

# Gastro-oesofageale reflux bij zuigelingen

## INLEIDING

**B**ij gastro-oesofageale reflux is er terugvloed van maaginhoud in de slokdarm, met of zonder regurgitatie en spugen. Als dit asymptomatisch is, is er sprake van gastro-oesofageale reflux (GER). Van gastro-oesofageale refluxziekte (GERZ) wordt gesproken als het leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties bij de zuigeling, zoals prikkelbaar gedrag, voedselweigerings, groeivertraging, het opgeven van bloedsliertjes, slaapproblemen, apparent life threatening episodes (ALTE), et cetera.<sup>1</sup> Er is een glijdende schaal, met aan het ene uiterste GER zonder klachten, en aan het andere uiterste GERZ met ernstige complicaties, zoals groeivertraging en voedselweigerings. Het is daarom belangrijk vast te stellen óf, en in welke mate, de reflux klachten geeft, omdat dit consequenties heeft voor het beleid.

De incidentie in de Nederlandse huisartsenpraktijk van reflux met of zonder oesofagitis (ICPC D84, ziekte oesofagus) bij jongens < 1 jaar is 7,5 en bij meisjes 10,2 per 1000 kinderen. De prevalentie voor jongens is 17,7 en voor meisjes 16,3 per 1000 kinderen.<sup>2</sup> Dit artikel beperkt zich tot reflux bij kinderen tot 18 maanden.

## ACHTERGROND

### Etiologie

Gastro-oesofageale reflux bij zuigelingen is fysiologisch. Hierbij speelt het onvolledig sluiten van de onderste oesofageale sfincter (het maagklepje) een belangrijke rol, in combinatie met een vloeibaar dieet. Zodra vast voedsel wordt geïntroduceerd en de anatomische werking van het maagklepje is uitgerijpt, verdwijnt ook meestal de reflux.<sup>3,4</sup> De prognose is daarom gunstig. Bij 90% van de zuigelingen zijn de klachten op de leeftijd van 12-14 maanden volledig verdwenen.<sup>3,4</sup> Soms kan GER echter leiden tot hinderlijke klachten, of zelfs ernstige complicaties. Hoewel GER in de meeste gevallen een fysiologisch proces betreft, moet men beducht zijn en blijven op (zeldzame) andere oorzaken bij spugende zuigelingen, zoals koemelkallergie, pylorushypertrofie, volvulus, een infectie of intracraniale pathologie. Zie ook de [tabel] voor alarmsymptomen van regurgitatie en spugen.

## DIAGNOSTIEK

Het is van belang om onderscheid te maken tussen GER zonder klachten en GER mét klachten (= GERZ), en in welke mate de klachten aanwezig zijn. Om dit in te schatten is naast de anamnese ook een zorgvuldig lichamelijk onderzoek nodig. Kijk ook of de ontwikkeling van het kind conform de leeftijd is aan

de hand van het groeiboekje. Aanvullend laboratorium- en radiologisch onderzoek door de huisarts is niet zinvol. Als vragen via anamnese niet naar tevredenheid kunnen worden beantwoord is dat reden om het kind te verwijzen naar de kinderarts.

## VEEL TOEGEPASTE BEHANDELINGEN

Van alle kinderen met reflux zonder klachten (GER) is > 90% bij de leeftijd van 18 maanden klachtenvrij. Daarom volstaat uitleg over reflux en advies aan ouders bij zuigelingen met GER zonder klachten. Als GER leidt tot klachten, geven huisartsen, naast bovenstaande uitleg en geruststelling, in eerste instantie vaak houdingsadviezen mee aan ouders (het bed in anti-trendelenburg-positie, wat overigens lastig is uit te voeren omdat het kind vaak naar beneden zakt/rolt), gevolgd door het indikken van de voeding (met bijvoorbeeld Johannesbroodpitmeel) en/of het starten van maagzuurremming met H<sub>2</sub>-receptorantagonisten (H<sub>2</sub>RA, zoals ranitidine) of protonpomp-inhibitoren (PPI). In sommige ernstige gevallen start de kinderarts met prokinetica, met de zorgvuldige afweging van de mogelijke voordelen en potentiële bijwerkingen. Tot de leeftijd van 18 maanden is er in principe geen indicatie om te opereren. Als GERZ echter levensbedreigende complicaties met zich meebrengt, zoals apneus of ALTEs door aspiratie in de longen, of een afbuigende groeicurve bij een hernia diafragmatica, kunnen zuigelingen in aanmerking komen voor een operatie nadat andere pathologie is uitgesloten.<sup>3</sup>

## METHODE

In oktober 2014 zochten we in MEDLINE en in de Cochrane Library naar gecontroleerd onderzoek en systematische literatuuronderzoeken. De zoekterm was (“gastroesophageal reflux” [MeSH] OR “gastroesophageal reflux” [TW]) AND (infant [MeSH] OR infant [TW]). In MEDLINE vonden we 3621 artikelen. Daarop versmalden we onze search per deelvraag door bovenstaande zoektermen te herhalen en hieraan toe te voegen: ‘AND Position [TW]’, ‘AND thicken\* [TW]’, ‘AND (“histamine H<sub>2</sub> antagonists” [MeSH] OR “histamine H<sub>2</sub> antagonists” [TW])’, ‘AND (“proton pump inhibitors” [MeSH] OR “proton pump inhibitors” [TW])’. Tot slot hebben we ons bij de klinische vragen beperkt tot vragen die relevant zijn voor de huisarts.

## KLINISCHE VRAGEN

### Wat is het effect van houding op refluxklachten?

*Gunstig effect.* Buikligging en linker zijligging leiden tot een afname van reflux.<sup>3</sup> In het meest recente onderzoek uit 2014 met 51 patiënten geeft linker zijligging ten opzichte van baseline een afname van 21 reflux-episodes, in vergelijking met een afname van 10 reflux-episodes in rugligging met het hoofdeinde opgericht ( $p = 0,056$ ). Ook geeft linker zijligging een significante afname van spugen na de voeding (van 7 episodes bij baseline tot 1 episode na behandeling ( $p = 0,042$ )).<sup>5</sup>

LUMC, afdeling Public health & Eerstelijngeneeskunde, Leiden: J.E. Bosker, huisarts-in-opleiding; dr. J.A.H. Eekhof, huisarts-epidemioloog; dr. A. Knuistingh Neven, huisarts-epidemioloog, LUMC, afdeling Kindergeneeskunde; dr. R.N. Sukhai, kinderarts • Correspondentie: a.knuistinghneven@upcmail.nl • Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

**Tabel** Alarmsymptomen bij kinderen < 18 maanden die spugen<sup>3</sup>

■ gallig braken
■ gastro-intestinale bloedingen (bloedbraken of hematochezia)
■ persisterend krachtig spugen
■ starten met spugen 6 maanden na de geboorte
■ failure to thrive
■ diarree of obstipatie
■ het vermoeden op of reeds bevestigde genetische afwijkingen/metabole stoornis
■ lethargie
■ hepatosplenomegalie
■ bolle fontanel
■ macro- of microcefalie
■ epileptische insulsten
■ gevoelige buik
■ koorts

Een meta-analyse uit 2004 met 5 onderzoeken geeft onvoldoende bewijs dat de vaak toegepaste rugligging in anti-trendelenburg-positie (oprichten van het hoofdeinde van het bed) leidt tot vermindering van klachten.<sup>6</sup> Twee nadien verschenen kleine onderzoeken laten wel positieve effecten zien. Een onderzoek uit 2012 met 32 kinderen laat zien dat kinderen in de maxicosi een afname hebben van spugen of voeding teruggeven per reflux-episode in vergelijking met rugligging (3,07% versus 14,75%;  $p = 0,016$ ).<sup>7</sup> Er is echter geen verschil in metingen van reflux in de oesofagus. In een onderzoek uit 2010 met 30 zuigelingen leidt de anti-trendelenburg-positie tot verbetering van reflux gerelateerde klachten: bij 22 van de 30 zuigelingen (73%) nemen refluxklachten af.<sup>8</sup>

*Nadelig effect.* Bij kinderen onder de 18 maanden is buikligging en zijligging zeer ongewenst vanwege het verhoogde risico op wiegendood.<sup>9</sup>

#### Wat is het effect van indikken van voeding op refluxklachten?

*Gunstig effect.* Een meta-analyse uit 2004 met 8 onderzoeken laat zien dat door het indikken van de voeding de regurgitatie-ernstscore vermindert (SMD -0,94; 95%-BI -1,35 tot -0,52) en het aantal keer spugen vermindert (SMD -0,91; 95%-BI -1,22 tot -0,61). De gemeten reflux wordt niet minder.<sup>7</sup> Een andere meta-analyse uit 2008 met 14 RCT's laat ook zien dat indikken van voeding leidt tot een toename van het aantal zuigelingen zonder klachten van regurgitatie (RR 2,9; 95%-BI 1,7 tot 4,9; NNT 6).<sup>10</sup> Dit onderzoek laat geen effect zien op de gemeten pH-waarde in de slokdarm, en ook geen verschil tussen de verschillende soorten verdikkingsmiddelen. Concluderend kunnen we stellen dat indikken van de voeding leidt tot een geringe verbetering van refluxklachten, maar geen afname geeft van de gemeten zuurgraad in de oesofagus.

*Nadelig effect.* Er zijn geen relevante bijwerkingen bekend van het indikken van de voeding.

#### Wat is het effect van zuurremming op refluxklachten?

*Gunstig effect.* Er zijn weinig onderzoeken verricht naar de effecten van H<sub>2</sub>RA en PPI bij zuigelingen.

In een SR uit 2014 (8 placebogecontroleerde RCT's met in totaal 276 kinderen) wordt het effect van H<sub>2</sub>RA bij kinderen onderzocht op verbetering van klachten, gastroscopische en histologische bevindingen en de zuurgraad in de oesofagus.<sup>11</sup> Bij de hele groep van kinderen van 1 maand tot en met 14 jaar geeft H<sub>2</sub>RA in vergelijking met placebo effectieve reductie van refluxklachten, verbetering van de zuurgraad en histologische heling van de oesofagus. Bij de groep kinderen van 1 tot en met 18 maanden verbetert H<sub>2</sub>RA alleen de histologie. Het vermindert de klachten niet en verhoogt de zuurgraad evenmin. In vergelijking met PPI geven H<sub>2</sub>RA een zelfde uitkomst op verbetering van klachten (MD 0,00; 95%-BI -0,78 tot 0,78), en macroscopische en histologische bevindingen (RR 0,46; 95%-BI 0,10 tot 2,08 en MD 0,00; 95%-BI -1,8 tot 1,8). De zuurgraad van de oesofagus is lager bij H<sub>2</sub>RA ten opzichte van PPI, maar dit verschil was niet significant (MD 1,7; 95%-BI -6,14 tot 2,47). Concluderend is het effect van H<sub>2</sub>RA vergelijkbaar met dat van PPI.

In een recente SR (2011, 5 RCT's, 257 kinderen)<sup>12</sup> naar het effect van PPI bij zuigelingen was<sup>13</sup> PPI slechts effectief in 1 van de 5 onderzoeken in het verminderen van refluxklachten (in vergelijking met hypoallergene voeding).<sup>14-17</sup> In 3 RCT's die nadien verschenen zijn, werd ook geen effect van PPI aangetoond.<sup>5,18,19</sup>

*Nadelig effect.* In de SR over H<sub>2</sub>RA werden in 4 onderzoeken geen bijwerkingen gerapporteerd, in 1 onderzoek werden vermeld dat er geen serieuze bijwerkingen op zijn getreden.

In de SR over PPI werden milde tot matige bijwerkingen gevonden in zowel de placebo- als de PPI-groep.<sup>12</sup>

## CONCLUSIE

Gastro-oesofageale reflux bij zuigelingen betreft een fysiologisch proces, waarbij er terugvloed is van maaginhoud in de slokdarm, met of zonder regurgitatie en spugen.

Het is belangrijk onderscheid te maken tussen gastro-oesofageale reflux met en zonder klachten, omdat dit consequenties heeft voor het beleid. In de meeste gevallen volstaat uitleg aan en geruststelling van de ouders, vanwege het self-limiting beloop van gastro-oesofageale reflux. Bij 90% van de zuigelingen zijn de refluxverschijnselen op de leeftijd van 12-14 maanden volledig verdwenen.

Als GER met hinderlijke klachten gepaard gaat, zijn er verschillende (niet-) medicamenteuze behandelingen.

- Buikligging en linker zijligging blijken effectief in het verminderen van reflux, maar worden afgeraden in verband met een verhoogd risico op wiegendood. Deze houdingen kunnen eventueel wel veilig toegepast worden na de voeding als het kind wakker is en een omstander opletend in de buurt blijft.
- Er is tot op heden onvoldoende bewijs dat een anti-trendelenburg-positie van het bed of maxicosi de klachten verbetert.
- Indikken van de voeding vermindert klachten van spugen en regurgitatie, maar leidt niet tot een meetbare vermindering van zure reflux.

- H<sub>2</sub>RA's geven effectieve reductie van GER gerelateerde klachten. PPI's verhogen de zuurgraad in de oesofagus, maar verbeteren de klachten niet. Vanwege het gunstige klinische effect van H<sub>2</sub>RA en het feit dat H<sub>2</sub>RA als drank beschikbaar is (en PPI niet), gaat de voorkeur uit naar het voorschrijven van H<sub>2</sub>RA bij GER met hinderlijke klachten. Hierbij wordt men aangeraden om de alcoholvrije variant van ranitidine-drank voor te schrijven bij zuigelingen. ■

## LITERATUUR

- Allen K, Ho SSC. Gastro-oesophageal reflux in children, what's the worry? *Aust Fam Physician* 2012;41:268-72.
- Van der Linden MW, Westert GP, De Bakker DH, Schellevis FG. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk: klachten en aandoeningen in de bevolking en in de huisartspraktijk. Utrecht, Bilthoven: Nivel, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2004. [http://www.nivel.nl/pdf/ns2\\_rapport1.pdf](http://www.nivel.nl/pdf/ns2_rapport1.pdf)
- Tabbers MM (voorzitter Werkgroep) Richtlijn: Gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen van 0-18 jaar. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Jul 2012.
- Blanco FC, Davenport KP, Kane TD. Pediatric gastroesophageal reflux disease. *Surgical Clinics of North America* 2012;92:541-58.
- Loots C, Kritas S, Van Wijk M, McCall L, Peeters L, Lewindon P, et al. Body positioning and medical therapy for infantile gastroesophageal reflux symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:237-43.
- Craig WR, Hanlon-Deerman A, Sinclair C, Taback S, Moffatt M. Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Oct 18;(4):CD003502.
- Jung WJ, Yang HJ, Min TK, Jeon YH, Lee HW, Lee JS, et al. The efficacy of the upright position on gastro-esophageal reflux and reflux-related respiratory symptoms in infants with chronic respiratory symptoms. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:17-23.
- Vandenplas Y, De Schepper J, Verheyden S, Devreker T, Franckx J, Peelman M, et al. A preliminary report on the efficacy of the Multicare AR-Bed in 3-week-3-month-old infants on regurgitation, associated symptoms and acid reflux. *Arch Dis Child* 2010;95:26-30.
- Vandenplas Y. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.
- Horvath A, Dziechciarz P, Szajewska H. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Pediatrics* 2008;122:e1268-77
- Van der Pol R, Langendam M, Benninga M, Van Wijk M, Tabbers M. Efficacy and safety of histamine-2 receptor antagonists. *JAMA Pediatr* 2014;168:947-54.
- Van der Pol RJ, Smits MJ, Van Wijk MP, Omari TI, Tabbers MM, Benninga MA. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:925-35.
- Khoshoo V, Dhume P. Clinical response to 2 dosing regimens of lansoprazole in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:352-4
- Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, Davidson GP. Effect of omeprazole on acid gastroesophageal reflux and gastric acidity in preterm infants with pathological acid reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:41-4.
- Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009;154:514-20.
- Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, Heddle ML, Davidson GP. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003;143:219-23.
- Winter H, Kum-Nji P, Mahomedy SH, Kierkus J, Hinz M, Li H, et al. Efficacy and safety of pantoprazole delayed-release granules for oral suspension in a placebo-controlled treatment-withdrawal study in infants 1-11 months old with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:609-18
- Davidson G, Wenzl TG, Thomson M, Omari T, Barker P, Lundborg P, et al. Efficacy and safety of once-daily esomeprazole for the treatment of gastroesophageal reflux disease in neonatal patients. *J Pediatr* 2013;163:692-8.
- Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker PN, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:14-20.

Deze bijdrage in de serie 'Kleine kwalen bij kinderen' wordt gepubliceerd in de volgende druk van het gelijknamige boek onder redactie van J.A.H. Eekhof, A. Knuistingh Neven en anderen, 3e druk. Amsterdam: Reed Business Education. Publicatie in Huisarts en Wetenschap gebeurt met toestemming van de uitgever.

Ferdinand Schreuder

## Primum non nocere

Wetenschap is niet waardenvrij. De Nederlandse huisartsen beoefenen hun vak en wetenschap met een zeer expliciete morele waarde als richtsnoer: *al-lereerst: geen schade doen*. Dit wordt nogal eens vertaald als 'niks doen, tenzij je weet dat het je patiënt voordeel zal brengen'.

Dat botst wel eens met de opvatting van patiënten, met name die uit andere culturen; zij kunnen de afwachtende houding van de Nederlandse huisarts niet altijd waarderen en verwachten

actie. Ook in filosofisch opzicht is dit adagium twijfelachtig: het gaat ervan uit dat we de gevolgen van ons (niet-)handelen goed kunnen overzien, hetgeen helaas niet waar is; ondanks alle wetenschappelijk onderzoek is slechts een beperkt deel van onze adviezen goed onderbouwd. Die onderbouwing betreft bijna uitsluitend de effecten in het medisch domein. De psychische en maatschappelijke effecten van onze adviezen/behandelingen worden maar mondjesmaat geëvalueerd. Dat geldt

met name voor de niet-medicamenteuze adviezen: van veel leefregels, dieetadviezen en oefenschema's is gunstig effect niet bewezen. Ondertussen kunnen die adviezen de patiënt wel flink belasten, al is het maar met schuldgevoel omdat ze niet worden nageleefd.

Ik zeg hiermee niet dat het niet uitmaakt wat we doen, maar wel wil ik pleiten tegen een zelfgenoegzaam hanteren van een principe. Laten we vooral in samenspraak met de patiënt ons beleid bepalen. ■

