts MDL nodig. Gastroscopie bij kinderen dient te worden uitgevoerd door een endoscopist met specifieke ervaring ten aanzien van kinderen die zowel technisch, diagnostisch en therapeutisch competent is, in een klinische setting die geschikt is voor kinderen (voorbereiding, kinderanesthesist, kinderverpleegkundigen enz.)

In figuur 1 en 2 zijn de stroomdiagrammen voor kinderen met klachten die wijzen op refluxziekte weergegeven.

1. ALGEMENE INLEIDING

1.1. Samenstelling (kern)werkgroep

Kernwerkgroep

Mw. dr. M.M. Tabbers - projectleider
Mw. dr. N. Boluyt – projectbegeleider
Mw. dr. L.M.A.J. Venmans – epidemioloog

Werkgroep

Mw. drs. E. van Hoorn, Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN)
Mw. drs. L.A. ten Berg-Lammers, Nederlandse Vereniging van ZiekenhuisApothekers (NVZA)
Dhr. drs. R.B. Flint, NVZA
Dhr. prof. dr. A.J.P.M. Smout, Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
Mw. dr. M. van Herwaarden, Nederlandse Vereniging voor Kinderchirurgie (NVKC)
Mw. prof. dr. M.Y. Berger, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
Dhr. dr. C.M.F. Kneepkens NVK-sectie kindermaag, -darm, -leverziekten (MDL)
Dhr. prof. dr. M.A. Benninga NVK-sectie MDL
Dhr. dr. W.E. TjonaTen NVK-sectie MDL
Dhr. drs. J. Verhage NVK-sectie algemene pediatrie (SAP)
Dhr. dr. D.K. Bosman NVK-sectie SAP

Mw. drs. M.C. Niezen-de Boer, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG) (meelezer)

1.2. Aanleiding

Ondanks dat bekend is dat in de eerste maanden 40-50% van de zuigelingen ten minste eenmaal per dag wat voeding teruggeeft en dat reflux kan leiden tot hinderlijke klachten en/of complicaties, zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging (1), is de kennis over oorzaak, de diagnostiek en de behandeling van reflux (GOR) en refluxziekte (GORZ) zeer beperkt. Dit wordt mede veroorzaakt doordat het onderscheid tussen fysiologische GOR en GORZ lastig te maken is. Er is tot op heden geen gouden standaard beschikbaar. GOR en GORZ zijn klinische diagnoses met wisselende presentatie van symptomen bij kinderen van 0-18 jaar. Er is in Nederland op dit moment geen landelijke richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van GOR en GORZ. Deze richtlijn zal bijdragen aan een uniform beleid in Nederland voor deze groep kinderen.

1.3. Doelstelling

De richtlijn is geschreven voor alle behandelaren die te maken hebben met deze groep kinderen in zowel de eerste-, tweede-, als derdelijnsgezondheidszorg. Het doel van deze richtlijn is te komen tot een betere herkenning, optimalisering van de diagnostiek en behandeling van GOR en GORZ bij kinderen van 0 tot 18 jaar. Om hierover gefundeerde aanbevelingen te kunnen doen, wordt een samenvatting gegeven van de wetenschappelijke stand van zaken en kennis uit de praktijk betreffende GOR en GORZ bij kinderen volgens de methode van

evidence-based richtlijnontwikkeling (2). De richtlijn kan dienen als ondersteuning in het besluitvormingsproces, moet leiden tot een verbetering van de kwaliteit en doelmatigheid van het medisch handelen en moet meer uniformiteit in de praktijkvoering teweegbrengen. De aanbevelingen die in de richtlijn staan vermeld, zijn te vertalen naar lokale protocollen die zijn toegespitst op de plaatselijke situatie. De behandelaar heeft de autonomie om, wanneer hij/zij dat nodig acht, beargumenteerd van de geformuleerde richtlijn af te wijken.

1.4. Doelgroepen

De doelgroep omvat alle kinderen van 0 tot 18 jaar met GOR of GORZ, dus ook specifieke patiëntenpopulaties zoals kinderen met een verstandelijke beperking. De prevalentie van GOR en GORZ is hoger bij kinderen met een verstandelijke beperking.

We hebben onderscheid gemaakt tussen jongere (0 tot 18 maanden) en oudere (18 maanden tot 18 jaar) kinderen en hebben hierbij een grens van 18 maanden aangehouden omdat in de loop van het eerste levensjaar refluxklachten verminderen en op een leeftijd van 18 maanden meestal spontaan verdwenen zijn

1.5. Definities en symptomen

Regurgitatie is het spontaan, onvrijwillig terugvloeien van voeding uit de maag tot in de mond, meestal in de vorm van 'natte boeren'. Het treedt vooral op in het eerste uur na de voeding, als de maag nog vol is, niet tijdens de slaap. Het gaat niet met klinische symptomen gepaard; de zuigeling gedijt dan ook goed en de groei verloopt normaal. Regurgitatie is eerder regel dan uitzondering. In de eerste drie maanden geeft 40-50% van de zuigelingen ten minste eenmaal per dag wat voeding terug. Het verdwijnt bij meer dan 90% van de zuigelingen spontaan bij 12 tot 14 maanden. Bij 18 maanden heeft nog slechts 2% van de zuigelingen klachten. Regurgitatie behoeft dus geen behandeling en komt in de richtlijn niet verder aan bod.

Gastro-oesofageale reflux (GOR) is de terugvloed van maaginhoud in de slokdarm met of zonder regurgitatie en spugen. Reflux is een normaal fysiologisch proces dat verschillende keren per dag optreedt bij gezonde zuigelingen, kinderen en volwassenen. De meeste fysiologische refluxepisoden bij gezonde kinderen duren korter dan drie minuten, treden op in de postprandiale fase en veroorzaken geen of weinig klachten.

Refluxziekte (GORZ) treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging bij jongere kinderen. Bij zowel jongere als oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloedsliertjes, zuurbranden of pijn op de borst tekenen van GORZ.

In tabel 3 en 4 staat een overzicht van symptomen bij GORZ.

Zuigelingen worden omschreven als kinderen van 0-18 maanden.

1.6. Incidentie en prognose

Reflux is een normaal fysiologisch proces is dat verschillende keren per dag optreedt bij gezonde zuigelingen, kinderen en volwassenen. Nederlandse gegevens over het voorkomen

van GORZ ontbreken. Een grootschalig onderzoek uit 2009 in Noord Amerika wees uit dat GOR(Z) bij 12,3% van de kinderen ≤ 12 maanden voorkomt en 1% bij oudere kinderen (10). In dit artikel werden kinderen geïnccludeerd met één van de volgende entiteiten: oesofageale reflux, gastritis/duodenitis, zuurbranden en/of epigastrische pijn.

Als laat gevolg van GORZ wordt blijvende beschadiging gezien in de vorm van Barrett-metaplasie, slokdarmstenose, longfibrose of bronchiëctasieën. Ruim 10% van alle kinderen heeft rond de leeftijd van 9 jaar nog regelmatig klachten van zuurbranden, maagzuur of spugen; bij kinderen die als zuigeling meer dan 90 dagen gespuugd hebben, is dat percentage bijna tweemaal zo hoog. Omdat door conservatieve therapie het onderliggende probleem op het gebied van anatomie of motiliteit niet wordt aangepakt, is in ernstige gevallen van pathologische reflux op den duur soms toch een operatie nodig (3).

1.7. Werkwijze van de werkgroep

De ontwikkeling van de richtlijn gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen is gefinancierd door Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). Gedurende ruim een jaar (november 2010-december 2011) is aan de ontwikkeling van de richtlijn gewerkt door leden van de werkgroep en de kernwerkgroep. Allereerst werd door de leden van de werkgroep een knelpuntanalyse uitgevoerd om de huidige werkwijze ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van kinderen met GOR en GORZ in de eerste-, tweede-, en derdelijnsgezondheidszorg in Nederland in kaart te brengen. Op basis van de resultaten van de knelpuntanalyse werden met de werkgroep de uitgangsvragen opgesteld. Vervolgens werd samen met de richtlijnontwikkelaar van de NVK volgens de methode van Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) per vraag een uitgebreid literatuuronderzoek verricht tot maart 2011. In eerste instantie werd gezocht naar evidence-based richtlijnen. Hierbij werd gebruik gemaakt de volgende databases: SUMSEARCH, Clinical evidence van BMJ, Scottish Intercollegiate Guidelines Network en de TRIP DATABASE. De gevonden richtlijnen werden op kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden met behulp van het AGREE-instrument. Wanneer er een valide richtlijn werd gevonden werd de evidence uit de richtlijn gebruikt om de vragen te beantwoorden. De met AGREE vastgestelde domeinscores werden gebruikt als houvast voor de beoordeling van de richtlijn. Wanneer er geen geschikte richtlijn werd gevonden, werd gezocht naar systematische literatuuroverzichten in Medline en Embase.

Voor GOR en GORZ werden de volgende zoektermen gebruikt: "Gastroesophageal reflux (MESH & all fields) or gastroesophageal symptoms or extraesophageal symptoms or GERD or esophagitis (MESH & all fields) or gastroesophageal reflux disease". Verder werd zoveel mogelijk gebruik gemaakt van zoekstrategieën opgesteld door Cochrane (zoals die voor kinderen, systematische reviews (SR) en gerandomiseerd onderzoek). Details over zoekstrategie en in- en exclusiecriteria per PICO zijn op te vragen bij de NVK. Ook de systematische reviews werden op inhoudelijke en methodologische kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden. Vervolgens werd naar aanvullende originele studies gezocht vanaf het moment waar de zoekactie in de review eindigde.

Aan elk geselecteerd artikel werd een mate van bewijskracht toegekend volgens tabel 1a. Er werd een samenvattend oordeel gegeven over de kwaliteit van de beschouwde evidence. Aan elke conclusie werd een niveau van bewijskracht toegekend volgens tabel 1b. Ook wer-

den aanbevelingen geformuleerd. De volledige (evidence-based) uitwerking van de vragen met de daarbij geformuleerde conclusies werd geheel voorbereid door de kernwerkgroepleden. Vervolgens formuleerde de gehele werkgroep de definitieve aanbevelingen. Naast de evidence werden hierbij “overige overwegingen” uit de praktijk, die expliciet genoemd werden, meegenomen.

1.8. Uitgangsvragen

PICO 1

Wat is, ten opzichte van de anamnese en lichamelijk onderzoek, de aanvullende diagnostische waarde van onderstaande onderzoeken bij het stellen van de diagnose refluxziekte bij kinderen van 0-18 jaar van:

- a. Gastroscoopie
- b. PH-metrie
- c. Impedantie
- d. Scintigrafie
- e. Röntgenonderzoek (slokdarm/maag foto)

Is de aanvullende diagnostische waarde van bovenstaande onderzoeken leeftijdsafhankelijk? En welke kinderen moeten welk onderzoek krijgen?

PICO 2a

Leidt het verdikken van de voeding tot vermindering van regurgitatie en spugen bij kinderen van 0-18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte in vergelijking met niet verdikte voeding? En tot welke leeftijd is dit het geval?

PICO 2b

Leiden houdingsadviezen tot vermindering van regurgitatie en spugen bij kinderen van 0-18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte in vergelijking met geen houdingsadviezen? En tot welke leeftijd is dit het geval?

PICO 3

Wat is de meest effectieve en veilige medicamenteuze therapie (duur, toedieningsvorm, dosering, bijwerkingen, kosten) om klachten te verminderen bij kinderen ≤ 18 maanden en vanaf 18 maanden tot 18 jaar met refluxziekte, in vergelijking met een placebo, geen behandeling of een alternatieve behandeling:

- a. Proefbehandeling
- b. H₂-antagonisten
- c. Protonpompremmers (PPIs)
- d. Prokinetica (inclusief baclofen)
- e. Antacida

PICO 4

Bij welke kinderen ≤ 18 maanden en > 18 maanden tot 18 jaar met refluxziekte is chirurgie geïndiceerd boven medicamenteuze behandeling?

PICO 5

Wanneer dient de eerste lijn naar de tweede lijn te verwijzen en wanneer dient de tweede lijn naar de derde lijn te verwijzen bij kinderen van 0-18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte? Is dit leeftijdsafhankelijk?

1.9. Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten wat betreft de zorg rondom GOR en GORZ zou een waardevolle aanvulling zijn bij de totstandkoming van deze richtlijn. Er is echter geen patiëntenvereniging specifiek voor kinderen met GOR en GORZ.

1.10. Kostenimplicaties

Door de toenemende aandacht voor de kosten in de gezondheidszorg neemt het belang van richtlijnen die doelmatig handelen bevorderen toe. In deze richtlijn is geen analyse gemaakt van de verwachten effecten op de kosten.

1.11. Implementatie en indicatorontwikkeling

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De definitieve richtlijn is onder de verenigingen verspreid en via de website van de NVK (www.nvk.nl) elektronisch beschikbaar gesteld. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen zijn de aanbevelingen van de richtlijn gepresenteerd. Verder zal er patiëntenvoorlichtingsmateriaal worden ontwikkeld ter ondersteuning van de richtlijn.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn te stimuleren, zijn interne indicatoren ontwikkeld aan de hand waarvan de implementatie steekproefsgewijs kan worden gemeten. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren. De interne indicatoren die bij onderhavige richtlijn zijn ontwikkeld worden behandeld in hoofdstuk 4 van deze richtlijn.

1.12. Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Omdat deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zonedig afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

1.13. Herziening van richtlijn

De richtlijn wordt 1x per 3 jaar gereviseerd.

1.14. Onafhankelijkheid werkgroepleden

De werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld waarin ze hun banden met de farmaceutische industrie hebben aangegeven. De verklaringen liggen ter inzage bij de NVK.

2. RESULTATEN

Bij de selectie en beoordeling van richtlijnen, kwam de recente internationale richtlijn van Vandenplas et al. (4) als beste naar voren. De kwaliteit van de richtlijn bleek voldoende om deze als uitgangspunt voor de huidige richtlijn te gebruiken. De met AGREE vastgestelde domeinscores waren: onderwerp en doel: 22%, betrokkenheid van belanghebbenden: 25%, methodologie: 50%, helderheid en presentatie: 67%, toepassing: 0%, onafhankelijkheid van de opstellers: 58%. De richtlijn van Vandenplas et al. (4) is ontwikkeld door een internationale werkgroep van negen kinderartsen MDL en twee epidemiologen. Er werd een systematische literatuursearch gedaan en de werkgroep kwam drie keer bijeen. Om consensus te bereiken werden nominale groepstechnieken gebruikt. Artikelen werden geëvalueerd met behulp van de 'Oxford Grades of Recommendation', zie tabel 2.

In dit hoofdstuk worden per PICO de beschikbare literatuur, conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen besproken. We zijn uitgegaan van Vandenplas et al. (4). In dit hoofdstuk worden alleen artikelen geselecteerd en beschreven die gepubliceerd werden nadat de zoekactie van Vandenplas et al. (4) eindigde (vanaf oktober 2008 tot maart 2011).

In de tabellen 3 t/m 6 zijn symptomen en bevindingen bij GOR en GORZ, alarmsymptomen bij kinderen ≤ 18 maanden die regurgiteren of spugen, oorzaken van oesofagitis en de differentiaal diagnose van spugen bij kinderen van 0-18 jaar weergegeven. De tabellen zijn grotendeels uit Vandenplas et al. (4) overgenomen. In tabel 7 is informatie over medicatie weergegeven en in de tabellen 8a t/m 8d is de geïnccludeerde en in dit hoofdstuk beschreven literatuur weergegeven in evidence-tabellen.

Algemene conclusies uit Vandenplas et al. (4):

Bij zuigelingen en peuters zijn er geen (groepen van) symptomen waarmee de diagnose refluxziekte kan worden gesteld of waarmee het effect van de behandeling kan worden geëvalueerd (niveau B, zie tabel 2).

Bij oudere kinderen en adolescenten zijn een anamnese en lichamelijk onderzoek gewoonlijk voldoende om refluxziekte nauwkeurig te kunnen diagnosticeren en om behandeling te starten (niveau C).

Bij zuigelingen met terugkerende regurgitatie is een grondige anamnese en lichamelijk onderzoek, waarbij aandacht wordt besteed aan alarmsignalen, in het algemeen voldoende om de diagnose ongecompliceerde reflux te stellen (niveau C).

PICO 1:

Wat is, ten opzichte van de anamnese en lichamelijk onderzoek, de aanvullende diagnostische waarde van onderstaande onderzoeken bij het stellen van de diagnose refluxziekte bij kinderen van 0-18 jaar van:

- a. *Gastroscopie*
- b. *pH-metrie*
- c. *Impedantie*
- d. *Scintigrafie*

e. Röntgenonderzoek (slokdarm/maag foto)

Is de aanvullende diagnostische waarde van bovenstaande onderzoeken leeftijdsafhankelijk? En welke kinderen moeten welk onderzoek krijgen?

1a: gastroscopie

Vandenplas et al. (4) geeft een aantal conclusies t.a.v. gastroscopie, zie hieronder. Sinds Vandenplas et al. (4) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Conclusies Vandenplas et al. (4)

Niveau*	
C	Endoscopisch zichtbare oneffenheden in de distale oesofageale mucosa zijn het meest betrouwbare bewijs van gastro-oesofageale refluxziekte.
B	Door het uitvoeren van een endoscopische biopsie kan niet worden bepaald of oesofagitis is veroorzaakt door refluxziekte.
B	Afwezigheid van histologische veranderingen in de bipten sluit refluxziekte niet uit.
C	Bij een gastroscopie wordt aangeraden om een oesofageale biopsie te doen om Barrett oesofagus vast te kunnen stellen en andere oorzaken (dan refluxziekte) van oesofagitis uit te sluiten.

*Zie tabel 2

Overige overwegingen

Omdat een kind bij een gastroscopie onder narcose moet en het daardoor een invasieve test is, moet er een goede indicatie zijn voor deze test, zoals alarmsymptomen die wijzen op eosinofiele oesofagitis (18).

Aanbevelingen

Een gastroscopie moet niet verricht worden om de diagnose gastro-oesofageale refluxziekte te stellen.

Een gastroscopie wordt alleen aanbevolen bij alarmsymptomen waarbij andere oorzaken uitgesloten moeten worden en/of wanneer er een antireflux operatie wordt gepland als medicamenteuze behandeling faalt of bij bewezen therapieresistente refluxziekte. Voor de indicatiestelling is verwijzing naar een kinderarts MDL nodig. Gastroscopie bij kinderen dient te worden uitgevoerd door een endoscopist met specifieke ervaring ten aanzien van kinderen die zowel technisch, diagnostisch en therapeutisch competent is, in een klinische setting die geschikt is voor kinderen (voorbereiding, kinderanesthesist, kinderverpleegkundigen enz.)

1b: 24-uurs pH-meting

Dit is een valide kwantitatieve methode om de blootstelling aan zure reflux te meten (4). De ernst van de zure reflux correleert echter matig met de ernst van de symptomen. Deze methode is wel geschikt om de effectiviteit van zuurremmers na te gaan bij kinderen die onvoldoende hun klachten kunnen aangeven. Daarnaast kunnen symptomen met zure refluxepi-

soden worden gecorreleerd, waardoor kinderen met luchtwegproblemen kunnen worden opgespoord waarbij reflux een complicerende factor is. Er is echter geen duidelijkheid over de sensitiviteit en specificiteit.(4).

Sinds Vandenplas et al. (4) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Conclusie Vandenplas et al. (4)

Niveau*	
B	Oesofageale pH monitoring is een valide en betrouwbare methode om blootstelling aan maagzuur in de oesofagus na te gaan.

*Zie tabel 2

Overige overwegingen

In de praktijk is niet altijd duidelijk wat bij een afwijkende pH-meting gedaan zou moeten worden, omdat deze test alleen geen volledig beeld geeft. Zo ontbreekt informatie over zwak zure of niet zure episoden.

Op basis van literatuur bij volwassenen, is pH-metrie wel te overwegen bij adolescenten met therapieresistente refluxziekte ook al ontbreken er normaalwaarden voor deze groep (5).

Aanbeveling

pH-metrie is niet geschikt om de diagnose refluxziekte te stellen. Het is wel een goede test om de effectiviteit van zuurremming na te gaan, bijvoorbeeld bij jonge kinderen die de klachten onvoldoende duidelijk kunnen aangeven. Daarnaast is de werkgroep van mening dat op basis van studies bij volwassenen, pH-metrie bij adolescenten met therapieresistente refluxziekte van meerwaarde kan zijn bij het stellen van de diagnose.

1c: impedantiemeting

In tegenstelling tot de 24-uurs-pH-meting komen met deze methode ook zwak zure en niet zure episoden aan het licht. Ook is het mogelijk met behulp van deze techniek een onderscheid te maken tussen vloeibare reflux of gas of een combinatie van deze twee. Het zou daarom beter zijn om een 24-uurs-pH-meting aan te vullen met impedantiemeting. Het is niet duidelijk of de combinatie van deze twee methoden geschikt is om de ernst van de ziekte, prognose en therapierespons bij kinderen na te gaan (4).

Na Vandenplas et al. (4) zijn drie diagnostische studies gepubliceerd die de aanvullende waarde van impedantiemeting in combinatie met een 24-uurs-pH-meting hebben onderzocht.

Francavilla et al. (6) includeerde 175 kinderen (0-16 jaar) die naar de 3^{de} lijn verwezen waren met atypische (chronisch hoesten, terugkerende luchtwegklachten, astma, heesheid) en/of typische refluxklachten (spugen, regurgitatie en maagbranden). Omdat een gouden standaard ontbreekt, werd de diagnostische waarde van pH gecombineerd met impedantie om refluxepisodes op te sporen gedefinieerd als alle zure en niet zure met impedantie opgespoorde episodes afgezet tegen alle, zowel met pH-impedantie als standaard 24-uurs pH meting opgespoorde, refluxepisodes. Deze prospectieve studie laat zien dat bij kinderen <12

maanden meer refluxepisodes worden opgespoord dan bij oudere kinderen, als een 24-uurs pH meting gecombineerd met impedantie wordt gedaan (92% bij kinderen <12 maanden versus 82% bij kinderen >12 maanden, $p < 0,01$). Voor alle leeftijdsgroepen samen is de sensitiviteit van de gecombineerde meting t.o.v. een 24-uurs-pH-meting 86% versus 47%. Bovendien laat de pH-meting in combinatie met impedantie de relatie tussen reflux en symptomen beter zien, met name bij zuigelingen en met name ten aanzien van luchtwegklachten. Bij typische symptomen bij kinderen >12 maanden was de combinatie van metingen niet beter.

Loots et al. (7) includeerde 29 naar de 3^{de} lijn verwezen zuigelingen (mediane leeftijd: 5 maanden) en 21 kinderen (mediane leeftijd: 3 jaar) met refluxklachten zoals hoesten, huilen, niezen en maagbranden. Patiënten die last hadden van regurgitatie en/of boeren werden geëxcludeerd omdat deze klachten werden beschouwd als complicaties van reflux. In dit onderzoek werd de Symptom Association Probability (SAP) berekend. De SAP drukt op statistische wijze de relatie uit tussen het voorkomen van symptomen en refluxepisoden en is positief wanneer zij groter is dan 95%. Een positieve relatie is reproduceerbaar en voorspelt een gunstige reactie op zuurremmende medicatie. Door het toepassen van pH-impedantie werden meer patiënten met een positieve SAP ($\geq 95\%$) gevonden dan bij pH-monitoring alleen ($n=36$ (72%) versus $n=25$ (50%), $p=0,04$). De SAP, gebaseerd op pH-impedantiemeting onafhankelijk van aard van de reflux-episoden (vloeistof, gas of gemengd) en de reflux-index, gebaseerd op alleen pH-monitoring, werden tegen elkaar afgezet. Hieruit bleek dat de sensitiviteit en specificiteit van pH-impedantie resp. 80% en 30% was. Deze gegevens kwamen overigens tot stand middels retrospectief onderzoek.

In onderzoek van Pilic (8) werden 700 naar de 3^{de} lijn verwezen kinderen (3 weken tot 16 jaar) onderzocht met pH-impedantiemeting. De mediane leeftijd van de kinderen was 4 jaar. De kinderen hadden gastro-intestinale klachten ($n=325$), luchtwegklachten ($n=329$) of neurologische klachten ($n=46$). De pH meting was afwijkend als de reflux-index (% tijd dat de pH, buiten de maaltijden om ≤ 4 was) $\geq 5\%$ was bij kinderen ≥ 1 jaar en $\geq 10\%$ bij kinderen < 1 jaar. De impedantiemeting was afwijkend als aan de volgende criteria was voldaan: symptoom index (aantal symptomen geassocieerd met reflux/totaal aantal symptomen $\times 100$) $\geq 50\%$ of een groot aantal reflux episodes (gedefinieerd als > 70 episodes binnen 24 uur bij patiënten ≥ 1 jaar en > 100 episodes bij patiënten < 1 jaar). De sensitiviteit en specificiteit van pH-impedantie t.o.v. standaard pH-monitoring was 67% en 78%. De positief en negatief voorspellende waarden waren respectievelijk 46% en 90% (zelf berekend). Bij 120 (45%) kinderen werd reflux alleen door gecombineerde pH impedantiemeting aangetoond. Op basis van dit laatste gegeven werd geconcludeerd dat 45% van de patiënten niet ontdekt zou zijn door pH-monitoring alleen.

Conclusie

Niveau*	
2	Er zijn na de aanbeveling uit Vandenplas (niveau B, zie tabel 2) drie diagnostische studies verschenen over de aanvullende diagnostische waarde van impedantiemeting gecombineerd met 24-uurs-pH-meting. Deze studies ondersteunen de aanbeveling uit Vandenplas om een 24-uurs-pH-meting aan te vullen met impedantiemeting.

NB: Welke kinderen dit onderzoek zouden moeten ondergaan is vooralsnog onduidelijk.

*Zie tabel 1

Overige overwegingen

De aanvullende diagnostische waarde van impedantie gecombineerd met 24-uurs pH-metrie is niet bekend. Daarnaast is het uitvoeren van analyses bij de impedantiemeting tijdrovend en alleen door ervaringsdeskundigen goed te beoordelen.

Bij beperkte indicaties in de derdelijn zoals recidiverende luchtweginfecties, apneus en ALTEs die niet op zuurremming reageren, is het wel te overwegen om 24-uurs polysomnografie in combinatie met pH-metrie en impedantiemeting te combineren. Daarnaast is de werkgroep van mening dat op basis van studies bij volwassenen, gecombineerde impedantiemeting met pH-metrie bij adolescenten met therapieresistente refluxziekte van meerwaarde kan zijn bij het stellen van de diagnose, ook al ontbreken er normaalwaarden voor deze groep. Bij voorkeur wordt hierbij de SAP (Symptom Association Probability) berekend.

Aanbeveling

Vooralsnog dient gecombineerde impedantiemeting met 24 uren pH-metrie alleen in de derdelijn plaats te vinden, hoofdzakelijk voor wetenschappelijke doeleinden.

Bij beperkte indicaties in de derdelijn zoals recidiverende luchtweginfecties, apneus en ALTEs die niet op zuurremming reageren, is het wel te overwegen om 24-uurs polysomnografie in combinatie met pH-metrie en impedantiemeting te combineren.

De werkgroep is ook van mening dat op basis van studies bij volwassenen, gecombineerde impedantiemeting met pH-metrie bij adolescenten met therapieresistente refluxziekte van meerwaarde kan zijn bij het stellen van de diagnose.

1d: slokdarmscintigrafie

Het is onduidelijk hoe deze test geïnterpreteerd moet worden. (4) Sinds Vandenplas et al. (4) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Conclusie

Niveau*	
B	Vandenplas et al. (4) geeft de aanbeveling om nucleaire scintigrafie te gebruiken om aspiratie te diagnosticeren bij patiënten met chronische respiratoire symptomen die niet reageren op behandeling. Maar deze test wordt niet aangeraden bij patiënten met andere mogelijke refluxgerelateerde aandoeningen.

*Zie tabel 2

Overige overwegingen

In de praktijk wordt dit niet gebruikt.

Aanbeveling

Scintigrafie wordt niet aangeraden voor het stellen van de diagnose refluxziekte.

1e: röntgenonderzoek (slok darm/maag foto)

Sinds Vandenplas et al. (4) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Conclusie

Niveau*	
B	Vandenplas et al. (4) geeft de aanbeveling om röntgenonderzoek niet te doen voor het stellen van de diagnose refluxziekte vanwege de lage sensitiviteit en specificiteit. Deze test is wel geschikt om anatomische afwijkingen met dezelfde symptomen als bij refluxziekte uit te sluiten.

*Zie tabel 2

Overige overwegingen

In de praktijk wordt röntgenonderzoek in het kader van het uitsluiten van anatomische afwijkingen als eerste keus diagnostische test gedaan, met name bij jonge zuigelingen.

Dit onderzoek moet naast een gastroscopie in elk geval ook verricht worden alvorens tot een antirefluxoperatie wordt besloten.

Aanbeveling

Röntgenonderzoek wordt niet aangeraden voor het stellen van de diagnose refluxziekte. Deze test is eerste keus om anatomische afwijkingen uit te sluiten zoals malrotatie, maar ook volvulus van de maag bij zuigelingen. Dit onderzoek moet naast een gastroscopie in elk geval ook verricht worden alvorens tot een antirefluxoperatie wordt besloten.

PICO 2a:

Leidt het verdikken van de voeding tot vermindering van regurgitatie en spugen bij kinderen van 0-18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte in vergelijking met niet verdikte voeding? En tot welke leeftijd is dit het geval?

Volgens Vandenplas et al. (4) kan verdikken leiden tot zichtbare vermindering van regurgitatie bij zuigelingen, maar leidt verdikking niet tot een meetbare vermindering van het aantal gastro-oesofageale refluxepisoden, gemeten met pH-metrie. Dit resultaat is beoordeeld met niveau A, volgens de 'Oxford Grades of Recommendation' (tabel 2). Ook van in de winkel verkrijgbare verdikte voeding zijn gunstige effecten op zichtbare regurgitatie beschreven. Bovendien zou in de winkel verkrijgbare verdikte voeding het volume en frequentie van spugen verminderen in vergelijking met niet verdikte commercieel verkrijgbare zuigelingenvoeding (4). Men moet wel bedacht zijn dat langdurig gebruik van verdikkingsmiddelen zoals rijst kan leiden tot overmatige energie-inname.

Een review van Kumar uit Clinical Evidence (9) onderzocht het effect van verdikte voeding op de behandeling van symptomatische reflux bij kinderen. De review geeft aanbevelingen gebaseerd op bewijs van lage kwaliteit. Er wordt geconcludeerd dat verdikken van voeding

na 4 weken de ernst en frequentie van regurgitatie bij kinderen tot 2 jaar kan verminderen. Bovendien kan verdikken ertoe leiden dat, bij kinderen van 1-5 maanden, choke-gag reflux tijdens de voedingen minder vaak optreedt. Choke-gag reflux is terugvloed van voedsel in de pharynx en het bovenste deel van de slokdarm wat kan leiden tot verstikking en kokhalzen als het kind probeert om, door middel van een automatische reflex, voldoende lucht te krijgen (refluxgeïnduceerd kokhalzen) De gerandomiseerde en gecontroleerde trials (RCTs) in de review van Kumar (9) waren over het algemeen klein van opzet, kort van duur en van lage kwaliteit. De klinische relevantie van de veranderingen in regurgitatie scores in de verschillende RCTs onduidelijk. Het bewijs uit deze studie is gebaseerd op een systematische review en drie daarna verschenen RCTs die ook alle vier zijn meegenomen in de systematische review van Horvath et al. (10), zie hieronder. Dat er door Horvath meer studies zijn geïnccludeerd komt door de minder strikte inclusiecriteria. Zo moest er in de review van Kumar sprake zijn van blinding, terwijl dit bij Horvath niet het geval was.

In de systematische review van Horvath et al. (10) is de effectiviteit en veiligheid van verdikte voeding op de behandeling van reflux bij gezonde kinderen geëvalueerd waarbij reflux was vastgesteld. Er werden 14 gerandomiseerde, gecontroleerde studies geïnccludeerd van kinderen van 0 tot 2 jaar. Veel van deze studies waren klein van opzet en hadden methodologische beperkingen. Zo was de randomisatie in slechts 6 studies adequaat geblindeerd. Bovendien was de definitie van reflux niet eenduidig. Deze review toonde aan dat het gebruik van verdikte voeding slechts matig effectief is bij de behandeling van reflux. Door het gebruik van verdikte voeding nam het percentage zuigelingen dat niet regurgiteerde toe, verminderde het aantal regurgitatie episodes en spugen per dag en steeg de dagelijkse gewichtstoename. De klinische relevantie is echter beperkt: de regurgitatie nam slechts met 0,6 episodes per dag af. Er was geen effect op de reflux-index, aantal zure reflux episodes per uur en het aantal reflux episodes dat langer dan 5 minuten duurde. Uit de studies werd niet duidelijk of een bepaald type verdikkingsmiddel effectiever is dan een andere. Van bijwerkingen was geen sprake, maar de klein opgezette studies waren kortdurend, waardoor zeldzame bijwerkingen mogelijk niet gevonden werden. Dit is een belangrijk punt want er is onderzoek beschikbaar waaruit af te leiden zou kunnen worden dat het gebruik van verdikkingsmiddelen nadelige effecten kan hebben. Een andere beperking is dat veel studies door de industrie waren gefinancierd. Bovendien zou het waardevol zijn als meer onderzoek wordt gedaan waarin verdikte voeding met andere behandelingsmethoden wordt vergeleken.

Conclusie

Niveau*	
1	Vandenplas (niveau A, zie tabel 2) en de reviews van Clinical Evidence en Horvath tonen aan dat het verdikken van voeding zichtbare regurgitatie kan verminderen. Volgens Kumar is het bewijs van beperkte kwaliteit, Horvath geeft aan dat het klinische relevantie beperkt is en Vandenplas beschrijft dat het aantal gastro-oesofageale reflux-episodes, gemeten met pH, niet afneemt. Kumar en Horvath hebben onderzoek gedaan bij kinderen tot 2 jaar. Vandenplas geeft een beschrijving voor zuigelingen, maar noemt geen precieze leeftijdsgrenzen.

*Zie tabel 1

Overige overwegingen

Verdikken is effectief om spugen te verminderen en dus niet om zure reflux te verminderen. Johannesbroodpitmeel en rijstamylopectine zijn geschikt en energieneutraal. Men moet zich realiseren dat verdikte voeding nog een andere aanpassing heeft ondergaan: de caseïne-wei-eiwitverhouding is 80:20. In het zure milieu van de maag begint de caseïne uit te vlokken. Deze klontering leidt tot verdere verdikking van de melk en versterkt dus het effect van het verdikkingsmiddel. Daarom moet deze voeding niet samen met zuurremmers gegeven worden. Het is onbekend of zuurremmers ook een negatief effect hebben op de effectiviteit van johannesbroodpitmeel als dit apart aan de voeding is toegevoegd.

Als Johannesbroodpitmeel apart wordt toegevoegd aan standaardvoeding met een caseïne-wei-eiwitverhouding van 30:70, is een hogere concentratie nodig om hetzelfde effect te bereiken. Dat geeft ook meer risico van bijwerkingen (diarree, buikkrampen).

Er is geen bewijs dat het effectief is om bij borstgevoede kinderen vóór en/of halverwege de borstvoeding verdikkingsmiddel toe te dienen. De werkgroep is van mening dat dit niet effectief is, want de maaginhoud zal niet “wachten” tot het verdikkingsmiddel zich goed met de moedermelk heeft gemengd.

Aanbevelingen

Verdikken is de eerste stap van de proefbehandeling bij kinderen ≤ 18 maanden met klachten die wijzen op refluxziekte.

De werkgroep adviseert om johannesbroodpitmeel of rijstamylopectine te gebruiken bij het verdikken van voeding. Johannesbroodpitmeel kan eventueel apart worden toegevoegd.

De werkgroep adviseert om verdikte voeding niet samen met zuurremmers te geven.

PICO 2b:

Leiden houdingsadviezen tot vermindering van regurgitatie en spugen bij kinderen van 0-18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte in vergelijking met geen houdingsadviezen? En tot welke leeftijd is dit het geval?

Vandenplas et al. (4) beschrijft dat studies bij zuigelingen hebben aangetoond dat bij buikligging zure reflux minder voorkomt dan bij rugligging. Een grootschalige Scandinavische studie toonde echter aan dat de odds ratio's op sterfte tegen gevolge van wiegendood bij zuigelingen die tijdens het slapen op de buik of op de zij werden gelegd, ten opzichte van rugligging, respectievelijk 10 en 3 keer zo hoog waren (4). Vanwege dit hogere risico op wiegendood wordt bij kinderen onder 1 jaar rugligging aangeraden. Verder is buikligging acceptabel als de zuigeling wakker is en geobserveerd wordt, met name tijdens de postprandiale periode (4).

Kumar (9) beschrijft dat het is aangetoond dat buikligging en linkerzijligging kunnen leiden tot verbeteringen in uitkomsten zoals een betere reflux index (kinderen <6 maanden). Nadeel hierbij is het verhoogde risico op wiegendood. Het effect van zij- en buikligging op klinisch relevante uitkomsten is echter niet bekend.

Het effect van het oprichten van het hoofdeinde van het bed bij buik- en rugligging is niet duidelijk (2,6).

Sinds Vandenplas et al. (4) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Conclusies

Niveau*	
A	Vandenplas et al. (4): buik- en zijligging is geassocieerd met een hoger risico op wiegendood. Bij zuigelingen tot 1 jaar weegt het risico op wiegendood zwaarder dan de mogelijke voordelen van buikligging. Daarom wordt over het algemeen rugligging tijdens het slapen aangeraden.
B	Vandenplas et al. (4): bij adolescenten met refluxziekte kan linker zijligging en oprichting van het hoofdeinde van het bed symptomen en reflux verminderen.

*Zie tabel 2

Overige overwegingen

Bij kinderen >18 maanden tot adolescentie lijkt linkerzijligging ook effectief.

Aanbevelingen

Door de werkgroep wordt rugligging tijdens het slapen geadviseerd bij kinderen ≤18 maanden met refluxklachten. Evalueer na 3 maanden.

De werkgroep adviseert linker zijligging bij kinderen >18 maanden en <18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte. Evalueer na 3 maanden. Bij refluxklachten kan linkerzijligging, met evaluatie na 3 maanden, overwogen worden.

De werkgroep adviseert het verhogen van het hoofdeinde van het bed bij adolescenten met klachten die wijzen op refluxziekte. Evalueer na 3 maanden. Bij refluxklachten kan het verhogen van het hoofdeinde van het bed overwogen worden.

PICO 3:

Wat is de meest effectieve en veilige medicamenteuze therapie (duur, toedieningsvorm, dosering, bijwerkingen, kosten) om klachten te verminderen bij kinderen ≤18 maanden en vanaf 18 maanden tot 18 jaar met refluxziekte, in vergelijking met een placebo, geen behandeling of een alternatieve behandeling:

- a. Proefbehandeling
- b. H₂-antagonisten
- c. PPIs
- d. Prokinetica (inclusief baclofen)
- e. Antacida

3a: proefbehandeling

Sinds Vandenplas et al. (4) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Conclusies

Niveau*	
B	Vandenplas geeft aan dat er geen bewijs is voor de effectiviteit van zuurremmers als diagnostische test bij zuigelingen en jonge kinderen met klachten die wijzen op refluxziekte.
C	Vandenplas geeft aan dat bij oudere kinderen en adolescenten met zuurbranden en pijn op de borst zuurremmers gegeven kunnen worden om te bepalen of reflux de oorzaak is van de klachten.

*Zie tabel 2

Overige overwegingen

In de praktijk wordt te vaak een medicamenteuze proefbehandeling gegeven.

Bij zuigelingen en peuters zijn er geen (groepen van) symptomen waarmee de diagnose refluxziekte kan worden gesteld of waarmee het effect van de behandeling kan worden nagegaan (zie Vandenplas). Kinderen ≤ 18 maanden die niet-regurgiteren en niet spugen, maar wel refluxgerelateerde klachten hebben, zoals ontroostbaar huilen, moeten geen proefbehandeling krijgen. Het geven van zuurremmers is bij deze kinderen niet effectief (zie conclusies van Vandenplas). Ook kinderen ≤ 18 maanden met als enige symptoom spugen, terwijl ze goed groeien zouden geen proefbehandeling moeten krijgen.

Pas vanaf een leeftijd van 8 jaar zijn kinderen in staat om iets te zeggen over buikpijnklachten en zuurbranden. Tussen 6 en 8 jaar hangt het af van het kind. Wel kunnen de ouders eventueel aangegeven dat hun kind zuur ruikt of foetor ex ore heeft.

Bij kinderen ≤ 18 maanden met klachten die wijzen op refluxziekte, waarbij een proefbehandeling geen effect heeft, moet men bedacht zijn op koemelkallergie.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert een proefbehandeling als eerste keus therapie bij klachten* die wijzen op refluxziekte.

De werkgroep is van mening dat kinderen ≤ 18 maanden die alleen spugen en goed groeien of alleen ontroostbaar huilen geen proefbehandeling moeten krijgen.

Bij kinderen ≤ 18 maanden bestaat een proefbehandeling uit de volgende stappen:

1. Uitleg en verdikken van de voeding met johannesbroodpitmeel of rijstamylpectine gedurende 2 weken
2. Indien stap 1 niet of onvoldoende effectief is en het kind minimaal 1 alarmsymptoom heeft (tabel 4) en daarbij ontroostbaar huilt en/of spuugt: stop verdikken voeding en start medicatie, ranitidine of een protonpompremmer (PPI), gedurende 2-4 weken.
3. Als de klachten binnen 4 weken na het stoppen van de proefbehandeling zijn te-

ruggekomen, wordt de medicamenteuze behandeling als onderhoud gecontinueerd gedurende 3 maanden (met evaluatie na 2-4 weken, zie PICO 3b). Als 4 weken na het stoppen van de proefbehandeling de klachten **niet** zijn teruggekomen, is het onwaarschijnlijk dat de eerdere klachten samenhangen met refluxziekte. Het kind kan dan uit het medisch circuit ontslagen worden.

De werkgroep adviseert koemelkvrije voeding te overwegen indien verdikte voeding en zuurremming niet helpen bij kinderen ≤ 18 maanden met klachten van refluxziekte (zie NVK-richtlijn Koemelkallergie).

Bij kinderen van >18 maanden t/m 8 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte en kinderen >8 jaar met zuurbranden en/of pijn op de borst bestaat de proefbehandeling uit de volgende stappen:

1. Leefstijladviezen (linkerzijligging en hoofdeinde bed omhoog) en PPIs gedurende 2-4 weken.
2. Als de klachten binnen 4 weken na het stoppen van de proefbehandeling zijn teruggekomen, wordt de medicamenteuze behandeling als onderhoud gecontinueerd gedurende 3 maanden (met evaluatie na 2-4 weken, zie PICO 3c). Als 4 weken na het stoppen van de proefbehandeling de klachten **niet** teruggekomen zijn, is het onwaarschijnlijk dat de eerdere klachten samenhangen met refluxziekte. Het kind kan dan uit het medisch circuit ontslagen worden.

Zie tabel 7 voor de doseringen of ga naar www.kinderformularium.nl.

* *Refluxziekte* treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigeren en groeivertraging bij jongere kinderen. Bij zowel jongere als oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloedsliertjes, zuurbranden of pijn op de borst tekenen van GORZ.

3b: H2-antagonisten

Vandenplas et al. (4) vermeldt dat ranitidine bij zuigelingen ervoor kan zorgen dat de pH minder lang lager dan 4 is. Bovendien zou cimetidine en nizatidine (niet in Nederland geregistreerd) bij kinderen met oesofagitis tot verbeteringen in klinische scores en vermindering van symptomen kunnen leiden in vergelijking met een placebo. Het nadeel van H2-antagonisten is dat bij chronisch gebruik tachyfylaxie kan optreden. Met tachyfylaxie wordt bedoeld dat er gewenning optreedt. Vandenplas verwijst hierbij naar een onderzoek uit 1987 bij kinderen. Gewenning bij volwassenen aan orale H2-antagonisten is algemeen bekend (4). Tot slot is er een licht verhoogd risico op leveraandoeningen, met name bij het gebruik van cimetidine. Tevens is er bij het gebruik van cimetidine kans op gynaecomastie bij behandeling gedurende een maand of langer. Diverse gerandomiseerde en gecontroleerde studies met volwassenen laten zien dat cimetidine, ranitidine en famotidine superieur zijn aan een placebo bij het verlichten van klachten en genezing van de mucosa (4).

In de review van Kumar (9) wordt geconcludeerd dat het niet bekend is of H2-antagonisten leiden tot vermindering van refluxklachten bij kinderen van 0-18 jaar. Er zijn slechts twee relatief kleine RCTs gevonden die gericht waren op cimetidine en die geen inzicht gaven in de klinische effecten.

Sinds Vandenplas et al. (4) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Conclusie

Niveau*	
A	Vandenplas et al. (4): H2-antagonisten zorgen voor verlichting van klachten en genezing van de mucosa.

*Zie tabel 2

Overige overwegingen

Van de H2-antagonisten wordt cimetidine niet meer gebruikt vanwege bijwerkingen. Er is weinig gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek gedaan naar de effectiviteit van H2-antagonisten, waaronder ranitidine, bij kinderen. Daarentegen zijn er diverse (heterogene) studies beschikbaar die aantonen dat PPIs bij kinderen <1 jaar niet effectief zijn en meer bijwerkingen hebben dan H2-antagonisten. Kanttekening bij deze studies kan zijn dat met name kinderen met volumereflux werden geïncludeerd, omdat volumereflux vaker voorkomt dan zure reflux. Bij volumereflux vloeit maaginhoud in de mond terug zonder dat deze zuur hoeft te zijn. Dit kan tot andere en ongunstigere resultaten hebben geleid, omdat zuurremmende medicatie mogelijk alleen effectief is bij zure reflux.

Indien gekozen wordt voor een vergelijkbare toedieningsvorm, ontlopen de kosten tussen Ranitidine en protonpompremmers elkaar niet veel. Nadeel van de Zantac® (Ranitidine) drank is dat de drank alcohol bevat (8%). Er is echter ook een commercieel verkrijgbare ranitidine drank die geen alcohol bevat.

Op basis van bovenstaande overwegingen kan de werkgroep niet het ene geneesmiddel (H2-antagonisten) boven het andere geneesmiddel (PPIs) verkiezen.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert bij kinderen ≤18 maanden met symptomen van GORZ* en als bij uitzondering (in geval van minimaal 1 alarmsymptoom) zuurremming nodig wordt geacht, ranitidine of PPIs als medicamenteuze onderhoudsbehandeling gedurende 3 maanden. Na 2-4 weken wordt tussentijds geëvalueerd en evt. de dosering verhoogd. Ook kan bij onvoldoende effect van het ene geneesmiddel over worden gegaan naar het andere geneesmiddel.

Zie tabel 7 voor de dosering of ga naar www.kinderformularium.nl voor uitgebreidere geneesmiddelinformatie. In de tabel staan ook praktische overwegingen om voor een bepaald medicament te kiezen.

Als de klachten niet of onvoldoende verdwenen zijn na 3 maanden medicamenteuze onderhoudsbehandeling, wordt verwezen naar een kinderarts MDL

* *Refluxziekte* treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging bij jongere kinderen. Bij zowel jongere als

oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloedsliertjes, zuurbranden of pijn op de borst tekenen van GORZ.

3c: Protonpompremmers

Vandenplas et al. (4) raadt af om protonpompremmers (PPIs) te geven aan kinderen <1 jaar, omdat er geen goed bewijs is (4).

Voor herstel van erosieve oesofagitis en verlichting van refluxklachten zijn PPIs beter dan H2-antagonisten. Uit diverse studies, geen RCTs, die Vandenplas aanhaalt blijkt dat PPIs ernstigere vormen van oesofagitis bij kinderen kunnen genezen (gradering 3-4), soms zelfs als H2-antagonisten niet afdoende bleken te werken. Het is niet aan te bevelen om gedurende langere tijd zuuronderdrukkende medicatie te geven, zonder dat er een diagnose is gesteld (4).

In de review van Kumar (9) wordt beschreven dat er erg weinig bewijs is dat PPIs bij kinderen tot 1 jaar een vermindering van refluxklachten geven.

Uit een recente systematische review van Van der Pol et al. (11) naar de effectiviteit en veiligheid van PPIs bij kinderen (0-17 jaar) blijkt dat PPIs niet effectief zijn bij het verminderen van symptomen bij zuigelingen. Dit resultaat is gebaseerd op 5 placebogecontroleerde studies.

Voor kinderen (>1 jaar) en adolescenten ontbreken placebogecontroleerde studies. Gerandomiseerde studies in deze laatste leeftijdscategorie tonen aan dat alle PPIs even effectief zijn in het verminderen van symptomen zoals zuurbranden, spugen, regurgitatie en prikkelbaarheid (vergeleken met alginaten, ranitidine en met verschillende doseringen PPIs). Studies naar de veiligheid op korte –en lange termijn ontbreken. Bijwerkingen lijken mild of matig van aard; hoofdpijn wordt het meeste gerapporteerd. In deze review werden 12 studies geïnccludeerd. Door de heterogeniteit tussen de studies was het niet mogelijk om de resultaten te poolen. Verder waren de steekproeven van de afzonderlijke studies klein en werden er uiteenlopende diagnostische tests gebruikt.

Er zijn sinds Vandenplas et al. (4) en de systematische review van Van der Pol (10), 4 gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin onderzoek is gedaan naar pantoprazol bij kinderen (Ward (12,13); Baker (14) en Kierkus (15)). Twee hiervan zijn open-label studies (dus niet geblindeerd). Daarnaast is er bij twee van de vier studies sprake van mogelijke belangenverstremming en gaat het soms om kleine aantallen (20 per studiearm) of een korte follow-up (5 dagen). Drie studies gaan alleen in op farmacokinetiek of –dynamiek en bijwerkingen. Slechts één (niet placebogecontroleerde) van deze studies (13), laat klinisch relevante resultaten zien, namelijk de verandering in de gemiddelde score op een aantal symptomen zoals spugen, regurgitatie, buikpijn en voedselweigering. Deze studie is verricht bij 60 kinderen van 1-5 jaar met de klinische diagnose refluxziekte, met een positieve score op een symptomenvragenlijst of histologische of erosieve oesofagitis vastgesteld door endoscopie en biopsie. De studie heeft een follow-up van 8 weken en toont aan dat voor verbetering van klachten lage doseringen pantoprazol (0,3 mg/kg bij histologische oesofagitis) al adequaat zijn voor de meeste patiënten. In deze studie kan sprake zijn van belangenverstremming.

In een gerandomiseerde studie van Springer et al. met lansoprazol (16) bij kinderen <1 jaar waren twee studiemerms per leeftijdscategorie: lansoprazol 0,5 en 1,0 mg/kg/dag bij 24 neonaten en lansoprazol 1,0 of 2,0 mg/kg/dag bij 24 zuigelingen. De studie werd verricht om de veiligheid en farmacodynamiek van lansoprazol te evalueren en toonde aan dat na 5 dagen behandelen lansoprazol goed getolereerd werd en ervoor zorgde dat de intra-gastrische pH na 5 dagen een groter deel van de tijd boven 3, 4, 5 en 6 was gedurende 24 uur na behandeling vergeleken met baseline. Een vermindering in refluxklachten werd ook geobserveerd: minder patiënten die regurgiteerden en spuugden, zowel bij pasgeborenen (71% op dag 5 versus 92% op dag 1) als bij zuigelingen. Bij deze studie werd geen blinding toegepast. Bovendien ging het om kleine aantallen patiënten.

Conclusies

Niveau*	
A*	Vandenplas geeft aan dat PPIs te prefereren zijn boven H2-antagonisten voor het verminderen van klachten en genezen van oesofagitis.
1**	Diverse studies wijzen uit dat PPIs bij kinderen <1 jaar niet effectief zijn wat betreft het verminderen van symptomen bij zuigelingen.
1	Voor kinderen ≥1 jaar ontbreken placebogecontroleerde studies. Uit de systematische review van Van der Pol (2011), blijkt dat alle soorten PPIs even effectief zijn in het verminderen van klachten. De veiligheid op lange termijn is onvoldoende onderzocht.
2***	Het gerandomiseerd onderzoek dat wij vonden en niet door Van der Pol is geïnccludeerd, is van beperkte kwaliteit. Slechts één onderzoek is primair gericht op weergeven van klinisch relevante gegevens, maar in deze studie kan sprake zijn van belangenverstremgeling.

*Zie tabel 1

**Zie tabel 2

*** Dit betreft gerandomiseerde studies. Omdat ze van beperkte kwaliteit waren is niveau 2 toegekend.

Overige overwegingen

Rekening moet worden gehouden met het feit dat in de beschreven studies met name kinderen met volumereflux werden geïnccludeerd. Volumereflux komt vaker voor dan zure reflux. Bij volumereflux vloeit maaginhoud in de mond terug zonder dat deze zuur hoeft te zijn. Dit kan tot andere en ongunstigere resultaten hebben geleid, omdat zuurremmende medicatie mogelijk alleen effectief is bij zure reflux.

Het is niet eenvoudig om goede studies uit te voeren bij zuigelingen en grotere kinderen met GORZ. Het is moeilijk om de juiste patiëntengroep te selecteren en ouders zijn vaak niet bereid hun kind aan een studie deel te laten nemen wanneer er een gastroscopie verricht moet worden.

Van alle medicatie is er het meeste bewijs voor de effectiviteit van PPIs bij kinderen ≥1 jaar, maar ook hier ontbreken er placebogecontroleerde studies. Het is bekend dat PPIs bij volwassenen met oesofagitis effectiever zijn dan H2-antagonisten. Bovendien worden ze sinds lange tijd gebruikt en lijken ze veilig te zijn. Bij zuigelingen komt oesofagitis weinig

voor, maar bij kinderen >18 maanden is dat een belangrijke reden om PPIs te prefereren boven H2-antagonisten.

Er zijn geen studies waarbij de effectiviteit en veiligheid onderzocht is van een combinatie van medicijnen (bv PPIs in combinatie met H2-antagonisten).

In verband met het ontbreken van geschikte toedieningsvormen, is de medicamenteuze behandeling met PPIs van met name pasgeborenen, maar ook bij doseringen <10mg een probleem. Bij een dosering van 5mg kan eventueel gedacht worden aan omeprazol tabletten met gereguleerde afgifte (MUPS). Deze tabletten kunnen worden gehalveerd en vervolgens gedispergeerd in niet-koolzuurhoudend water, vruchtensap of appelmoes. Overige doseringen <10mg kunnen onvoldoende nauwkeurig worden gedoseerd met de huidige beschikbare toedieningsvormen en worden daarom niet aanbevolen (Zie tevens Tabel 7 en Figuur 3.).

Bij staken van PPI-gebruik wordt een reboundfenomeen waargenomen, met toename van de zuurproductie en van zuurgerelateerde klachten. Dit kan meerdere weken aanhouden. Er is onvoldoende onderzoek gedaan om een uitspraak te kunnen doen of en hoe PPIs dienen te worden afgebouwd om reboundsymptomen te voorkomen.

Aanbevelingen

De werkgroep adviseert bij kinderen ≤18 maanden met symptomen van GORZ* en als bij uitzondering (in geval van minimaal 1 alarmsymptoom) zuurremming nodig wordt geacht, ranitidine of PPIs als medicamenteuze onderhoudsbehandeling gedurende 3 maanden. Na 2-4 weken wordt tussentijds geëvalueerd en evt. de dosering verhoogd. Ook kan bij onvoldoende effect van het ene geneesmiddel over worden gegaan naar het andere geneesmiddel.

Bij kinderen >18 maanden zijn PPIs gedurende 3 maanden eerste keus. Na 2-4 weken wordt tussentijds geëvalueerd en evt. de dosering verhoogd. Zie tabel 7 voor de dosering of ga naar www.kinderformularium.nl.

Als de klachten niet of onvoldoende verdwenen zijn na 3 maanden medicamenteuze onderhoudsbehandeling, wordt verwezen naar een kinderarts MDL

3d: Prokinetica

Vandenplas et al. (4) beschrijft dat de mogelijke voordelen van prokinetica niet opwegen tegen de potentiële bijwerkingen. Er is echter onvoldoende bewijs om metoclopramide, erythromycine, bethanechol (niet in Nederland geregistreerd), domperidon en baclofen voor te schrijven bij refluxziekte.

De review van Kumar (9) beschrijft dat het onbekend is of metoclopramide tot vermindering van refluxklachten bij kinderen van 0-18 jaar leidt, maar dat deze medicatie wel is geassocieerd met bijwerkingen zoals prikkelbaarheid en dystonie. De evidence voor de toepassing bij refluxklachten hiervoor is beperkt. Verder geeft Clinical Evidence aan dat over het effect van domperidon niets bekend is.

Na Vandenplas et al. (4) heeft Cresi et al. (17) een gerandomiseerde gecontroleerde studie verricht naar korte termijn effecten (1 dag) van domperidon onder 13 pasgeborenen met verdenking op refluxziekte (voedingsproblemen, overwegen, prikkelbaarheid, ALTE en groeiachterstand) die niet reageerden op, niet nader omschreven, conservatieve therapie. Daarnaast waren er 13 controlepatiënten die geen behandeling kregen. De pasgeborenen kregen 0,3 mg per kg domperidon na 8 en na 16 uur. Hieruit bleek dat reflux episodes per uur significant toenamen ($4,06 \pm 1,16$ versus $2,8 \pm 1,42$; $P=0,001$) en korter waren ($16,68 \pm 4,49$ versus $20,18 \pm 7,83$; $P=0,043$). Domperidon lijkt dus niet effectief bij deze leeftijdsgroep en vanwege mogelijke bijwerkingen is voorzichtigheid geboden. Een nadeel van dit onderzoek is dat het effect op klinisch relevante uitkomsten niet onderzocht is.

Cisapride wordt sinds lange tijd beperkt gebruikt vanwege mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen. Een recente Cochrane review (18) laat zien dat er geen bewijs is dat dit middel refluxklachten vermindert. Cisapride is slechts in een paar landen in de wereld nog verkrijgbaar, echter niet in Nederland.

Conclusies

Niveau*	
2	Er is onvoldoende bewijs dat metoclopramide en domperidon effectief zijn bij refluxklachten. Bovendien kunnen deze middelen gepaard gaan met ernstige bijwerkingen.
3	Er is onvoldoende bewijs dat erythromycine en baclofen effectief zijn bij refluxziekte (Vandenplas).
1	Cisapride vermindert refluxklachten niet en wordt niet meer gebruikt vanwege mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen.

*Zie tabel 1

Overige overwegingen

Domperidon wordt in de praktijk veelvuldig gebruikt, maar er is geen bewijs dat dit werkt.

De noodzaak tot gebruik van metoclopramide bij kinderen dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen het risico op extrapyramidale bijwerkingen, alsmede de beschikbaarheid van alternatieve middelen. Voor dosisadvies wordt verwezen naar de monografie van metoclopramide, te raadplegen op www.kinderformularium.nl

Aanbeveling

Metoclopramide, domperidon, erythromycine en baclofen zijn geen eerste keus en worden door de werkgroep hoogstens in incidentele gevallen aanbevolen.

3e: Antacida

Langdurige behandeling met antacida die aluminium bevatten, kan leiden tot een zodanige hoge aluminiumconcentraties in het plasma bij zuigelingen dat er ongunstige effecten kunnen optreden zoals osteopenie en neurotoxiciteit (4).

Sinds Vandenplas et al. (4) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Conclusie

Niveau*	
A	Omdat er veiligere en effectievere alternatieven zijn (H2-antagonisten en PPIs), wordt chronische toediening van antacida niet aangeraden. Vandenplas haalt hierbij diverse studies aan die ingaan op mogelijke bijwerkingen door langdurige inname van aluminium en calciumcarbonaat.

*Zie tabel 2

Overige overwegingen

Alginazuur zou effectief zijn tegen refluxoesofagitis, maar mede op basis van ervaringen wordt door de werkgroep geconcludeerd dat er betere alternatieven zijn.

Aanbeveling

Antacida zijn geen eerste keus en worden door de werkgroep hoogstens in incidentele gevallen aanbevolen.

PICO 4:

Bij welke kinderen ≤ 18 maanden en >18 maanden tot 18 jaar met refluxziekte is chirurgie geïndiceerd boven medicamenteuze behandeling?

Er zijn geen klinisch relevante resultaten beschikbaar over de effecten van chirurgie vergeleken met medicamenteuze behandeling (9). Als er sprake is van therapieresistente refluxziekte of bij levensbedreigende complicaties, zoals ALTEs door refluxaat in de longen, kan anti-refluxchirurgie een optie zijn. Het is echter van belang eerst andere oorzaken uit te sluiten en de familie goed voor te lichten over de mogelijke complicaties, inclusief terugkeer van symptomen (4).

Sinds Vandenplas et al. (4) zijn er geen SRs en/of originele artikelen over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria.

Conclusie

Niveau*	
C	Vandenplas et al. (4) geeft aan dat chirurgie alleen te overwegen is als medicamenteuze behandeling faalt. Daarnaast kan langdurig gebruik van medicatie een reden zijn. De reden hiervoor is dat therapietrouw en patiëntenvoorkeuren een negatieve invloed kunnen hebben op blijvend gebruik van de medicijnen. Daarnaast is chirurgie een mogelijkheid bij levensbedreigende complicaties.

*Zie tabel 2

Overige overwegingen

Bij kinderen zijn de complicaties na chirurgie niet goed onderzocht. Het is daarom beter om afwachtend te zijn met chirurgie als de medicatie effectief is en patiënten alleen te laten verwijzen naar een kinderchirurg door een kinderarts MDL, zie ook PICO 5.

Er moet daarnaast nogmaals benadrukt worden dat kinderen onder de 18 maanden in principe geen antirefluxoperatie moeten krijgen, tenzij er levensbedreigende complicaties optreden zoals apneus en ALTEs door refluxaat in de longen, recidiverende stenosering bij status na oesofagusatresie of zuigelingen die niet groeien/afbuigen in de groeicurve met een hernia diafragmatica of ernstige luchtwegproblemen die gerelateerd zijn aan refluxziekte na uitsluiting van andere pathologie.

Om in aanmerking te komen voor chirurgie, zal sprake moeten zijn van bewezen therapieresistente refluxziekte. Daarnaast dient altijd een gastroscopie verricht te worden om andere oorzaken uit te sluiten (zie ook PICO 1b) (18).

Naast anatomische afwijkingen (zie PICO 1f) dienen voor chirurgie ook andere refluxziekte gelijkende diagnoses zoals gastroparese en ruminatie (op basis van klachten en/of aanvullend onderzoek) uitgesloten te zijn. Zo dient een maagledigingsonderzoek bijvoorbeeld verricht te worden om een gastroparese uit te sluiten.

* *Refluxziekte* treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging bij jongere kinderen. Bij zowel jongere als oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloedsliertjes, zuurbranden of pijn op de borst tekenen van GORZ.

Aanbeveling

De werkgroep is van mening dat chirurgie alleen overwogen moet worden als medicamenteuze behandeling faalt, bij bewezen therapieresistente refluxziekte en levensbedreigende complicaties zoals apneus en ALTEs door refluxaat in de longen, recidiverende stenosering bij status na oesofagusatresie of zuigelingen die niet groeien/afbuigen in de groeicurve met een hernia diafragmatica of ernstige luchtwegproblemen die gerelateerd zijn aan refluxziekte na uitsluiting van andere pathologie. Kinderarts MDL en kinderchirurg moeten in onderlinge overeenstemming de eventuele indicatie voor chirurgie stellen.

Voor chirurgie bij kinderen met een verstandelijke beperking, zie hoofdstuk 3.

PICO 5:

Wanneer dient de eerste lijn naar de tweede lijn te verwijzen en wanneer dient de tweede lijn naar de derde lijn te verwijzen bij kinderen van 0-18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte? Is dit leeftijdsafhankelijk?

Conclusies Vandenplas et al. (4)

Niveau*	
A	Het verdikken van voeding kan overwogen worden naast voorlichting van de ouders, geruststelling en een alerte, pro-actieve aanpak. Over het al-

	gemeen zijn geen andere interventies nodig. Als symptomen verergeren of niet verdwijnen na 12-18 maanden of als er zich alarmsymptomen ontwikkelen, wordt verwijzing naar een kinderarts MDL aanbevolen
D	Bij zuigelingen die regurgiteren/spugen en die te weinig in gewicht aankomen ondanks voldoende energieinname, wordt een ionogram van de urine (Natrium, Kalium, osmolariteit voor renale tubulaire acidose), volledig bloedbeeld, electrolyten, ureum/kreatinine en screening op coeliakie aanbevolen. Daarnaast kunnen röntgenfoto's van het maag-darmkanaal worden overwogen. Voedingsmaatregelen omvatten een 2 weken durende proefperiode met sterk gehydrolyseerde zuigelingenvoeding, verdikte of energierijke zuigelingenvoeding. Als voedingsmaatregelen niet voldoen en/of de onderzoeken geen afwijkingen laten zien, wordt verwijzing naar een kinderarts MDL aanbevolen.
D	Nadat klachten verdwenen zijn dienen gedurende 3 maanden nog PPIs gegeven te worden. Als zuurbranden blijft bestaan of terugkeert na behandeling, wordt aanbevolen dat de patiënt verwezen wordt naar een kinderarts MDL.

*Zie tabel 2

Overige overwegingen

Als de eerste lijn zich niet bekwaam voelt, wordt al bij aanvang van de medicamenteuze proefbehandeling verwezen naar een algemeen kinderarts. Dit hoeft niet perse een kinderarts MDL te zijn. Zie verder ons stappenplan bij PICO 2 en 3.

Aanbevelingen

Wanneer de medicamenteuze proefbehandeling na 4 weken niet effectief blijkt, wordt verwezen naar een algemeen kinderarts. Als de eerste lijn zich niet bekwaam voelt, wordt al bij aanvang van de medicamenteuze proefbehandeling verwezen naar een algemeen kinderarts.

Als na 3 maanden blijkt dat de medicamenteuze onderhoudsbehandeling niet effectief is, verwijst de algemeen kinderarts naar de kinderarts MDL.

Bij kinderen ≤ 18 maanden met gewichtsverlies of vermoeden op andere pathologie wordt al bij stap 2 (als uitleg en verdikken van de voeding gedurende 2 weken niet effectief blijkt te zijn) verwezen naar een algemeen kinderarts.

De werkgroep is van mening dat voor de indicatiestelling van een gastroscopie of overweging chirurgie verwijzing naar een kinderarts MDL noodzakelijk is. Gastroscopie bij kinderen dient te worden uitgevoerd door een endoscopist met specifieke ervaring ten aanzien van kinderen die zowel technisch, diagnostisch en therapeutisch competent is, in een klinische setting die geschikt is voor kinderen (voorbereiding, kinderaanesthesist, kinderverpleegkundigen enz.)

3. SPECIFIEKE PATIËNTENPOPULATIES

De aanbevelingen in deze richtlijn gelden ook voor de onderstaande groepen met inachtneming van de bijzondere kenmerken en problematiek bij deze specifieke groepen patiënten.

3.1. Kinderen met een verstandelijke beperking

Bij kinderen met een verstandelijke beperking komt GORZ vaker voor en heeft een ernstiger verloop (4). Uit de enige prevalentiestudie (Nederland) bij 435 verstandelijk beperkten van 4 tot 20 jaar met een IQ<50, werd bij 48% een afwijkende pH meting gevonden. In deze studie werden 48 kinderen van 4 tot 20 jaar geïnccludeerd, waarvan 21 kinderen jonger dan 10 jaar. Bij mensen met een IQ< 35 was de prevalentie zelfs bijna 70% (20). Daarentegen zijn er verschillende prevalentiestudies over kinderen met ernstige neurologische problemen en GORZ. Veel van deze kinderen zullen verstandelijk beperkt zijn. Zo bleek uit onderzoek met 58 kinderen van 6-12 jaar met cerebraal palsy, dat 45 kinderen symptomen van GORZ hadden, waarvan 91% bevestigd zou zijn door middel van een afwijkende pH of endoscopie. Van deze kinderen had 90% een IQ<35 en 10% een IQ van 35-70 (21).

Naast de symptomen zoals vermeld in tabel 1b, kunnen er bij verstandelijk gehandicapte kinderen van >18 maanden tot 18 jaar specifieke symptomen zijn, zoals slaapproblemen door nachtelijke reflux en gedragsproblemen. Deze gedragsproblemen kunnen worden beschouwd als het equivalent van prikkelbaarheid bij zuigelingen, maar kunnen ernstige vormen aannemen zoals automutilatie (persoonlijke communicatie, M.C. Niezen).

Beschrijvend onderzoek suggereert dat het plaatsen van een voedingssonde bij kinderen met neurologische beperkingen, door open of laparoscopische chirurgie, het risico op refluxziekte verhoogt. Recente studies die open en laparoscopische gastrostomie vergelijken, suggereren dat postoperatieve GORZ minder vaak voorkomt na laparoscopische en percutane endoscopische procedures dan open chirurgische technieken (4).

In Nederland dateert de meest recente versie van de richtlijn voor GORZ bij mensen (inclusief kinderen) met een verstandelijke beperking uit 1999 (22). Deze richtlijn wordt dit jaar gereviseerd.

Sinds de richtlijn van Vandenplas uit 2009 (4), zijn er geen SRs en/of originele artikelen over de diagnostiek en behandeling van GOR en GORZ bij kinderen met een verstandelijke beperking verschenen, die voldeden aan onze inclusiecriteria. Vandenplas geeft geen aparte, gegradeerde aanbevelingen voor kinderen met een verstandelijke beperking. Wel is er een paragraaf gewijd aan de kans op GORZ en de diagnostiek en behandeling bij van kinderen met neurologische beperkingen. Hieronder wordt een samenvatting gegeven met commentaar van werkgroepleden van de huidige richtlijn.

Diagnostiek

Het stellen van de diagnose GORZ wordt bemoeilijkt door slechte communicatie met de patiënt. Naast gebrek aan eetlust, voedselweigeren, regurgiteren en overgeven, komen atypische klachten zoals rusteloosheid en zelfverwondend gedrag veel voor (4). Aandacht voor het uitsluiten van andere aandoeningen is dus belangrijk. Daarom kan radiologisch onder-

zoek van het maagdarmkanaal met contrast, gastroscopie inclusief biopsie, metabole screening en screening op toxiciteit van gebruikte medicatie en pH/impedantieonderzoek nodig zijn (4). Dit geldt met name voor jongere kinderen.

Gezien de hoge prevalentie van GORZ bij verstandelijk beperkten, zou bij oudere kinderen en adolescenten als eerste endoscopie en/of pH meting overwogen kunnen worden indien er behandelconsequenties aan verbonden zijn. Echter, mede door de hoge prevalentiecijfers start men in de praktijk vaak direct een proefbehandeling met een PPI. Dit kan alleen als er duidelijke symptomen zijn en de symptomen gescoord kunnen worden voor en na de proefperiode van 4-8 weken (persoonlijke communicatie, M.C. Niezen).

Behandeling

Bij de behandeling is het van belang dat leefstijladviezen op maat worden gegeven. Dit kunnen wijzigingen in het volume, de consistentie en frequentie van de voeding zijn, maar ook veranderingen in de houding en controle van de spasticiteit (4).

Het is gebleken dat langdurig gebruik van PPIs vaak nodig is om de symptomen onder controle te houden. Baclofen kan mogelijk spugen verminderen, maar aandacht voor de dosis en bijwerkingen is van belang (4).

Vanwege de hoge morbiditeit en mogelijk lagere effectiviteit van chirurgie bij deze groep patiënten, hebben patiënten die goed reageren op medicatie geen baat bij chirurgie. Patiënten met respiratoire complicaties ten gevolge van GORZ lijken het meeste voordeel te hebben, maar een oorzaak-gevolg relatie is moeilijk vast te stellen, waardoor patiëntselectie lastig is (4).

3.2. Premature kinderen

Hoewel de diagnose GORZ bij veel premature kinderen wordt gesteld vanwege niet-specifieke symptomen zoals voedselintolerantie, apneus, voedselweigering en pijngedrag, zijn er geen gecontroleerde gegevens die GOR als oorzaak aanwijzen (4). Hoewel GOR mogelijk vaker optreedt bij zuigelingen met bronchopulmonale dysplasie, is er geen bewijs dat antireflux medicatie invloed heeft op het klinisch beloop of de uitkomst van deze aandoening.

3.3. Autistische kinderen

Er is geen aparte literatuur gevonden over autistische kinderen met GOR of GORZ.

4. INDICATOREN

GASTROSCOPIE	
Relatie tot kwaliteit	Terugdringen van onnodig uitvoeren van gastroscopie bij kinderen van 0-18 jaar, zodat het kind minder belast wordt en de kosten van de zorg omlaag gaan.
Definitie	Het percentage kinderen van 0-18 jaar dat een gastroscopie krijgt om de diagnose refluxziekte te stellen.
Teller	Kinderen van 0-18 jaar die een gastroscopie krijgen om refluxziekte te diagnosticeren.
Noemer	Totaal aantal kinderen van 0-18 jaar met refluxziekte.
In/ exclusiecriteria	Code gastroscopie en indicatie
Type indicator	Procesindicator
Kwaliteitsdomein	Effectiviteit, patiëntgerichtheid

Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg

Omdat een kind bij een gastroscopie onder narcose moet en het onderzoek daardoor invasief is, moet er een goede indicatie zijn voor deze test. Hoewel er nog geen gouden standaard is voor refluxziekte, is het uitvoeren van een gastroscopie voor het stellen van de diagnose niet nodig, omdat er betere, minder kostbare, alternatieven zijn. Een gastroscopie wordt alleen aanbevolen in de derde lijn, bij alarmsymptomen waarbij andere oorzaken uitgesloten moeten worden en/of wanneer er een anti-reflux operatie wordt gepland als medicamenteuze behandeling faalt of bij bewezen therapieresistente refluxziekte.

Mogelijkheden tot verbetering

Door gastroscopie niet in te zetten voor het stellen van de diagnose refluxziekte worden kinderen niet onnodig belast en gaan de kosten van de zorg omlaag.

Validiteit

Vanwege de belasting van het onderzoek en de kosten is het uitvoeren van een gastroscopie voor het stellen van de diagnose refluxziekte niet gewenst en geeft deze indicator een goed beeld van het niveau van de totale zorg voor kinderen met reflux(ziekte).

Betrouwbaarheid

De betrouwbaarheid is afhankelijk van adequate registratie. Het uitvoeren een een gastroscopisch onderzoek en de bijbehorende indicatie worden goed vastgelegd. De werkgroep verwacht dat deze indicator op betrouwbare wijze is te meten. Onder gelijkblijvende omstandigheden zal de indicator (min of meer) dezelfde resultaten opleveren.

Discriminerend vermogen

Aangezien er voldoende variatie in de praktijk lijkt te bestaan, verwacht de werkgroep dat de indicator voldoende tussen ziekenhuizen discrimineert.

Minimale bias/ beschrijving relevante case-mix

Problemen ten gevolge van variatie in case-mix zullen zich niet voordoen.

Registreerbaarheid/ haalbaarheid registratie/tijdsinvestering

De gegevens die verzameld worden voor deze indicator worden op ziekenhuisniveau verzameld. De indicator heeft een lage registratielast.

5. VOORSTELLEN VOOR VERDER WETENSCHAPPELIJK ONDERZOEK

5.1 Algemene aanbevelingen

Uitgevoerde studies op het gebied van GORZ bij kinderen zijn klinisch heterogeen. Een belangrijke reden is dat over definities en symptomen bij GORZ geen eenduidigheid bestaat. Daardoor zijn kinderen met een wisselende presentatie van symptomen geïnccludeerd. Hoewel de beschrijving van klachten door jonge kinderen onbetrouwbaar is en symptomen bij GORZ vaak niet-specifiek zijn, is het van belang in toekomstig onderzoek zoveel mogelijk dezelfde inclusiecriteria aan te houden. Ook is het van belang om dezelfde uitkomstmaten aan te houden. Verder zien we dat veel statistische heterogeniteit tussen de studies veroorzaakt wordt door bijvoorbeeld methodologische tekortkomingen. Daar bij kinderen met een verstandelijke beperking GORZ veel vaker voorkomt, is verder onderzoek in deze groep van belang.

5.2 Specifieke aanbevelingen

5.2.1 Diagnostiek

Proefbehandeling

Meer onderzoek moet worden gedaan naar de effectiviteit van zuurremmers en ranitidine als diagnostische test bij zuigelingen en jonge kinderen.

pH-metrie / impedantie

Er is meer onderzoek naar de aanvullende diagnostiek van GORZ nodig. De gouden standaard ontbreekt vooralsnog. Een 24 uren pH-meting is lang beschouwd als de gouden standaard, maar informatie over de sensitiviteit en specificiteit ontbreekt. Verder is het niet duidelijk of de combinatie van 24 uren pH-meting met impedantie een geschikte methode is om de ernst van de ziekte, prognose en therapierespons bij kinderen na te gaan.

5.2.2 Therapie

H2-antagonisten

Meer gerandomiseerde en gecontroleerde studies van goede kwaliteit en voldoende omvang naar het effect van H2-antagonisten bij kinderen met GORZ zijn nodig.

Protonpompremmers

Hoewel er diverse (heterogene) studies beschikbaar zijn die aantonen dat PPIs bij kinderen <1 jaar niet effectief zijn, kan het zijn dat in deze studies veel kinderen met niet-zure reflux werden geïnccludeerd. Mogelijk is zuurremmende medicatie bij deze kinderen niet effectief. Het is van belang om hier rekening mee te houden bij toekomstig onderzoek. Bij oudere kinderen en adolescenten zijn systematische reviews en placebo-gecontroleerde studies nodig waarin de effectiviteit van PPIs wordt onderzocht.

6. PATIËNTENVERSIE VAN DE RICHTLIJN GASTRO-OESOFAGEALE REFLUX(ZIEKTE) BIJ KINDEREN

Voor wie is deze informatie bedoeld?

De informatie in deze patiëntenversie van de NVK-richtlijn 'Gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen' is bedoeld voor ouders/vertegenwoordigers of begeleiders van kinderen van 0 tot 18 jaar die te maken hebben met reflux of refluxziekte. Het doel is om belangrijke informatie te geven over wat gastro-oesofageale reflux en refluxziekte is, hoe dit te herkennen is en wat de behandelmogelijkheden zijn. Bedenk bij het lezen dat de gezondheidssituatie van uw kind anders kan zijn dan in de tekst wordt beschreven.

Hoe is deze patiëntenversie van de richtlijn reflux(ziekte) bij kinderen tot stand gekomen?

Deze patiëntenversie is gebaseerd op de NVK-richtlijn 'Gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen'. In de richtlijn 'Gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen' staat beschreven wat gastro-oesofageale reflux en refluxziekte is en hoe u dit kunt herkennen. Ook is erin vermeld hoe refluxziekte behandeld kan worden. De richtlijn is geen wettelijk voorschrift. Een zorgverlener kan daarom besluiten op basis van overige overwegingen van de richtlijn af te wijken.

Wat is reflux(ziekte) en hoe kunt u dit herkennen?

Reflux is de terugvloed van maaginhoud in de slokdarm met of zonder spugen. Reflux is een normaal verschijnsel dat verschillende keren per dag optreedt bij gezonde zuigelingen, kinderen en volwassenen. Meestal veroorzaakt dit geen of weinig klachten.

Refluxziekte treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot een combinatie van klachten zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging bij zuigelingen. Bij zowel jongere als oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloed, zure oprispingen of pijn op de borst tekenen van refluxziekte. Pas vanaf een leeftijd van 8 jaar zijn kinderen in staat om iets te zeggen over klachten zoals zure oprispingen. Tussen 6 en 8 jaar hangt het af van het kind. Eventueel kunt u aangegeven dat uw kind zuur ruikt of een slecht ruikende adem heeft.

Hoe wordt door uw arts vastgesteld dat uw kind reflux of refluxziekte heeft?

Om vast te stellen of bij uw kind sprake is van gastro-oesofageale reflux of refluxziekte zal de (huis)arts willen weten welke klachten uw kind heeft en zal de arts uw kind lichamelijk onderzoeken.

Welke mogelijke behandelingen zijn er bij reflux(ziekte)?

Uw arts kan houdingsadviezen geven. Zo wordt bij zuigelingen (kinderen ≤ 18 maanden) met klachten van reflux rugligging tijdens het slapen geadviseerd. Verder is, afhankelijk van de ernst van de klachten, linker zijligging en verhoging van het hoofdeinde van het bed een behandeladvies bij oudere kinderen. Het is aan te bevelen dat uw kind na ongeveer 3 maanden wordt gezien door de arts om te kijken hoe het gaat.

Als uw kind jonger is dan 18 maanden, alleen spuugt en goed groeit of alleen ontroostbaar huilt, hoeft het niet behandeld te worden. Als uw kind jonger is dan 18 maanden en klachten heeft die wijzen op refluxziekte, kan uw arts toelichting geven en is er een stappenplan voor de behandeling:

1. De voeding wordt verdikt gedurende 2 weken
2. Indien dit niet voldoende effectief en de klachten voldoende ernstig zijn, wordt de verdikte voeding gestopt en medicijnen gegeven gedurende 2 tot 4 weken.
3. Als de klachten terugkomen, wordt de medicatie gecontinueerd gedurende 3 maanden. Het is van belang dat uw kind elke 2 tot 4 weken door de arts wordt gezien. Eventueel kan tussentijds de dosering worden verhoogd.
4. Als na deze 3 maanden de klachten niet verdwenen zijn, wordt uw kind naar een gespecialiseerd kinderarts verwezen.

Als uw kind ouder is dan 18 maanden en jonger dan 9 jaar en klachten heeft die wijzen op refluxziekte, of als uw kind ouder is dan 8 jaar en zure oprispingen en/of pijn op de borst heeft, is het stappenplan als volgt:

1. Houdingsadviezen en medicijnen gedurende 2 tot 4 weken.
2. Als de klachten terugkomen, wordt de medicatie gecontinueerd gedurende 3 maanden. Het is van belang dat uw kind elke 2 tot 4 weken door de arts wordt gezien. Eventueel kan tussentijds de dosering worden verhoogd.
3. Als na deze 3 maanden de klachten niet verdwenen zijn, wordt uw kind naar een gespecialiseerd kinderarts verwezen.

Refluxziekte bij kinderen met een verstandelijke beperking

Bij kinderen met een verstandelijke beperking komt refluxziekte vaker voor dan bij kinderen zonder verstandelijke beperking. Doordat kinderen met een verstandelijke beperking soms moeilijker kunnen aangeven waar ze last van hebben en de klachten vaak lastiger te interpreteren zijn voor de omgeving, is het objectief vaststellen van de klachten bij deze kinderen vaak moeilijker. Hetgeen in deze patiëntenversie van de richtlijn is beschreven geldt in grote lijnen ook voor kinderen met een verstandelijke beperking.

Vragen

Mocht u na het lezen van deze informatie nog vragen hebben neemt u dan contact op met uw behandelend arts.

REFERENTIES

1. Van Wijk MP, Benninga M. Gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij zuigelingen. *Praktische pediatrie* 2008; 3: 171-78.
2. Offringa M, Assendelft W, Scholten R. *Inleiding in evidence-based medicine*. Bohn Stafleu van Loghum 2004.
3. Kneepkens C.M.F., Taminiau J.A.J.M., Polman H.A., namens Sectie Kindergastro-enterologie en Voeding van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde. *Werkboek Kindergastro-enterologie*. Tweede druk 2002.
4. Vandенplас Y, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498.
5. Scheffer R.C.H., Bredenoord A.J., Smout A.J.P.M. Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. *Richtlijn gastro-oesofageale refluxziekte* 2010.
6. Francavilla R. et al. Comparison of esophageal pH and multichannel intraluminal impedance testing in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 154-60.
7. Loots C.M. Addition of pH-Impedance Monitoring to Standard pH Monitoring Increases the Yield of Symptom Association Analysis in Infants and Children with Gastroesophageal Reflux. *J Pediatr* 2009; 154: 248-52.
8. Pilic D. et al.. Detection of Gastroesophageal Reflux in Children Using Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Measurement: Data from the German Pediatric Impedance Group, *J Pediatr* 2011; 158: 650-4.
9. Kumar Y, Sarvananthan R. GORD in children. *BMJ Clinical Evidence* 2008; 10: 310.
10. Horvath A et al. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008; 122(6): e1268-77.
11. Van der Pol R et al. Efficacy of PPIs in children from 0-18 years with GERD: a systematic review. *Pediatrics* 2011; 127: 925-35.
12. Ward RM. A Multicenter, Randomized, Open-Label, Pharmacokinetics and Safety Study of Pantoprazole Tablets in Children and Adolescents Aged 6 Through 16 Years With Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Pharmacol* 2011; 51: 876-87.
13. Ward RM. Single-dose, multiple-dose, and population pharmacokinetics of pantoprazole in neonates and preterm infants with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD). *Eur J Clin Pharmacol*, 2010; 66: 555-61.
14. Baker R. Clinical results from a randomized, double-blind, dose-ranging study of pantoprazole in children aged 1 through 5 years with symptomatic histologic or erosive esophagitis. *Clin Pediatr (Phila)*, 2010; 49: 852-65.
15. Kierkus J. Pharmacodynamics and safety of pantoprazole in neonates, preterm infants, and infants aged 1 through 11 months with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 425-34.
16. Springer M. Safety and pharmacodynamics of lansoprazole in patients with gastroesophageal reflux disease aged <1 year. *Pediatric Drugs* 2008; 10: 255-63.

17. Cresi F. Short-term effect of domperidone on gastroesophageal reflux in newborns assessed by combined intraluminal impedance and pH monitoring. *Journal of Perinatology* 2008; 28: 766-70.
18. Maclennan S et al. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 14:CD002300.
19. Jeurnink et al. Barrett's esophagus in children: does it need more attention? *Dig Liver Dis* 2011; 43: 682-7.
20. Böhmer CJM et al. The prevalence of gastroesophageal reflux disease in institutionalized intellectually disabled individuals. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 804-10.
21. Del Giudice E et al. Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. *Brain&Develop* 1999; 21: 307-11.
22. Gimbel H, Tuyman H. Consensus. Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte bij verstandelijk gehandicapten 1999.

Tabel 1a: Indeling van onderzoeksresultaten naar mate van bewijskracht

	Interventie	Diagnostisch accuratesse onderzoek	Schade of bijwerkingen, etiologie, prognose*
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen		

* Deze classificatie is alleen van toepassing in situaties waarin om ethische of andere redenen gecontroleerde trials niet mogelijk zijn. Zijn die wel mogelijk dan geldt de classificatie voor interventies.

Tabel 1b: Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van het aan de conclusie ten grondslag liggend bewijs

	Conclusie gebaseerd op
1	Onderzoek van niveau A1 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	1 onderzoek van niveau A2 of tenminste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Tabel 2: Oxford Grades of Recommendation zoals gebruikt in Vandenplas

Niveau	
A	Consistent Randomised Controlled Clinical Trial, cohort study, all or none, clinical decision rule validated in different populations.
B	Consistent Retrospective Cohort, Exploratory Cohort, Ecological Study, Outcomes Research, case-control study; or extrapolations from level A studies.
C	Case-series study or extrapolations from level B studies.
D	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or first principles.

Tabel 3a: Symptomen en bevindingen bij gastro-oesofageale refluxziekte bij kinderen ≤18 maanden. Gebaseerd op Vandenplas et al. (4)

<i>Symptomen</i>
Spugen
Gewichtsverlies of geringe gewichtstoename
Geprikkelde zuigeling
<i>Signalen</i>
Oesofagitis
Oesofagusstenose
Recividerende pneumonieën
Anemie
Voedselweigering
Dystonische nek (Sandifer syndroom)
Apneus
Apparent life-threatening events (ALTE)

Tabel 3b: Symptomen en bevindingen bij gastro-oesofageale refluxziekte bij kinderen >18 maanden tot 18 jaar. Gebaseerd op Vandenplas et al. (4)

<i>Symptomen</i>
Spugen
Gewichtsverlies of geringe gewichtstoename
Herkauwen, rumineren
Zuurbranden of pijn op de borst
Bloedbraken
Dysfagie, odynofagie
Piepende ademhaling
Stridor
Hoesten
Heesheid
<i>Signalen</i>
Oesofagitis
Oesofagusstenose
Barrett oesofagus
Laryngitis/faryngitis
Recividerende pneumonieën
Anemie
Tanderosie
Voedselweigering
Dystonische nek (Sandifer syndroom)
<i>Specifieke problemen bij verstandelijk gehandicapten kinderen >18 maanden tot 18 jaar (persoonlijke communicatie. R.C. Niezen)</i>
Slaapproblemen
Gedragsproblemen

Tabel 4: Alarmsymptomen bij kinderen ≤ 18 maanden die spugen. Uit: Vandenplas et al. (4)

Gallig braken
Gastro-intestinale bloedingen: Bloedbraken Hematochezia
Persisterend krachtig spugen
Starten met spugen 6 maanden na geboorte
Failure to thrive
Diarree
Obstipatie
Koorts
Lethargie
Hepatosplenomegalie
Bolle fontanel
Macro/microcefalie
Epileptische insulten
Gevoelige buik
Genetische afwijkingen/metabool syndroom

Tabel 5: Oorzaken van oesofagitis. Uit: Vandenplas et al. (4)

Gastro-oesofageale refluxziekte
Eosinofiele oesofagitis
Infecties <i>Candida albicans</i> <i>Herpes simplex</i> <i>Cytomegalovirus</i>
Ziekte van Crohn
Braken, bulimia
Medicatie
Graft-versus-host ziekte
Ingestie caustische middelen
Postsclerotherapie/banding
Bestraling/chemotherapie
Bindweefselziekte
Bulleuze huidziekten
Lymfoom

Tabel 6: Differentiaaldiagnose van spugen bij kinderen van 0-18 jaar. Uit: Vandenplas et al. (4)

<p><i>Gastro-intestinale obstructie</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Pylorusstenose Malrotatie met intermitterende volvulus Duplicatuur Ziekte van Hirschsprung Duodenumweb Corpus alienum Geincarcereerde hernia
<p><i>Andere gastro-intestinale aandoeningen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Achalasia Gastroparese Gastro-enteritis Peptisch ulcus Eosinofiele oesofagitis/gastro-enteritis Voedselallergie Inflammatoire darmziekten Pancreatitis Appendicitis
<p><i>Neurologisch</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Hydrocephalus Intracraniële bloeding Intracraniële tumor Migraine Chiari malformatie
<p><i>Infectieus</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Sepsis Meningitis Urineweginfectie Pneumonie Otitis media Hepatitis
<p><i>Metabool/endocrien</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Galactosemie Erfelijke fructose intolerantie Defecten in de citroenzuurcyclus Organische acidemieën Congenitale bijnierhyperplasie
<p><i>Nieren</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Obstructieve uropathie Nierinsufficiëntie
<p><i>Toxisch</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Lood Ijzer Vitamine A en D

Medicatie:

- Antibiotica
- Anticholinergica
- Bisfosfonaten
- Betablokkers en agonisten
- Ca-antagonisten
- Cytostatica
- Dopaminerge medicatie
- Immunosuppressiva
- K-preparaten
- Nitraten
- NSAID's
- Opiaten
- Sedativa (benzodiazepines)
- Theofylline
- Tricyclische antiderpessiva
- Ijzerpreparaten
- Vaccins

Bij bovenstaande geneesmiddelgroepen wordt braken als frequent gemelde bijwerking beschreven. Dit overzicht geeft geen volledige weergave van alle geneesmiddelen die braken kunnen veroorzaken. Voor de individuele patiënt kan het raadzaam zijn om per geneesmiddel na te gaan of braken tot een van de bijwerkingen behoort. Raadpleeg hiervoor de bijsluiter van het geneesmiddel of het kinderformularium (www.kinderformularium.nl).

Cardiaal

Congestief hartfalen

Vasculaire ring

Anders

Pediatric falsification disorder (Munchausen syndrome by proxy)

Verwaarlozing/Kindermishandeling

Zelfopgewekt braken

Cyclisch braken

Autonome dysregulatie

Tabel 7: Overzicht geneesmiddelen voor GORZ (gebaseerd op het Kinderformularium). Voor eerste keus middelen zie aanbevelingen deze richtlijn.

Geneesmiddel	Preparaat	Dosering ¹	Bijwerkingen ²	Kosten (€) / dag ³
H2-antagonisten				
Ranitidine <i>Oraal</i>	(Bruis)tablet (als HCl) 75mg, 150mg, 300mg Drank 15 mg/ml (let op: Zantac [®] drank bevat 8% alcohol. Er is ook een commercieel verkrijgbare drank zonder alcohol)	On label Oraal: Neonaten: 5 mg/kg/dag in 2dd 1 mnd-18jr: 6-10 mg/kg/dag in 2dd, max. 300 mg/dag Off label: > 8 mg/kg/dag	Met name bij kinderen: Toename kans op sepsis, gastro-enteritis en pneumonie. Verder bradycardie, hoofdpijn, duizeligheid, bloedbeeldafwijkingen en leverfunctiestoornissen. Zelden (0,01-0,1%): overgevoelighedsreacties.	Bruistablet: 0,38 / dag Tablet: 0,02 / dag Drank: 1,03 / dag
<i>Intraveneus</i>	Inj.vlst. (als HCl) 25 mg/ml 2ml	On label: preventie van stress ulcera Off label: voor GORZ Intraveneus Neonaat: 2,5mg/kg/dag in 2dd 1mnd-18jr: 3-6mg/kg/dag in 2dd, max 200mg/dag	Idem oraal	Inj. vlst.: 3,11 / dag
Protonpompremmers				
Omeprazol <i>Oraal</i>	Caps. maagsapresistent 10 mg, 20 mg, 40 mg Tablet met gereguleerde afgifte "MUPS" (als Mg-zout) 10 mg, 20 mg, 40 mg	On label: Oraal < 1 jaar: 2-3 mg/kg/dag in 2 doses. 1jr-18jr: 1,5-3 mg/kg/dag in 1-2 doses. max 80 mg/dag NB: > 1 jr, 10-20 kg: doseringen hoger dan 10 mg/dag: Off-label > 20 kg: doseringen hoger dan 20 mg/dag: Off-label	Met name bij kinderen: Respiratoire bijwerkingen en koorts (met name <2 jaar). Vaak (1-10%): misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, buikpijn, flatulentie, slaperigheid, slaapstoornissen, duizeligheid, hoofdpijn en paresthesieën. Soms (0,1-1%): verstoring transaminasespiegels, jeuk, huiduitslag, urticaria,	Tablet mgs "MUPS": 0,31 / dag Caps. msr.: 0,02 / dag

			malaise, toegenomen transpiratie.	
<i>Intraveneus</i>	<p>Poeder voor infusieopl. / voor inj. (als Na-zout) 40 mg</p> <p>Nb. Poeder voor infusie (40mg): door te verdunnen met 100ml infuusvloeistof. Derhalve niet altijd geschikt voor (kleine) kinderen of bij vochtbeperking.</p> <p>Poeder voor injectie (40mg): op te lossen in 10ml oplosmiddel en als zodanig te injecteren</p>	<p>Intraveneus 0jr-18jr: 1mg/kg/dag in 1-2 doses. max 40 mg/dag</p>	Idem oraal	Poeder voor infusieopl / voor inj.: 9,36 / dag
<p>Esomeprazol</p> <p><i>Oraal</i></p>	<p>Granulaat voor orale suspensie maagsapresistent (als Mg-zout-3-water) 10 mg</p> <p>Capsule maagsapresistent (als Mg-zout-2-water) 20mg, 40mg</p> <p>Tablet maagsapresistent (als Mg-zout-3-water) 20 mg, 40 mg</p>	<p>On label:</p> <p>Oraal 1jr-11jr: ≥ 10kg 10 mg/dag (= 1 sachet) in 1 dosis.</p> <p>12jr-18jr: 20mg/dag in 1 dosis</p>	<p>Vaak (1-10%) hoofdpijn, maag-darmstoornissen zoals misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, buikpijn en flatulentie.</p> <p>Soms (0,1-1%): perifeer oedeem, slaapstoornissen, paresthesieën, duizeligheid, vertigo, visusstoornissen, dermatitis, jeuk, urticaria, droge mond, stijging van leverenzymwaarden.</p>	<p>Gran voor orale susp: 1,80 / dag</p> <p>Tablet msr: 0,54 / dag</p> <p>Caps : 0,08 / dag</p>
<i>Intraveneus</i>	Poeder voor inj.vlst. (als Na-zout) 40 mg	<p>On label</p> <p>Intraveneus</p> <p>1-11 jaar: < 20kg: 10mg/dag in 1 dosis</p> <p>≥ 20kg: 10mg/dag of 20mg/dag in 1 dosis</p> <p>12-18 jaar: 40mg/dag in 1 dosis</p>	Idem oraal	Poeder voor inj.vlst: 1,78 / dag
<p>Pantoprazol</p> <p><i>Oraal</i></p>	Tablet maagsapresistent (als Na-zout-1.5-water) 20 mg, 40 mg	<p>On label:</p> <p>Oraal 12jr-18jr: 20 mg/dag in 1 dosis.</p>	<p>Vaak (1-10%) pijn in de bovenbuik, diarree, obstipatie, flatulentie, hoofdpijn.</p> <p>Soms (0,1-1%): misselijkheid, duizeligheid,</p>	Tablet msr: 0,02 / dag

			visusstoornissen, allergische reacties zoals jeuk en huiduitslag.	
<i>Intraveneus</i>	Poeder voor inj.vlst. (als Na-zout-1.5-water) 40 mg	Intraveneus: off label 1,2mg/kg/dag ⁴	Idem oraal	Poeder voor inj: 0,99 / dag
Antacida				
Algeldraat	Kauwtablet 500 mg	Off label Indicatie: Hyperfosfatemie (on label) 1mnd-18jr:40-200 mg/kg/dag in 3-4 doses. Max: 10g/dag	Obstipatie. Misselijkheid en braken.	Kauwtablet: 0,19 / dag
Calciumcarbonaat	Kauwtablet "500 mg Ca" 1.25 g, "1000 mg Ca" 2.5 g Bruistablet "500 mg Ca" 1.25 g;"1000 mg Ca" 2.5 g ; "500 mg Ca" 1250 mg	Off label: Indicatie: Hyperfosfatemie (off label) Oraal 1mnd-18jr: 50-100 mg/kg/dag in 3 doses. Max. 12 g/dag. Indicatie: Calciumdeficientie (off label) Oraal 1mnd-18jr: Op geleide plasmaconcentraties: 50-100 mg/kg/dag in 3 doses. Max. 12 g/dag.	Maag-darmirritatie, obstipatie, flatulentie, oprispingen. Soms (0,1-1%): bij hogere doses reflexhyperaciditeit. Hypercalciëmie of alkalose bij langdurig gebruik van hogere doses, vooral bij vitamine D-comedicatie, nierinsufficiëntie of hypothyroïdie.	Kauwtablet: 0,76 / dag Bruistablet: 0,66 / dag
Prokinetica				
Cisapride	Uit de handel			
Domperidon	Tablet (als maleaat) 10 mg Zetpil 10 mg, 30 mg, 60mg Susp. oraal 1 mg/ml 200 ml	Off label: Neonaten:1 mg/kg/dag in 3-4 doses. 1mnd-12jr: 1,2 mg/kg/dag in 3-4 doses. Max.: 10 mg/dosis.	Extrapiramidale bijwerkingen vooral bij jonge kinderen omdat bij hen de bloedschermbarrière nog niet volledig is ontwikkeld. Naast extrapiramidale stoornissen zijn ook urineretentie en gynaecoma-	Tablet: 0,33 / dag Zetpil: 1,87 / dag Susp: 1,34 / dag

		12jr-18jr: 30-40 mg/dag in 3-4 doses.	<p>satie beschreven.</p> <p>Zelden (0,01-0,1%): verhoogde, gastro-intestinale stoornissen.</p>	
<p>Metoclopramide</p> <p><i>Oraal</i></p>	<p>Tablet (hydrochloride als 1-water) 10 mg</p> <p>Drank (hydrochloride als 1-water) 1 mg/ml 200 ml</p> <p>Zetpil 10mg, 20mg</p>	<p>Off-label</p> <p>Indicatie: Ernstige misselijkheid en braken waarvan de oorzaak bekend is en indien behandeling met andere middelen onvoldoende effectief is gebleken (on label):</p> <p>Oraal: 1-18jr: 0,3-0,5 mg/kg/dag in 2-4 doses. Max 40 mg/dag.</p> <p>Rectaal: 1-18jr: 0,5mg/kg/dag in 3 doses. Max dosis: 0,5 mg/kg/dag.</p>	<p>Extrapiramidale verschijnselen vooral bij kinderen en/of bij hoge doseringen. Slaperigheid, moeheid, obstipatie, diarree, acathisie, acute dystonie en dyskinesie, parkinsonachtige verschijnselen, tardieve dyskinesie.</p>	<p>Tablet: 0,09 / dag</p> <p>Drank: 0,48 / dag</p> <p>Zetpil: 0,51 / dag</p>
<i>Intraveneus</i>	Inj.vlst.(hydrochloride als 1-water) 5 mg/ml, 2 ml	<p>Off label</p> <p>Indicatie: Ernstige misselijkheid en braken waarvan de oorzaak bekend is en indien behandeling met andere middelen onvoldoende effectief is gebleken (on label):</p> <p>Intraveneus: 1mnd-18jr: 0,3-0,5 mg/kg/dag in 2-4 doses. Max 40 mg/dag.</p>	Idem oraal	Inj.vlst.: 1,88 / dag
<p>Erytromycine</p> <p><i>Oraal</i></p>	<p>Gran. voor orale susp. (als ethylsuccinaat) 1 g, 500 mg</p> <p>Tablet maagsapresistent (als</p>	<p>Off label</p> <p>Indicatie: gestoorde maaglediging (prokineticum) (off label):</p>	<p>Gastro-intestinale stoornissen, hypertrofe pylorusstenose, aritmieën, leverfunctiestoornissen</p>	<p>Gran. voor orale susp.: 0,56 / dag</p> <p>Tablet msr: 0,87 / dag</p>

	<p>stearaat) 250 mg, 500 mg</p> <p>Susp. oraal "granulaat voor" (als ethylsuccinaat) 25 mg/ml 100 ml; 50 mg/ml 100 ml</p> <p>Tablet (als stearaat) 250 mg, (als ethylsuccinaat) 500 mg</p>	<p>Neonaten en prematuren > 32 wkn: 12 mg/kg/dag in 4 doses</p> <p>1 mnd-18 jr: 20 mg/kg/dag in 2-4 doses.</p>		<p>Susp. oraal "granulaat": 3,24 / dag</p> <p>Tablet: 0,58 / dag</p>
<i>Intraveneus</i>	Poeder voor inj.vlst. (als lactobionaat) 1 g	Off label 3 mg/kg/dag in 4 doses ⁵	Idem oraal	Poeder voor inj.vlst.: 13,44 / dag
Mucosaprotectiva				
Sucralfaat	<p>Granulaat 1 g</p> <p>Susp. oraal 1 g</p> <p>Tablet 1 g</p>	<p>Off-label</p> <p>Indicatie: bescherming maagslijmvlies/slokdarm (off label):</p> <p>1 jr-3 jr: 0,25 g/dosis zn, max. 6 dd.</p> <p>3 jr-10 jr: 0,5 g/dosis zn, max. 6 dd.</p> <p>10 jr-18 jr: 1 g/dosis zn, max. 6 dd.</p>	Obstipatie, misselijkheid, droge mond, vol gevoel. Allergische (huid)reacties. Duizeligheid.	<p>Granulaat: 0,76 / dag</p> <p>Susp: 0,70 / dag</p> <p>Tablet: 0,63 / dag</p>
Alginezuur (Gaviscon)	<ul style="list-style-type: none"> • Kauwtablet "250": Alginaatnatrium 250 mg Natriumwaterstofcarbonaat 133.5 mg Calciumcarbonaat 80 mg • Susp. Oraal: (anijs of pepermunt): Alginaatnatrium 50 mg/ml Natriumwaterstofcarbonaat 26.7 mg/ml, 200 ml 	<p>Off-label</p> <p>Indicatie: bescherming maagslijmvlies/slokdarm (on label):</p> <p>1 jr-10 jr (drank): 40 ml/dag in 4 doses.</p> <p>10 jr-18 jr (kauwtabletten): 8 tabletten in 4 doses.</p> <p>10 jr-18 jr (drank): 40-80 ml/dag in 4 doses.</p>	Zelden (0,01-0,1%): overgevoeligheidsreacties (urticaria, bronchospasmen). Bij gebruik van de tabletten kunnen misselijkheid en braken optreden.	<p>Kauwtablet: 0,75 / dag</p> <p>Susp: 1,50 / dag</p>
Overig				

Baclofen	Tablet 5mg, 10mg, 25mg	Off-label 0,5mg/kg/dag in 3 doses (max 40mg) ⁶	Sedatie (vooral bij begin behandeling), braken en diarree	Tablet: 0,28 / dag
----------	------------------------	--------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------	--------------------

Ad 1: Doseringen bij medicamenteuze behandeling van GOR. 'On label' indien geregistreerd bij GOR bij kinderen, 'Off label' indien het niet geregistreerd is bij GOR bij kinderen. Bron: www.kinderformularium.nl, geraadpleegd: september 2011

2: Voor uitgebreide informatie wordt verwezen naar de bijsluiters

3: De kosten zijn berekend op basis van de gemiddelde dagdosering bij een volwassene, inclusief BTW en exclusief aflevertarief. Bron: www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd: september 2011

4: Bron: Knebel W, Tammara B, Udata C, et al., Population pharmacokinetic modeling of pantoprazole in pediatric patients from birth to 16 years, J Clin Pharmacol. 2011 Mar;51(3):333-45.

5: Bron: British National Formulary Children, ed. 2009.

6: Bron: Omari TI, Benninga MA, Sansom L, et al. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: A randomized controlled trial, J Pediatr. 2006 Oct;149(4):468-74.

5

10

Tabel 8a: karakteristieken en resultaten van systematische reviews

N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Titel	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
Cisapride											
1	Maclennan S et al.	Cochrane Database Syst Rev. 2010 Apr 14;(4):CD002300.	Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children.	Therapy	SR	Kinderen <18 jaar met reflux, ongeacht de gebruikte definitie van reflux. Indien meerderheid van de kinderen in de trial <28 dagen oud was werd de trial geëxcludeerd.	Cisapride	Placebo of geen behandeling Andere medicatie Voedingsadviezen Houdingsadviezen Een combinatie van niet-chirurgische behandelingen	Worse, same or slight improvement vs moderate or excellent improvement Bijwerkingen Dagelijkse regurgitatie Dagelijkse gewichtstoename Reflux index	OR (random, n=7 studies)=0,34 (0,10-1,19) OR (random, n=4)=1,86 (0,88-3,93) MD (fixed, n=1)=-0,90 (-4,1-2,3) MD (fixed, n=1)=-0,30 (-7,65-7,05) MD (random, n=4)=-6,49 (-10,13—-2,85)	PICO 3c Alleen resultaten voor cisapride versus geen behandeling zijn in deze tabel weergegeven. Zie voor andere resultaten de bijlage bij het artikel. Niveau A1
Verdikte voeding											
2	Horvath A et al.	Pediatrics. 2008 Dec;122(6):e1268-77. Epub 2008 Nov 10.	The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials.	Therapy	SR and meta-analysis	“Otherwise healthy” kinderen <=24 maanden met reflux, ongeacht de gebruikte definitie van reflux.	Verdikte voeding (at any dosage regime for at least several days)	Placebo of geen interventie	Aantal kinderen zonder regurgitatie Aantal episodes regurgitatie/overgeven Aantal episodes regurgitatie Aantal epi-	RR=2,91 (1,73-4,91) MD=-1,37 (-2,53—0,20) (minder) MD= -1,76 (-2,72-0,80) (minder) MD= -0,97 (-1,54-0,39) (minder)	PICO 2a Resultaten (zo mogelijk random effects model) in deze tabel zijn totalen. Zie het artikel voor onderscheid tussen soja en carob.

N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Titel	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
									sodes overgeven Aantal episodes of irritability Aantal episodes dysfagie Gewichtstoename Symptomen van regurgitatie (irritability, coughing, choking, night awakening) Verschil in reflux index Aantal reflux episodes > 5 minuten Duur langste reflux episode	RR=0.12 (0.02-0.93). 1 RCT RR=1.7 (0.3-0,95). Slechts 1 RCT (minder) MD=3,68 (1,55 – 5,81) (toename) RR=0.27 (0,08-0.88) (minder) WMD=-1.64% (-5,0-1,7%) (geen verschil) WMD=-1.07% (-3.1-0.95) (geen verschil) WMD=-8.09 (-11.93—4.25)	14 studies werden geïncludeerd. Niveau A1
PPIs											
3	Van der Pol R et al.	Pediatrics	Efficacy of PPIs in children from 0-18 years with GERD: a systematic review	Therapy	SR	Kinderen met refluxziekte en/of oesofagitis van 0 -17 jaar	PPI	Placebo, geen behandeling of een alternatieve behandeling	Treatment success zoals gedefinieerd door de auteurs	PPIs zijn niet effectief bij het verminderen van symptomen van refluxziekte bij zuigelingen.	PICO 3b Resultaten zij niet gepooled

N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Titel	Domein	Design	Populatie	Interven- tie	Controle	Uitkomst- maat	Resultaten (95% CI)	Opmer- kingen
								(alginates, ranitidine, andere dosis PPI, hydrolyzed formula)	<p>van de studie.</p> <p>Tolerantie, veiligheid, (kosten-)effectiviteit</p> <p>Bijwerkingen</p> <p>Patiënt tevredenheid</p> <p>Vermindering symptom score</p> <p>Verandering in aantal zure reflux episodes</p> <p>Reflux index</p>	<p>PPIs zijn net zo effectief in het verminderen van symptomen van refluxziekte bij kinderen en adolescenten als controles (alginaten, rantidine, verschil. dosering PPI).</p> <p>PPIs zijn effectief in het verminderen van maagzuur bij alle leeftijdscategorieën.</p> <p>Het effect van PPIs op histologische veranderingen is onduidelijk.</p> <p>Kortdurend gebruik van PPIs werd goed verdragen. Goede evidence t.a.v. veiligheid ontbreekt nog. Bijwerkingen zijn mild, hoofdpijn komt het meeste voor.</p>	<p>ivm heterogeniteit, maar staan afzonderlijk per studie in een tabel.</p> <p>12 studies met data van 714 kinderen werden geïncordeerd</p> <p>Niveau A1</p>

Tabel 8b: karakteristieken en resultaten van studies uit Kumar, Clinical Evidence, BMJ (8)

Ref.	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
Kumar Y. GORD in Children Clinical Evidence, BMJ 2008; 10: 310	Therapy	SR	SR: developmentally normal children between the ages of 1 month and 2 years with GORD RCT1: (30 infants aged 3–5 months, with at least 3 episodes of regurgitation/day, cross-over RCT2: 104 infants aged 14–120 days, with regurgitation at least 5 times/day	Thickened formula feeds SR: cows' milk thickened with rice cereal/starch, or carob flour RCT1: two pre-thickened formulae with different concentrations of locust bean gum (0.45 g/100 mL [HL-450] and 0.35 g/100 mL [HL-350]). RCT2: pre-thickened milk formula (Enfamil AR)	Unthickened feeds SR: no thickeners RCT1: control milk RCT2: standard milk formulae /placebo	SR: regurgitation severity score frequency of emesis reflux index RCT1: median number of regurgitation episodes RCT2: % decrease in feeds that were followed by regurgitation % decrease in regurgitation volume	SR: SMD: –0.94, 95% CI –1.35 to –0.52 (2 crossover RCTs, n=34) ->sign. SMD: –0.91; CI –1.22 to –0.61 (3 crossover RCTs, n=54) -> sign. WMD: +0.48%; 95% CI –3.27% to +4.23% (2 crossover RCTs, n=64) RCT1: 1.6 with HL-450 v 3.5 with control; P = 0.0003; -> sign. median regurgitation episodes: 1.3 with HL-350 v 2.9 with control; P = 0.021). -> sign. No sign. differences between the concentrations of pre-thickened formulae. at 1 week: –34% with thickened feed v –22% with standard feed; P = 0.045; at 5 weeks: –38% with thickened feed v –24% with standard feed; P = 0.036 at 1 week: –4.5% with thickened feed v –3.4% with standard feed; P = 0.035; at 5 weeks: –4.6% with thickened	GRADE: low 1 SR and 3 RCTs RCTs identified by the review were generally small, and of short duration and low quality. [8] Few RCTs provided data that could be included in meta-analyse. The clinical significance of changes in regurgitation scores used in RCTs is unclear. RCT1: At the end of the 2-week study, 81.3% of mothers who used HL-450 formula and 81.8% of those who used HL-350 formula wanted to continue with the pre-thickened formulae. Conclusion: <i>Compared with unthickened feeds</i> Thickened formula feeds may be more effective in infants and children under 2 years at reducing regurgitation and vomiting at 4 weeks, and at reducing the percentage of feeds with choke–gag refluxes at 1–5 months

Ref.	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
			RCT3: 96 formula-fed infants, mean age of 93 days, with more than 5 episodes of regurgitation and vomiting occurring a day and abnormal oesophageal pH	RCT3: Corn starch-thickened casein-predominant formula for 28 days	RCT3: regular infant formula	percentage of feeds with choke-gag reflux at 1 and 5 weeks mean weight gain number of daily regurgitations daily vomiting episodes at 4 weeks	feed v -3.4% with standard feed; P = 0.05) week 5 decrease from baseline: 27% with thickened feed v 15% with control; P = 0.004; week 5 decrease from baseline significant in favour of thickened feed: P = 0.049. 746 g with corn starch v 642 g with regular formula; P = 0.06 2.57 with corn starch v 4.31 with regular formula; P = 0.0001 1.45 with corn starch v 2.74 with regular formula; P = 0.0011)	
			See table 1 in article: children <6 months (RCT: 18 preterm infants)	Left lateral or prone sleep positioning	Right lateral or supine positioning	SR: Oesophageal variables e.g. reflux index RCT: Reflux index (RI) and number and duration of episode	Limited evidence from two small crossover RCTs that prone or left lateral positioning improved oesophageal pH variables compared with supine or right lateral positioning (see table 1 in article) significant reduction (see table 1)	1 SR, 1 RCT In SR no RCTS included with clinical relevant outcomes Conclusion: We found no clinically important results for clinically relevant outcomes about the effects of prone or left lateral positioning in children with GORD. Both prone and side lateral positions may be associated with a higher risk of SIDS compared with supine positioning.

Ref.	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
			Children < 6 months, see table 1	Head elevated sleeping position	Flat supine positioning	Reflux index	No consistent differences. The largest crossover RCT ((100 infants, 90 of whom had GORD) found no significant difference (table 1)	1 SR In SR no RCTs included with clinical relevant outcomes Conclusion: They found no clinically important results for clinically relevant outcomes about head elevated supine positioning compared with flat supine positioning, or the prone horizontal positioning compared with prone elevated positioning in children under 6 months of age with GORD.
			SR1: developmentally normal children between the ages of 1 month and 2 years with GORD (n=7 studies) SR2: infants (age range, preterm to 18 months) with GORD	SR1: Metoclopramide SR2: Metoclopramide	SR1: Placebo/no treatment SR2: Placebo	SR1: Symptom mean difference (SMD) SR1: RI SR1: adverse effects SR2, RCT1: gastric fractional emptying rates SR2, RCT2: symptom scores and scintigraphy SR2, RCT2, subgroup analysis: weight gain	SR1: (7 RCTs): SMD: -0.73 (95% CI: -1.16--0.30) SR1: -0.43 (95% CI -0.72 to -0.14) Risk difference: +26%, 95% CI -2% to +53%) (not sign.) SR2: better gastric fractional emptying rates in term and postoperative infants no difference infants aged less than 3 months: metoclopramide improved weight gain (abso-	GRADE: very low 2 SRs, 1 RCT SR1: kleine RCTs! SR2: slechts 5 RCTs, geen pooling, 1 te klein, 3 ook in SR1 One observational study (42 infants) assessing the effect of metoclopramide 0.2 or 0.3 mg on pH parameters, found that metoclopramide was associated with dystonia in one infant and increased irritability in three infants.

Ref.	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
			(n=12 studies, 5 RCTs) RCT1: 30 infants, 4 months to 17 years)			SR2: adverse events RCT1: reflux index	lute numbers, CI, and P value not reported). Most frequently: irritability Other reported adverse effects: dystonic reactions, drowsiness, oculogyric crisis, emesis, and apnoea No difference	The risk of tardive dyskinesia associated with long-term or high-dose use of metoclopramide has been highlighted by the FDA Conclusion: We don't know whether metoclopramide is more effective at reducing gastroesophageal reflux symptoms in infants and children, but it has been associated with adverse effects such as irritability and dystonia.
			-	Domperidon	-	-	-	No SR or RCTs were found.
			RCT1: 37 children aged 1 month to 14 years with GORD complicated by oesophagitis, 32 analysed RCT2: 27 children, aged 3–14 years with GORD	H2 antagonists: RCT1: Cimetidine RCT2: Cimetidine	RCT1: Placebo RCT2: Cimetidine (different dosage)	RCT1: Proportion improved in clinical score from baseline (developed for the study, the clinical importance of this result is unclear) RCT2: physiological outcomes (gastric pH, gastric acid suppression)	RCT: 67% with cimetidine v 30% with placebo; P less than 0.01 Not described.	GRADE: low 2 small RCTs Note: They found no RCTs of ranitidine in children. Both RCTs were small and provided insufficient evidence about clinical effects. Cimetidine has been reported to cause bradycardia in a small subgroup of people. Uncontrolled studies of ranitidine have reported bronchospasm, acute dystonic reactions, sinus node dysfunction, bradycardia, and vasovagal reactions

Ref.	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
								Conclusion: We don't know whether H ₂ antagonists are more effective at improving symptoms in children with GORD
			1 RCT: 30 infants, aged 3–12 months with irritability and Reflux Index greater than 5%, oesophagitis, or both	PPIs: Omeprazole	Placebo	Reflux index Adverse events	Reduction: 8.9% with omeprazole versus 1.9% with placebo; p<0.001) None.	GRADE: very low 1 RCT Note: Proton pump inhibitors have been associated with hepatitis and omeprazole with chronically elevated serum gastrin. Conclusion: Proton pump inhibitors may be more effective at improving symptoms of GORD in children
			Retrospective review (RRev) with 106 children with and without neurological impairment Case series (CS) of 22 children	Surgery: RRev: modified Nissen's fundoplication CS: anterior gastric fundoplication		RRev: Failure rate <i>Mortality rate, long term</i> Incl. neurological impaired children <i>Mortality rate, post-operative period</i> Only neurological impaired children <i>Mortality rate, long term</i> Only neurological impaired children CS: % without symptoms at 2 years CS: Complications	8% 8% 2% 3% (3 deaths in 62 children; all deaths were in children with congenital abnormalities) 91% dumping, retching, intestinal obstruction, "gas bloat", and recurrence of GORD	1 retrospective review and 1 case series They found one SR which compared fundoplication versus postoperative medication for GORD in children with neurological impairment undergoing gastrostomy. The review concluded that there were no trials that satisfied the inclusion criteria. Conclusion: We found no clinically important results about the effects of surgery compared with medical treatment in children with GORD.

Tabel 8c: karakteristieken en resultaten van diagnostische studies

	Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentietest	Sens	Spec	Overige uitkomsten	Overige opmerkingen
Impedantiemeting												
1.	Francavilla R. Comparison of esophageal pH and multichannel intraluminal impedance testing in pediatric patients with suspected gastroesophageal reflux. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010	A2/B	Prospectief, 24 uurs pH meting	175 kinderen (0-16 jaar) die naar de 3 ^{de} lijn verwezen waren met atypische (chronisch hoesten, terugkerende luchtwegklachten, astma, heesheid) en/of typische refluxklachten (spugen, regurgitatie en maagbranden).	-	Mediane leeftijd: 1,5 jaar (range 0,2 maanden tot 15,9 jaar) 61 (35%) waren jonger dan 12 maanden. Er waren 149 kinderen met symptomen. 99 (57%) hadden atypische symptomen, 32 (18%) typische, en 44 (25%) patiënten met beide soorten symptomen. Zie ook bij kolom 'aantal patiënten'	24-hour combined MII pH En pH-monitoring	Omdat een gouden standaard ontbreekt: Alle refluxepisodes (RE): de som van alle zuren en niet-zure MII RE plus standaard pH monitoring RE Alle zure RE: de soms van alle zure MII-RE plus standaard pH monitoring RE	MI I pH: 86% pH-monitoring: 47% Allebei ongeveer 80%	-	Meer RE bij kinderen <1 jaar dan bij oudere kinderen (92 versus 82%, p<0,01)	MII gecombineerd met pH monitoring geeft betere resultaten dan alleen pH-monitoring, behalve t.a.v. typische symptomen bij kinderen >1 jaar PICO 1c
2.	Loots C.M. Addition of pH-Impedance Monitoring to Standard pH Monitoring Increases the Yield of Symptom Association Analysis in Infants and Children with	B	Retrospectief	29 zuigelingen en 21 kinderen (80 kinderen en zuigelingen werden verwezen voor 24-uurs pH-MII monitoringsonderzoek naar		Zuigelingen: Mediane leeftijd: 147 days; range: 64-200 dagen. Kinderen: mediane leeftijd, 3,4 jaar; range, 1,5-9,8	MI I pH (positieve SAP)	Standaard pH monitoring (Reflux Index (RI), Een positieve RI wordt omschreven als een pathologische blootstelling aan zuur	80% (8/10)	30% (12/40)	Positive SAP: -Standard pH monitoring: 25 kinderen - MII pH (incl. gas	Een positieve "symptom association" was gedefinieerd als: SI >50%, SSI >10% of SAP >95%. Dus: includeer gas bolus reflux en

	Bibliografische referentie	Mate van bewijs	Studietype	Aantal patiënten	Prevalentie	Patiënt kenmerken	Indextest	Referentietest	Sens	Spec	Overige uitkomstmaten	Overige opmerkingen
	Gastroesophageal Reflux. Journal of Pediatrics. 154 (2) (pp 248-252), 2009			reflux symptomen, waarvan 30 alsnog werden geëxcludeerd, bijvoorbeeld vanwege te weinig symptomen tijdens de studieperiode)		jaren) De patiënten hadden refluxklachten zoals hoesten, huielen, niezen en maagbranden					bolus): 36 kinderen -MII pH incl. pH-only GER: 30 kinderen	excludeer pH-only reflux PICO 1c
3.	Pilic D. Detection of Gastroesophageal Reflux in Children Using Combined Multichannel Intraluminal Impedance and pH Measurement: Data from the German Pediatric Impedance Group, 2011	B	Dwarsdoorsnede	700 van 3 maanden tot 16 jaar, mediane leeftijd 4 jaar	Vastgesteld met welke test? 39% (270/700) ongeacht welke test.	291 meisjes en 409 jongens. 329 patiënten hadden pulmonaire klachten (waarvan 39 additionele GI symptomen hadden), 325 patiënten hadden GI symptomen en 46 patiënten rapporteerden neurologische symptomen.	MII-pH	pH monitoring alleen	67% (101/150)	78% (430/550)	PPV=46% (101/221) NPV=90% (430/479) 45% (120/221) had alleen een positieve MII-pH	PICO 1c

Tabel 8d: karakteristieken en resultaten van gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek

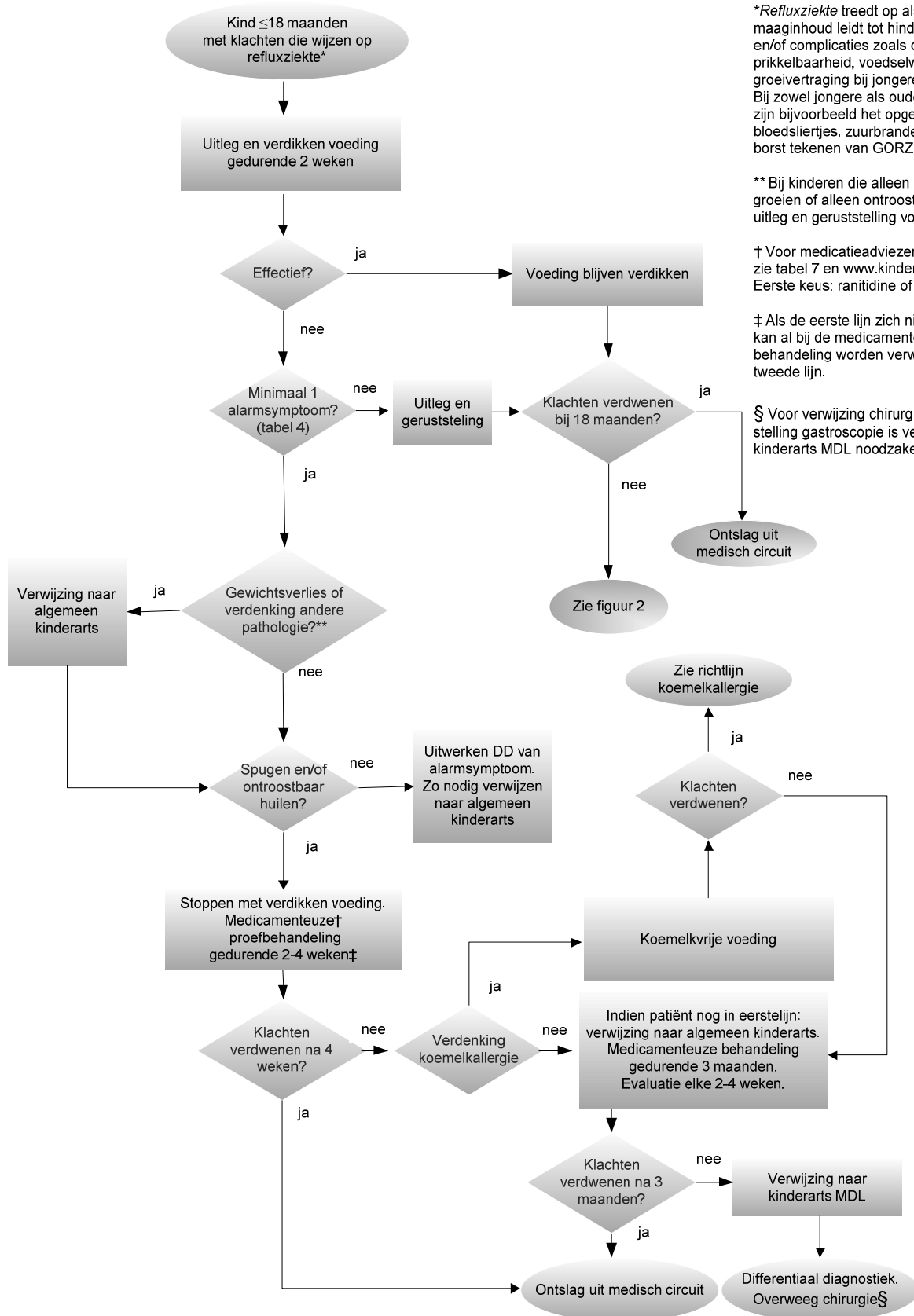
N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Titel	Bewijs	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
Pantoprazol												
1	Ward RM	J Clin Pharmacol. 2010 Sep 17.	A Multicenter, Randomized, Open-Label, Pharmacokinetics and Safety Study of Pantoprazole Tablets in Children and Adolescents Aged 6 Through 16 Years With Gastroesophageal Reflux Disease.	B	Therapie	RCT	Kinderen en adolescenten van 6 tot 16 jaar met refluxziekte In studie 1 werd refluxziekte met gastroscopie vastgesteld In studie 2 was er een klinische verdenking op refluxziekte or gastroscopisch bewijs	Pantoprazol 40 mg.	Pantoprazol 20 mg.	Diverse maten voor farmokinetica, o.a.: Peak pantoprazole concentration, Cmax(corr) Area-under-the-concentration-time curve, AUC(corr) Bijwerkingen	Geen significante verschillen tussen de dosisgroepen, zowel in studie 1 als in studie 2 Mild / matig. Geen significante verschillen tussen de verschillende doseringsgroepen. Buikpijn is het meest frequent.	Open label study Studie 1 : 6-12 jr, (28 dagen behandeling) Studie 2: 12-16 jr (<28 dagen) Kleine aantallen : n=24 (studie 1) n=22 (studie 2) Refluxziekte werd gedefinieerd als: "clinical symptoms consistent with GERD, a diagnosis of erosive esophagitis by endoscopy, esophageal biopsy with histopathology consistent with reflux esophagitis, abnormal pH-metry consistent with reflux esophagitis, or other objective test result consistent with GERD" PICO 3b
2	Baker R	Clin Pediatr (Phila), 3 juni 2010	Clinical results from a randomized, double-blind, dose-ranging study of pantoprazole in children aged 1	B	Therapie	RCT	Kinderen van 1 tot 5 jaar met symptomen van refluxziekte en gastroscopisch bewijs voor erosieve or histologische esophagitis	0,3, 0,6 of 1,2 mg/kg pantoprazol (LD, MD, HD)	Idem.	Wekelijkse refluxziekte symptom score: dit is de som van de gemiddelde wekelijkse scores tav 5 symptomen van GORZ	LD: Gem. -2.37 (SD 1.74) ($P < .001$); MD: Gem. -0.64 (SD 1.40) ($P = .063$), and HD: Gem. -1.66 (SD 1.64) ($P < 0.001$)	Mogelijke belangenverstrengeling Studie duurde 8 weken, 60 patiënten (56 HE en 4 EE) PICO 3b

N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Titel	Bewijs	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
			through 5 years with symptomatic histologic or erosive esophagitis.							Bijwerkingen	Incidentie nam niet toe met de dosering	
3	Ward RM	Eur J Clin Pharmacol, maart 2010	Single-dose, multiple-dose, and population pharmacokinetics of pantoprazole in neonates and preterm infants with a clinical diagnosis of gastroesophageal reflux disease (GERD).	B	Therapie	RCT	Prematuren (zuigelingen die waren geboren voor 37 weken zwangerschap) en neonaten ((post)term zuigelingen tijdens de eerste 28 dagen na de geboorte) waarbij de diagnose refluxziekte was gesteld, Vaag: "who were diagnosed with GERD, based on symptoms and/or objective diagnostic tests"	Pantoprazol 1,25 of 2,5 mg (of 0,6 em 1.2 mg/kg)	Idem.	"area under the plasma concentration versus time curve (AUC) mean estimates for half-life Bijwerkingen	3.54 (\pm 2.82) and 7.27 (\pm 5.30) μ g h/mL (afkappunten niet helder) 3.1 (\pm 1.5) and 2.7 (\pm 1.1) h Eén ernstige bijwerking die niet gerelateerd was aan de behandeling	Mogelijke belangenverstrengeling Kleine aantallen: 1,25 mg: n=19 2,5 mg: n=21 Niet duidelijk is welke bijwerkingen men verwacht en naar wordt gezocht. Meer dan 90% waren premature kinderen. Slechts behandeld gedurende \geq 5 dagen. Open label study PICO 3b.
4	Kierkus J	Dig Dis Sci. 2011 Feb;56(2): 425-34.	Pharmacodynamics and safety of pantoprazole in neonates, preterm infants, and infants aged 1 through 11 months with a clinical diag-	B	Therapie	RCT	Neonaten, premature kinderen en zuigelingen van 1 tot 11 maanden met een klinische diagnose refluxziekte. Vaag: "patients had to have a	Studie 2: pantoprazol \pm 0.6 mg/kg (lage dosis) of 1,2 mg/kg (hoge	Idem.	Pharmacodynamische response (bijv. mean gastric PH, AUC of gastric H+ activity) Bijwerkingen	P<0.05 voor de responsen die hiernaast zijn genoemd. Bij 4 patiënten, niet gerelateerd aan pantoprazol (zie verder artikel)	Studie 1 is geen RCT. 24 geïncludeerd, 21 geschikt voor analyse Behandeling \leq 6 weken Uitkomstmaten niet gericht op klinische relevantie (alleen safe-

N (Eerste Auteur)	Tijdschrift	Titel	Bewijs	Domein	Design	Populatie	Interventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
		nosis of gastroesophageal reflux disease.				clinical diagnosis of GERD that required treatment in the opinion of the investigator"	dosis)				ty) PICO 3b
Domperidon											
5	Cresi F	Journal of Perinatology. 28 (11) (pp 766-770), 2008	B	Therapie	RCT	Term en preterm neonaten met een klinische verdenking op refluxziekte (voedingsproblemen, spugen, prikkelbaarheid, ALTE, groeiachterstand) die niet reageerden op conservatieve therapie.	0,3 mg/kg Domperidone per os na 8 en 16 uur	Geen Domperidone	Aantal refluxepisodes Duur refluxepisodes	4.06 +/- 1.16 vs 2.8 +/- 1.42; P = 0.001) (toename) 16.68 +/- 4.49 vs 20.18 +/- 7.83s; P = 0.043) (korter)	Metingen gedurende 1 dag. N=13 per arm Beperkte klinische relevantie: alleen PH-metingen gedaan, geen symptomen nagegaan. PICO 3b
Lansoprazol											
6	Springer M	Pediatric Drugs. 10 (4) (pp 255-263), 2008.	B	Therapie	RCT	Patienten met refluxziekte < 1 jaar Refluxziekte werd vastgesteld op basis van symptomen: "feeding intolerance / refusal, regurgitation/vomiting during feeding, irritability and/or crying during feeding, arching of the back, impaired growth, and respiratory	0,5 of 1,0 mg/kg/dag (neonatem) 1.0 or 2.0 mg/kg/dag (zuigelingen) lansoprazole.	Idem.	Frequentie intragastrische pH>3,4,5,6 Aantal patiënten met regurgitatie/overgeven per dag Bijwerkingen Symptomen van refluxziekte na 5 dagen	Hoger (zie evt. tabellen in artikel) Nam af. Zowel bij neonaten: (71% op dag 5 en 92% op dag 1) als bij zuigelingen. 4 mild/middelmatig. Eén ernstige bijwerking niet gerelateerd aan de behandeling. 'being better': 83% en 75% van de neonaten met 0,5 en 1,0 mg/kg/dag lansoprazol resp.	24 neonaten, 24 infants. Behandeling gedurende 5 dagen. Pharmacodynamicca is slechts bij 6 per arm gemeten. Open label study PICO 3b

N	(Eerste) Auteur	Tijdschrift	Titel	Bewijs	Domein	Design	Populatie	Inter-ventie	Controle	Uitkomstmaat	Resultaten (95% CI)	Opmerkingen
							manifestations such as wheezing, stridor, apnea/bradycardia, or reactive airway disease."				'being better': 83% en 92% van de neonaten met 1,0 en 2,0 mg/kg/dag resp.	

Figuur 1: Kind ≤18 maanden met klachten die wijzen op refluxziekte



*Refluxziekte treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging bij jongere kinderen. Bij zowel jongere als oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloedsliertjes, zuurbranden of pijn op de borst tekenen van GORZ.

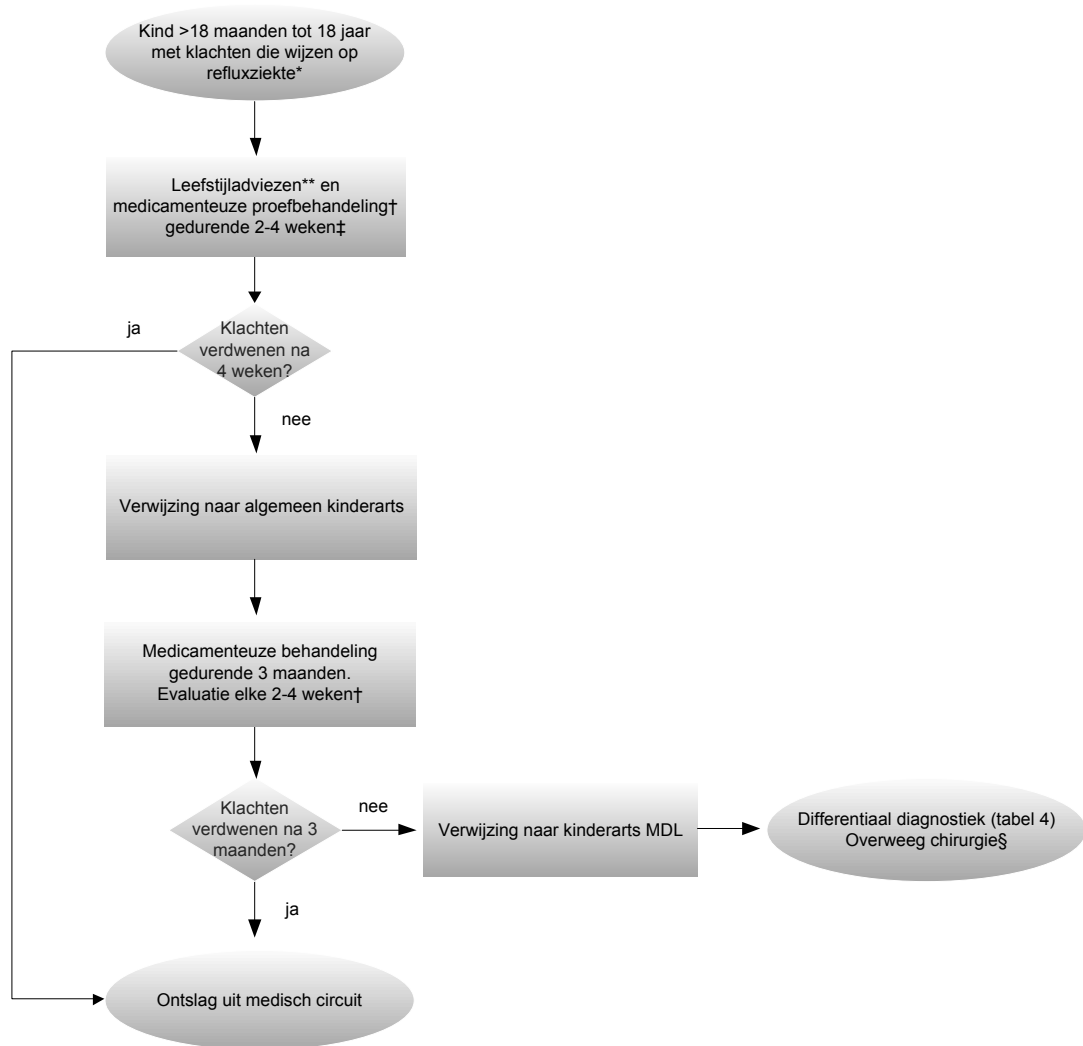
** Bij kinderen die alleen spugen en goed groeien of alleen ontoestbaar huilen is uitleg en geruststelling voldoende.

† Voor medicatieadviezen zoals doseringen zie tabel 7 en www.kinderformularium.nl. Eerste keus: ranitidine of PPI.

‡ Als de eerste lijn zich niet bekwaam voelt, kan al bij de medicamenteuze proefbehandeling worden verwezen naar de tweede lijn.

§ Voor verwijzing chirurgie en indicatiestelling gastroscopie is verwijzing naar kinderarts MDL noodzakelijk.

Figuur 2: Kind >18 maanden tot 18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte



**Refluxziekte* treedt op als de reflux van maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging bij jongere kinderen. Bij zowel jongere als oudere kinderen zijn bijvoorbeeld het opgeven van bloedsliertjes, zuurbranden of pijn op de borst tekenen van GORZ.

** Linkerzijligging bij kinderen >18 maanden tot 18 jaar en verhoogd hoofdeinde bed bij adolescenten.

† Voor medicatieadviezen zoals doseringen zie tabel 7 en www.kinderformularium.nl. PPIs zijn eerste keus.

‡ Als de eerste lijn zich niet bekwaam voelt, kan al bij de medicamenteuze proefbehandeling worden verwezen naar de tweede lijn.

§ Voor verwijzing chirurgie en indicatiestelling gastroscopie is verwijzing naar kinderarts MDL noodzakelijk.

Figuur 3: Beslisboom medicatie

