

Refluks hos spædbørn - Et litteraturstudie



Er der evidens for behandling med protonpumpehæmmere hos spædbørn med symptomer på refluks?

Indholdsfortegnelse

Indledning	3
Forskningsspørgsmål	4
Baggrund.....	4
Definition	4
Udredning	5
Behandling GERD	5
Protonpumpehæmmere - mekanisme.....	6
Metode	7
Resultater	9
Diskussion	17
Konklusion	19
Referencer	20

Indledning

I løbet af de senere år er begrebet reflux blandt spædbørn for alvor dukket op. Det er vores opfattelse, at der er i disse tider er mere fokus på denne problematik end tidligere, og at vi i almen praksis og på pædiatriske afdelinger oplever hyppige henvendelser fra forældre, som mistænker, at deres spædbørn lider af reflux/reflukssygdom, og efterspørger behandling.

Gråd og irritabilitet hos spædbørn under 3 måneder er den hyppigste årsag til, at forældre søger lægehjælp¹. Forældre til hyppigt grædende og utilpasse spædbørn, og særligt spædbørn med dårlig nattesøvn, leder ofte efter en forklaring på barnets symptomer – kan reflux være årsag til disse relativt uspecifikke symptomer, og i så fald, kan det behandles?

Dette rejser nogle klinisk relevante spørgsmål: Hvad er spædbarnsreflux? Hvor går grænsen for, hvad der er normalt, og hvad der er sygdom - og hvornår skal vi behandle?

Studier fra udlandet¹ viser en øget tendens til diagnosticering af reflux/reflukssygdom hos spædbørn og medikamentel behandling heraf i almen praksis. 7 % af spædbørn i USA kommer til læge grundet symptomer på reflux, og der har været en signifikant stigning i off-label udskrivelse af proton-pumpehæmmere (PPI) hos spædbørn over de seneste år.² Det har desværre ikke været muligt for os at finde data på dette fra Danmark.

Vi vil i vores opgave se på de danske kliniske guidelines indenfor spædbarnsreflux. Vi vil undersøge, hvad der foreligger af evidens for medikamentel behandling med proton-pumpehæmmere (PPI) til spædbørn med reflux/reflukssygdom, da det er en klinisk problemstilling, vi ganske ofte skal forholde os til i almen praksis.

Med denne opgave ønsker vi at dygtiggøre os indenfor emnet, for således bedre at kunne varetage god og evidensbaseret behandling af vores patienter og yde god vejledning til forældre, i almen praksis.

Forskningsspørgsmål

På denne baggrund har vi valgt at søge at besvare forskningsspørgsmålet: Er der evidens for behandling med protonpumpehæmmere (PPI) hos spædbørn med symptomer på reflux?

Baggrund

Definition:

Gastroøsofageal reflux (GER) hos spædbørn er defineret som spontant tilbageløb af ventrikellindhold til øsofagus med eller uden gylp/opkast og opfattes som en benign tilstand, der oftest aftager i løbet af barnets første leveår. Gylpen er normalt og ses hos over 50% af raske spædbørn i alderen 0-3 måneder (hyppigst omkring 4 måneders alderen, hvor det optræder hos ca. 61%) og ses kun hos ca. 5% af børn i 10-12 måneders alderen⁴.

Reflux forårsages primært af relaksationer i den nedre øsofageale sphincter, da børn fødes med en umoden lukkemekaniske. Den distale øsofagussphincter åbner sig reflektorisk ved udvidelse af ventriklen, hvilket tillader bøvnsning, således at luft ikke fylder mavesækken og giver anledning til smerter. Spædbørns mavesæk er lille i forhold til måltidsmængderne. Desuden er ventrikeltømningen relativ langsom hos spædbørn og sammenholdt med et kort spiserør, medfører reflux oftest, at fødeindholdet når pharynx. I takt med modning af den distale øsofageale sphincter, indtagelse af mere fast føde samt at barnet opholder sig mere i oprejst position, aftager ukompliceret reflux efter 6 måneders alderen.

Gastroøsofageal disease (GERD)/reflukssygdom, defineres som vedvarende, generende symptomer og/eller komplikationer relateret til GER⁵. De symptomer/komplikationer der adskiller GER fra GERD er ikke entydigt defineret, men beskrives flere steder som spiseproblemer/spisevægring, dårlig trivsel, eksessiv gylpen, uforklarlige skrigiture i relation til måltider, luftvejssymptomer som apnø, stridor eller recidiverende pneumonier og øsofagit⁵. GERD forekommer hyppigere hos specifikke grupper af spædbørn, herunder præmature, psykomotorisk retarderede børn og børn med gastrointestinale misdannelser, samt sekundært hos børn med fødevareallergi.

Udredning:

I klinisk praksis kan det være vanskeligt at adskille GERD fra GER, da der er tale om mange uspecifikke symptomer, som i større eller mindre grad forekommer hos alle spædbørn^{4,5}. Det er således vanskeligt at differentiere mellem raske spædbørn, og spædbørn som faktisk har GERD og derfor også vanskeligt at estimere den faktiske prævalens af GERD.

Der er til dato ikke nogen guldstandard indenfor diagnostikken af GERD, og det er ganske omdiskuteret, hvornår og hvordan refluxproblematikken skal udredes, idet man nemt kan komme til at overvurdere og overbehandle en fysiologisk tilstand, som oftest forsvinder spontant med alderen. Det er vores indtryk, at det ofte er graden af bekymring hos forældrene, som er den drivende kraft i behovet for diagnostisk udredning.

I henhold til de nyeste guidelines fra Dansk Pædiatrisk Selskab, oktober 2019⁶, bør udredning og behandling følge nedenstående behandlingsvejledning:

- Anamnese og objektiv undersøgelse: GERD er en klinisk diagnose, og langt de fleste tilfælde diagnosticeres på baggrund af en klinisk vurdering. Såfremt der ikke er mistanke om underliggende sygdom eller anden patologisk tilstand (fx tarmobstruktion, pylorusstenose og fistler til trachea), findes der ikke indikation for yderligere udredning.
- Ved svært påvirkede- eller behandlingsrefraktære børn, kan der være indikation for yderligere udredning med gastroskopi og evt. pH- og manometrimåling.

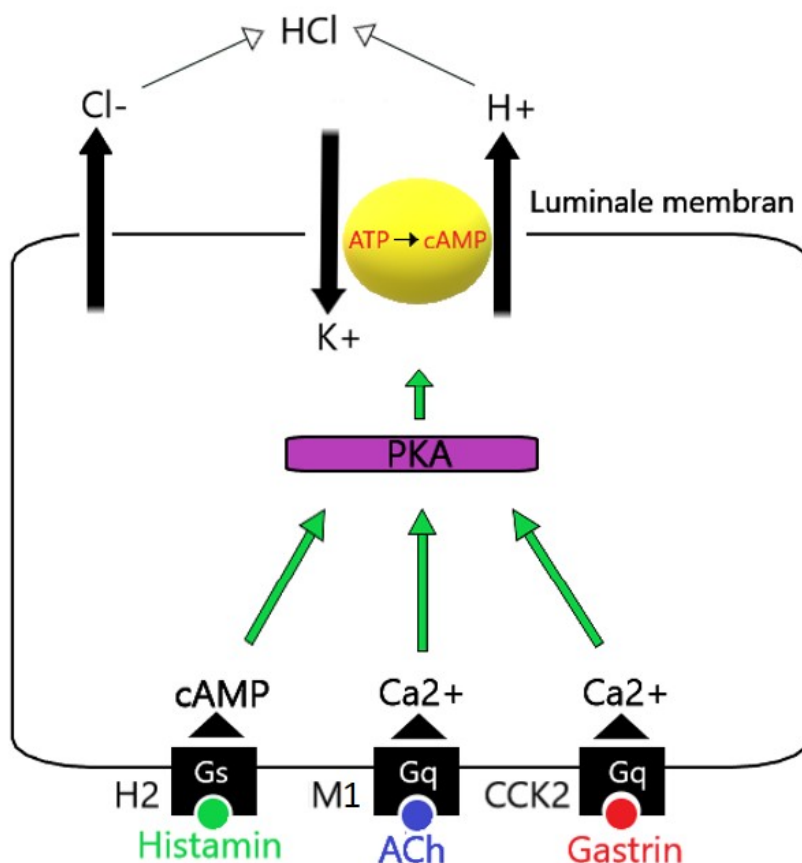
Behandling ved GERD:

- Førstevalg er non-farmakologiske tiltag såsom: Undgå overspisning (hyppigere og mindre måltider), lejring i oprejst position, evt. fortykningsmidler.
- Ved fortsatte symptomer skal barnet ses i pædiatrisk regi. Her iværksættes mælkefri diæt hos ammebørn eller højhydrolyseret MME hos børn der ernæres ved flaske.
- Ved manglende effekt, da iværksættes 4-8 ugers PPI-behandling (Esomeprazol eller Omeprazol, evt. kombineret med syreneutraliserende lægemidler).
- Ved fortsatte symptomer overvejes gastroskopi.

Protonpumpehæmmere – mekanisme:

Parietalcellerne i ventriklen er ansvarlige for produktionen af mavesyre, som dannes ved hjælp af enzymet $H^+/K^+ATPase$, også kaldet protonpumpen. Enzymet sidder i parietalcellernes luminal membrane og udgør det sidste led i sekretionsmekanismen. $H^+/K^+ATPase$ pumper H^+ ind i ventriklen i bytte for K^+ .

Protonpumpehæmmere (PPI) er prodrugs, som aktiveres af saltsyren i parietalcellernes sekretoriske canaliculi til den aktive inhibitor, en sulfenamidforbindelse, der bindes irreversibelt til $H^+/K^+ATPase$. Derved opnås en dosisafhængig reduktion i den intragastriske aciditet, som er uafhængig af det sekretoriske stimulus. Hæmningen estimeres at udgøre 80-95% af den daglige syreproduktion, og syresekretionen vil være hæmmet, indtil nye protonpumper er dannet. Dette forekommer i løbet af 24-48 timer^{3,7,8}.



FIGUR 1: Funktionen af parietalcellens protonpumpe.⁹

Metode

Vi ønskede at belyse effekten af medikamentel behandling i form af PPI-præparater hos spædbørn i alderen 1-12 måneder med symptomer på reflux (GER) eller reflukssygdom (GERD).

Vores opgave er et litteraturstudie baseret på systematisk søgning i PubMed.

D. 21/8-19 lavede vi den første søgning med søgeordene "children or infants" and "gerd or reflux" and "PPI or proton pump inhibitors". Mesh ord var: Infant og proton pump inhibitors. Denne søgning gav 634 hits. Da vi gerne ville indskrænke vores søgning, og da vi som udgangspunkt ønskede at fokusere på randomiserede studier, tillagde vi søgeordene: and "randomized controlled trials". Dette gav os kun 18 hits. Ved gennemgang af disse, fandt vi 3 relevante reviews^{10,11,12} og en klinisk guideline fra "North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition"⁵.

Da vi var nysgerrige på, hvordan det så ud med reflux hos spædbørn og medikamentel behandling heraf i almen praksis, lavede vi søgning nr. 2 med søgeordene: "children or infants" and "gerd or reflux" and "PPI or proton pump inhibitors" and "GP". Denne søgning gav os 2 artikler^{1,13}.

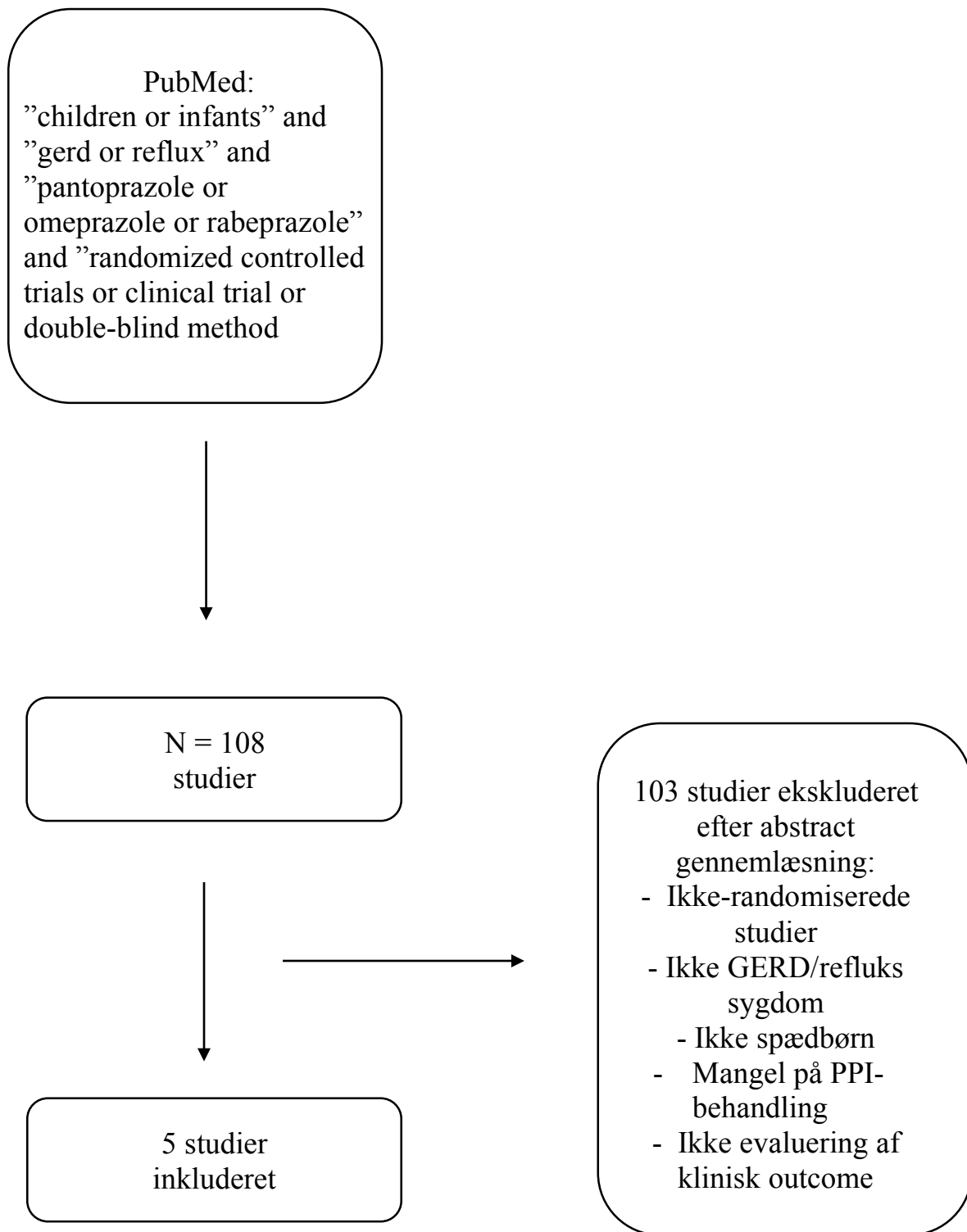
Ved nærmere gennemlæsning af udvalgt materiale, blev vi klogere på vores opgaveformulering, hvilket gav anledning til en yderligere søgning, der var mere specifik og målrettet.

D. 18/9 udførte vi søgning nr. 3 i PubMed med følgende søgeord: "children or infants" and "gerd or reflux" and "pantoprazole or omeprazole or rabeprazole" and "randomized controlled trials or clinical trial or double-blind method". *Se figur 1*. Dette gav 108 hits. Ved gennemlæsning af overskrift og abstracts, kunne vi ekskludere 103 hits, således at vi endte med 5 artikler. Kun fulltekst og engelsksprogede artikler indgik.

Eksklusionskriterier var:

- Studiedesign
- Aldersgruppe
- Forkert diagnose
- Mangel på PPI
- Forkert formål

Vi fandt således 5 relevante studier, alle randomiserede kontrollerede studier, hvor formålet matchede vores opgaveformulering. *Se FIGUR 2*



FIGUR 2. Flowchart over søgestrategi. Antal ekskluderede og inkluderede studier indgår.

Resultater:

Artikelgennemgang:

Moore et al, "Double-blind placebo-controlled trial of Omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux", 2003:¹⁴

Formål: Vurdere effekten af Omeprazol i behandlingen af irritable spædbørn med gastroøsofageal reflux og/eller øsofagitis.

Metode: Dobbeltblindet, placebo-kontrolleret cross-over studie. Irritable spædbørn i alderen 3-12 måneder med hyppig gylpen og irritabilitet/gråd blev rekrutteret til studiet fra pædiatere, alment praktiserende læger og postnatale klinikker i Syd-Australien. Alle børn var i trivsel. Spædbørn der initielt blev rekrutteret til studiet fik foretaget gastroskopi med biopsi og efterfølgende 24 timers øsofageal pH-måling. 30 spædbørn (alder 3 - 10,2 måneder, gennemsnitsalder 5,4 måneder) opfyldte inklusionskriterierne, som var enten reflux-indeks > 5% (pH-værdi < 4 mere end 5% af tiden) eller endoskopisk biopsiverificeret øsofagit. Man randomiserede herefter børnene til 2 ugers behandling med Omeprazol (dosering efter vægt), og 2 ugers behandling med placebo (periode 1 og 2), således en samlet randomiseringsperiode på 4 uger. Effektmål blev vurderet ud fra en kontrol pH-måling ved slutningen af studiet samt forældrenes symptomregistrering undervejs ved dagbog og VAS (visuel analog score).

Resultater: Man fandt et signifikant fald i reflux-indeks fra baseline til slutningen af periode 1 hos børn behandlet med Omeprazol sammenlignet med børn behandlet med placebo ($P < 0,001$). Man fandt dog ingen signifikant forskel i symptomer mellem Omeprazol og placebo ($P = 0,4$ dagbog og $P = 0,214$ VAS). Hos børn med forhøjet reflux-indeks, var der sammenlignet med børn med normalt indeks, ingen forskel i symptomer ved baseline, og hos børnene med forhøjet indeks var der ingen forskel i symptomer om de fik Omeprazol eller placebo ($P = 0,787$ dagbog). For børn med påvist øsofagit kunne man heller ikke påvise forskel i symptomer mellem Omeprazol og placebo.

Konklusion: Omeprazol reducerer øsofageal syre-eksponering påvist ved kontrol pH-måling, men reducerer ikke symptomer (gråd/irritabilitet) sammenlignet med placebo. Hos børn med forhøjet reflux-indeks, patologisk biopsi eller begge dele, var der ingen symptomforskel mellem Omeprazol og placebo. Gråd og irritabilitet aftog fra baseline til slutningen af forsøget uafhængigt af behandling.

Studiets svagheder: Der er tale om et lille studie med kun 30 børn. Det primære rekrutteringskriterie er gråd/irritabilitet, hvilket er et uspecifikt symptom og ikke nødvendigvis relateret til reflux. Inklusionskriteriet i øvrigt er positive fund ved gastroskopi og/eller pH-måling. pH-måling anbefales ikke rutinemæssigt som diagnostisk redskab ved GERD, da man ikke har en egentlig normalværdi hos raske børn at sammenligne med, og studier har påvist ringe korrelation til refluxsymptomer⁵. Spørgsmålet er altså, om man får udvalgt den rigtige population til formålet. Børnene har alle inden studiet modtaget medicinsk behandling med H₂ receptor antagonist, Antacida eller Cisapride – kan det påvirke muligheden for at vurdere effekten af PPI? Det fremgår ikke af artiklen, om der har været forskel på denne behandling grupperne imellem. Er 2 ugers behandling med Omeprazol nok til at kunne vurdere effekt? Endelig er en væsentlig del af effektmålet baseret på forældrenes subjektive symptomregistrering og dermed behæftet med en vis usikkerhed.

Orenstein et al, “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”, 2009:¹⁵

Formål: Undersøge effekt og sikkerhed ved brug af Lansoprazol til behandling af spædbørn med symptomer på GERD, som ikke responderer på non-farmakologisk behandling.

Metode: Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet placebo-kontrolleret, parallel gruppe studie. Fra juni 2006 – maj 2007 rekrutterede 8 centre i USA og 8 i Polen spædbørn i alderen 28 dage til 12 måneder med symptomer på GERD. Børnene blev yderligere screenet for symptomer ved hjælp af et spørgeskema til forældre (I-GERQ-MH). Børn med gråd under eller indenfor 1 time efter mere end 25% af måltider (dokumenteret ved dagbog) trods iværksat non-farmakologiske tiltag af mindst en uges varighed blev inkluderet i studiet. 162 børn blev inkluderet og efterfølgende randomiseret til enten Lansoprazol- eller placebobehandling i 4 uger (gennemsnitsalder 16 uger). Primære effektmål blev vurderet ud fra forældrenes dagbog med hyppighed og varighed af gråd relateret til måltider. Forældrenes dagbog 7 dage forud for randomisering fungerede som baseline for effektmål. Effekt blev defineret som $\geq 50\%$ reduktion i procentvise måltider med gråd eller varighed af gråd. Sekundære effektmål var hyppighed af andre GERD-symptomer (hoste, spisevægring, gylp). Sikkerheden af Lansoprazolbehandlingen blev vurderet ud fra rapporterede bivirkninger, objektiv undersøgelse og laboratorietests.

Resultater og konklusion: Der blev ikke fundet forskel i effekt mellem Lansoprazol og placebo (P = 0,794 for procentvis reduktion af gråd under måltider, P = 0,830 for reduktion i gråd efter måltider). Forfatterne beskriver, at behandlingskrævende alvorlige bivirkninger var signifikant hyppigere i Lansoprazolgruppen sammenlignet med placebogruppen (P = 0,032).

Studiets svagheder: Gråd er uspecifikt for GER/GERD og bruges som både inklusionskriterie og effektmål. Effekten baseres især på forældrenes symptomregistrering og således subjektiv medførende en vis usikkerhed. Der er tale om en lav responsrate, kun 54% responderer, dog ens for begge grupper. Således er det kun 88 børn, der gennemfører randomiseringsfasen. Allerede efter 1 uge af den randomiserede fase kan børn med manglende effekt udgå af randomiseringen og overgå til open-label Lansoprazolbehandling, hvilket sker for 35% fra Lansoprazolgruppen og for 36% fra placebogruppen. Der er tale om et relativt stort frafald på denne baggrund, dog stort set ens for begge grupper. Forfatterne beskriver, at forekomsten af alvorlige bivirkninger under Lansoprazolbehandlingen er signifikant højere sammenlignet med placebo. Der er dog lidt uklarhed om dette, idet de samtidig konstaterer, at bivirkningerne ikke er identificerede som behandlingsrelaterede.

Winter et al, "Esomeprazole for the Treatment of GERD in Infants Ages 1-11 Month", 2012:¹⁶

Formål: Undersøge effekt og sikkerhed ved brug af Esomeprazol hos spædbørn i alderen 1-11 måneder med GERD.

Metode: Multicenter randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret, parallel gruppe, "treatment-withdrawal studie" udført i 33 centre i USA, Frankrig, Tyskland og Polen april 2007-juni 2008. Børn i alderen 1-11 måneder blev inkluderet, hvis de havde GERD vurderet på baggrund af symptomer, endoskopifund, objektiv undersøgelse eller laboratorietests. For inklusion krævedes, at der ikke havde været effekt af konservativ behandling, samt at børnene havde symptomer på GERD (gylp, irritabilitet, hoste, hvæsen, stridor, spiseproblemer) mindst 2 gange per uge over en 4 ugers periode. De første 2 uger af studiet fik alle børn Esomeprazol doseret efter vægt. Herefter blev børnene randomiseret til Esomeprazol eller placebo i 4 uger. Børn der ikke havde effekt af Esomeprazol i løbet af de første 2 uger, eller oplevede forværring, blev ekskluderet og ikke bragt videre til randomisering. Det primære effektmål var tiden fra randomisering til afbrydelse af studiet grundet forværring af symptomer (vurderet på baggrund

af spørgeskema) i løbet af den 4 ugers randomiserede fase. Sikkerheden af Esomeprazol blev evalueret på baggrund af bivirkninger, biokemiske analyser og objektiv undersøgelse. I alt 98 børn indgik, hvoraf 80 endte med at blive randomiseret (gennemsnitsalder 4,9 måneder).

Resultater: Afbrydelse i studiet grundet symptomforværring hos patienter i placebogruppen var 48,8% (20/41) mod 38,5% (15/39) i gruppen der fik Esomeprazol. Forskellen dog ikke signifikant ($P = 0,28$).

Konklusion: Børn behandlet med Esomeprazol havde nedsat risiko for at afbryde studiet grundet forværring af symptomer sammenlignet med placebogruppen. Dog ikke signifikant. Forfatterne beskriver kort at post-hoc analyser antyder signifikant effekt af Esomeprazolbehandling hos en undergruppe af børn, men præcis hvilke symptomer der adskiller denne undergruppe, er ikke klart defineret. Overordnet set fandt man et fald i sværhedsgrad af symptomer i løbet af de første 2 uger, hvor alle børnene behandles med Esomeprazol, og forfatterne konkluderer, at Esomeprazol er veltolereret.

Studiets svagheder: Alle børn der ikke har effekt af Esomeprazol i løbet af de første 2 uger bliver ekskluderet fra yderligere deltagelse. Baggrunden herfor fremgår ikke i artiklen. Man kunne tænke sig, at det er for at sikre, at man herefter har to behandlingsmæssigt sammenlignelige grupper til randomisering. Endvidere kunne man tænke sig et etisk aspekt i denne strategi, idet man ikke ønsker at fortsætte medicinsk behandling på spædbørn, hvis man ikke kan påvise effekt. Som nævnt begrundes det dog ikke i artiklen. Der er tale om et relativt lille studie hvor 80 børn randomiseres. Forfatterne beskriver bedring af symptomer i løbet af de første 2 uger, hvor alle børnene behandles med Esomeprazol. Her er der dog ingen kontrolgruppe, så der vurderes ikke at være tilstrækkeligt grundlag for at kunne konkludere effekt. Studiet er et treatment-withdrawal studie, hvilket vurderes som en potentiel svaghed – er man sikker på at børnene trækker sig grundet behandlingssvigt, eller kan der være andre årsager, som så giver anledning til bias/confounding? Begrebet rebound kan også potentielt spille ind her – i så fald er der risiko for overestimering af effekten af Esomeprazol.

Winter et al. "Efficacy and Safety of Pantoprazole Delayed-release Granules for Oral Suspension in a Placebo-controlled Treatment-withdrawal Study in Infants 1-11 Month Old With Symptomatic GERD", 2010:¹⁷

Formål: At undersøge effektiviteten af Pantoprazol hos spædbørn, 1-11 måneder, med reflukssygdom (GERD).

Metode: Et multicenter, randomiseret, "treatment-withdrawal study" med initial behandlingsfase efterfulgt af double-blinded placebo-kontrolleret fase.

Spædbørn med vedvarende GERD symptomer efter 2 uger med konservative tiltag, fik alle Pantoprazol 1,2 mg pr. kg pr. døgn igennem en periode på 4 uger (OL-fasen). 154 patienter med GERD symptomer blev screenet på 31 forskellige centre. 25 blev sorteret fra, da de ikke matchede inklusionskriterierne, havde abnormal biokemi, dårlig compliance eller efter forældrenes ønske. 129 spædbørn indgik. Dette efterfulgt af behandling i yderligere 4 uger med enten placebo eller Pantoprazol, sidstnævnte udført randomiseret, double-blindet og placebo-kontrolleret, her indgik 106 spædbørn, spædbørn hvis forældre var >80% compliant under OL-fasen indgik. Randomiseringen blev stratificeret efter vægt. Gennemsnitsalder var 5,1 måned. En tredjedel havde undergået diagnostiske tests for GERD. Her havde 19,2% i Pantoprazolgruppen og 24,1% i placebogruppen fået verificeret diagnosen. GERD symptomer blev scoret på ugentlig basis (WGSSs) ud fra daglige elektroniske spørgeskemaer med 5 GERD symptomer (GSQ-I-scores) med følgende parametre: Hyppighed for gylpen/opkast, irritabilitet, synkebesvær/fornemmelse af mælk i den gale hals, skyde hovedet tilbage, spisevægring. Primære endpoint var frafald grundet manglende effekt i den double-blindede fase.

Resultater: I DB-fasen udgik 6 patienter fra hver gruppe pga. manglende effekt af behandling. Registrerede symptomer på GERD faldt signifikant fra baseline i de 4 uger, hvor alle fik Pantoprazol ($P < 0,001$). Der var dog ingen signifikant forskel mellem den gruppe der fik Pantoprazol og placebogruppen under den double-blindede del af behandlingsfasen. Den største forskel mellem placebo og behandlingsgruppe var højere incidens af "skyde ryg/arching back" ved uge 5 i placebogruppen ($P = 0,09$) i forhold til PPI-gruppen ($P = 0,028$).

Konklusion: Pantoprazol reducerede signifikant GERD symptomer i forhold til baseline og blev tolereret godt. Under den double-blindede behandlingsfase, fandt man dog ingen signifikant forskel mellem placebo- og Pantoprazolgruppen.

Studiets svagheder: Der er tale om et relativt lille studie med 106 patienter. Det fremgår ikke præcist, hvordan studie-populationen blev rekrutteret.

Det vurderes vanskeligt at kunne konkludere på effekten af Pantoprazol i løbet af de første 4 uger, da der her ikke var nogen kontrolgruppe. Forfatterne nævner selv, at det kan være en svaghed først at behandle alle patienter med PPI, idet evt. gastrit således bliver behandlet, således at man

efterfølgende ikke kunne dokumentere nogen forskel imellem de to grupper. Naturlig modning af den gastroøsofagale sphinktermuskel kan være en potentiel confounder

Hussain et al. "Safety and Efficacy of Delayed Release Rabeprazole in 1- to 11- Month-Old Infants With Symptomatic GERD", 2014 ²

Formål: At undersøge effekten og sikkerheden ved brug af PPI-præparatet Rabeprazol hos spædbørn med reflux sygdom (GERD).

Metode: Initielt et nonplacebo-kontrolleret open-label studie efterfulgt af et double-blinded randomiseret-kontrolleret studie efter intention-to-treat princippet.

Over en periode på 2 år blev 427 spædbørn fra 69 centre fra i alt 10 lande screenet, hvoraf 344 opfyldte inklusionskriterierne for GERD. Spædbørn mellem 1-11 måneder med diagnosen symptomatisk GERD, som ikke havde effekt af konservativ behandling, og/eller tidligere behandling med syrehæmmende midler, blev screenet. Symptomatisk GERD blev baseret på hyppig gylpen (100%), samt et ud af følgende symptomer: Dårlig trivsel (25%), irritabilitet (89%), udtalt gråd (80%), dårlig søvn (63%), spiseproblemer (58%), skyde ryg under fødeindtag (80%). Diagnosen blev stillet af børnelæger med subspeciale indenfor gastromedicin.

344 spædbørn som havde scoret >16 på refluksscore (I-GERQ) indgik i 1-3 ugers open-label (OL) behandling med Rabeprazol 10 mg pr. dag. 12 fik forud for studiet foretaget endoskopi som en del af udredningen, heraf fik 10 verificeret GERD diagnosen. Kun de børn som viste klinisk effekt af behandlingen senest ved udgangen af uge 3, blev efterfølgende randomiseret til hhv. placebo, Rabeprazol 5 mg eller Rabeprazol 10 mg over en periode på 5 uger. 76 spædbørn frafaldt under OL-fasen, overvejende grundet manglende effekt af behandling, således at 268 blev randomiseret. Antacida var ikke tilladt under DB-fasen. Effektmål var hyppighed af gylpen, vægt i forhold til alder, samt daglige og ugentlige GERD symptom scoringer. Spædbørn som oplevede forværring af symptomerne frafaldt fra studiet.

Resultater: 231 (86%) gennemførte studiet, og frafaldet var ens i alle grupperne (placebo; 90, Rabeprazol 5mg: 90; Rabeprazol 10 mg). Der var ingen forskel på bedring af GERD symptomer i behandlingsgrupperne i forhold til placebogruppen. Middelreduktion af gylpen (-0,79 vs - 1,20 gange pr. dag); P = 0,168, refluksscore: (-1,87 vs - 1,85); P=0,968 og (-1,87 vs -1,85); P=0,968 samt vægtøgning (0,11 vs 0,14); P= 0,440.

Konklusion: For de spædbørn som oplevede effekt af Rabeprazol i OL-fasen, var der ingen forskel på symptomlindring eller vægtøgning for de børn, der fortsatte med PPI (hverken 5 mg eller 10 mg) og dem, som overgik til placebo i yderligere 5 uger i DB-fasen. Alle børnene opnåede symptomlindring over 5 ugers perioden, uanset behandlingen.

Studiets svagheder: Alle fik behandling med PPI i 1-3 uger forud for randomiseringen og de børn, der ikke oplevede bedring, deltog ikke i randomiseringen. Dette design kan muligvis påvirke udfaldet og give anledning til skjult bias på følgende måder:

- 1) Kan man risikere ikke at kunne påvise en reel effekt af PPI under DB-fasen, da man allerede har behandlet en evt. øsofagit og således maskerer en reel effekt?
- 2) Eller kan man risikere at ekskludere de sygeste børn under OL-fasen, da de ikke når at opleve effekt af relativ kort behandling med PPI, således at man fejlagtigt underestimerer effekten af PPI?

Da inklusionskriterierne er relativt brede, er det vanskeligt at adskille fysiologisk GER fra GERD - er det således de rigtige børn, man inkluderer i studiet? Dette vil potentielt give anledning til udvanding. Forfatterne nævner selv, at en potentiel confounder er den naturlige modning af spiserøret og således spontan bedring af refluxsymptomerne uafhængigt af medikamentel behandling.

Studie	Oprindelse	Population	Deltagere	Interventioner	Resultater
<i>Moore et al. 2003</i>	Australien	3-10,2 måneder med irritabilitet, udtalt gråd og unormal pH-værdi/øsophagitt	30	- Omeprazol (hhv 10 mg dgl. ved 5-10 kg el. 10 mg x 2 dgl hvis > 10 kg) - Placebo <i>Behandling 2 uger x 2 (crossover studie)</i>	Omeprazol reducerede øsofageal syre-eksponering, men ikke gråd/irritabilitet sammenlignet med placebo.
<i>Orenstein et al. 2009</i>	USA, Polen	28 dage til 12 måneder med symptomer på GERD, uden effekt af konservativ behandling	162	- Lansoprazol (0,2-0,3 mg/kg/døgn når < 10 uger og 1-1,5 mg/kg/døgn når > 10 uger) - Placebo <i>Behandling max 4 uger</i>	Ingen signifikant forskel mellem Lansoprazol og placebo. Flere bivirkninger i Lansoprazolgruppen
<i>Winter et al. 2012</i>	USA, Polen, Tyskland, Frankrig	1-11 måneder med GERD symptomer med initial effekt af Esomeprazole	80	- Esomeprazol (2,5 mg/døgn ved 3-5 kg, 5 mg/døgn ved > 5-7,5 kg, 10 mg/døgn > 7,5-12 kg) - Placebo <i>Behandling i 6 uger. OBS alle i 2 uger (withdrawal studie)</i>	Effekt af Esomeprazol i behandlingsfasen blev påvist. Ingen signifikant forskel under randomisering.
<i>Winter et al. 2010</i>	USA, Polen, Syd Afrika, Canada	28 dage til 12 måneder med GERD uden effekt af konservativ behandling	106	- Pantoprazol 1,2 mg/kg/døgn - Placebo <i>Behandling i 8 uger. OBS alle i 4 uger (withdrawal studie)</i>	Effekt af Pantoprazol i behandlingsfase blev påvist. Ingen signifikant forskel under randomisering.
<i>Hussain et al. 2014</i>	Polen, USA, Holland, Syd Afrika, Belgien, Ungarn, Israel, Bulgarien, Italien	1-11 måneder med GERD symptomer uden effekt af konservativ behandling, men effekt af Rabeprazol i open-label fase.	268	- Rabeprazol 5 mg/døgn - Rabeprazol 10 mg/døgn - Placebo <i>Behandling i 5 uger. OBS alle i 1-3 uger (withdrawal studie)</i>	Ingen forskel på bedring af GERD symptomer i behandlingsgrupperne i forhold til placebogruppen.

TABEL 1: Oversigt over de inkluderede studier

Diskussion

I vores opgave ønskede vi at undersøge, hvorvidt der er evidens for behandling med PPI hos spædbørn med symptomer på reflux. Ingen af vores studier har kunne påvise signifikant effekt af PPI hos disse børn. Visse studier^{16,17} beskriver en mulig effekt af Esomeprazol og Pantoprazol (men altså ikke signifikant), og der er her tale om et studiedesign (treatment withdrawal) med flere svagheder. Et enkelt studie¹⁵ beskriver en signifikant øget risiko for behandlingskrævende bivirkninger under Lansoprazol behandlingen – ingen af vores øvrige studier har påvist lignende, og det er i artiklen uklart, om bivirkningerne reelt er relateret til behandlingen.

Vores fund stemmer godt overens med den nyeste behandlingsvejledning for reflux hos spædbørn fra Dansk Pædiatrisk Selskab, som netop er udgivet i oktober 2019. Her anbefales ikke PPI som standardbehandling. I første omgang anbefales non-farmakologiske tiltag, og PPI er først indiceret ved svære tilfælde, og i så fald anbefales behandlingen iværksat af en speciallæge i pædiatri.

Vi har i vores litteraturstudie bevidst søgt RCT-studier for at opnå højest muligt kvalitets- og evidensniveau. Selvom vi har været kritiske i vores valg af studiedesign, må vi erkende, at 3 ud af 5 studier er treatment withdrawal studier, hvor vi kan være i tvivl, om grundlaget for konklusion er af samme kvalitet som øvrige RCT-studier. Vores hypotese er, at man ud fra et etisk perspektiv bedre kan argumentere for at lave denne type studier på spædbørn, idet man så ikke fortsætter medicinsk behandling på spædbørn, som lader til ikke at have effekt, og som potentielt kan give bivirkninger. Desuden formoder vi, at det kan være en metode, hvor man forsøger at eliminere skjulte bias ved kun at randomisere børn, der har effekt af behandlingen, og dermed får man en mere selekteret og sammenlignelig gruppe.

Generelt har studierne været små. Inklusionskriterierne i studierne varierer og er ofte ganske uspecifikke, fx gråd/irritabilitet. Udfordringen ved at undersøge dette emne er netop, at definitionen på GERD er relativ uspecifik og dækker over en lang række af symptomer, som også forekommer hos en stor andel af raske spædbørn. En væsentlig svaghed og mulig bias (selektionsbias) gældende for alle vores studier er da også, om man på baggrund af inklusionskriterierne får udvalgt den rigtige population (altså spædbørn som faktisk har GER/GERD), og dermed får mulighed for reelt at måle effekten af PPI. Såfremt inklusionskriterierne er for vage/uspecifikke, risikerer man at inddrage ”raske” spædbørn og dermed underestimere en evt. effekt af PPI.

En potentiel confounder som er fælles for vores studier, er den aldersbetingede fysiologiske modning af spiserøret, som medfører en spontan bedring af refluksymptomer over tid, uanset evt. behandling. Således kan man risikere at fejltolke/underestimere en evt. effekt af PPI. Hvis dette reelt havde haft betydning, ville vi dog forvente at se en vis trend for effekt af PPI i flere af

vores studier idet modningen, og den spontane bedring må antages at være ens for begge grupper, forudsat at børnene er ligeligt fordelt i forhold til alder.

I flere af vores studier er der relativ kort behandlingsvarighed. Kan man forvente reel effekt efter få ugers behandling?

Sammenligner man den nyeste guideline for reflux hos spædbørn fra Dansk Pædiatrisk Selskab med den tidligere fra 2012, bliver det klart, at man er blevet mere tilbageholdende med behandling med PPI-præparater. Det samme gør sig gældende for udredning med diagnostiske tests såsom pH-målinger og gastroskopi, hvor positive fund har vist dårlig sammenhæng med symptomer. Sidstnævnte er i overensstemmelse med især et af vores studier¹⁴, hvor man ikke finder flere symptomer hos børn med øget syreeksponering eller øsofagit, sammenlignet med børn med normale fund. Det kunne tyde på, at en del af symptomerne hos spædbørn med reflux i højere grad skyldes mekanisk irritation/ubehag i relation til gylpen, fremfor en syrerelateret påvirkning af spiserøret. Det ville være interessant med flere studier på området.

Konklusion

Vores arbejde med denne opgave har givet os et bedre overblik over hvad spædbarnsrefluks er, og har rustet os til en mere kvalificeret og evidensbaseret rådgivning af forældre, vi møder i almen praksis, som mistænker at deres barn lider af refluks. Ud fra vores gennemgang af litteraturen på området, er der ikke evidens for behandling med protonpumpehæmmere hos spædbørn med symptomer på refluks/reflukssygdom. Et enkelt af vores studier¹⁵ beskriver øget risiko for behandlingskrævende bivirkninger under behandling med PPI sammenlignet med placebo. Såfremt dette er tilfældet, er der yderligere grund til at være tilbageholdende med behandlingen.

I vores møde med denne patientgruppe og deres forældre i almen praksis, er det vigtigt at være lydhør overfor problematikken, lave en grundig objektiv undersøgelse af barnet og give god information og vejledning til forældrene om, at dette er en godartet tilstand, som oftest forsvinder med alderen. Konservativt tiltag er førstevalg, og der er til dato ikke evidens for, at PPI-behandling har effekt, selv ikke hos spædbørn som ved gastroskopi, har fået påvist syreskader/øsofagit. Det er vores holdning, at udskrivelse af protonpumpehæmmere til spædbørn under 12 måneder, ikke er noget, der bør foregå i almen praksis.

.

Referencer:

1. Kirby et al. "Infant gastro-oesophageal reflux disease (GORD): Australian GP attitudes and practices", 2016
2. Hussain et al. "Safety and Efficacy of Delayed Release Rabeprazole in 1- to 11- Month-Old Infants With Symptomatic GERD", 2014
3. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/midtjylland/almen-praksis/laegemidler/medicin-i-midt-2017-2019/informationspakker/ppi/>.
4. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/mave-tarm/gastrooesofageal-refluks-hos-boern/>
5. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPHGAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN), 2018.
6. http://www.paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2019/Refluksguideline_vs_4.0.pdf
7. Basal og klinisk farmakologi, 3. Udgave, FADL's forlag. Side 229.
8. Medical Biochemistry, second edition. Forlag: Elsevier mosby. Side 90.
9. <https://www.studocu.com/da/document/kobenhavns-universitet/farmakologi/andet/12-mave-tarm-kanalen-se-desuden-11/2141855/view>
10. Zambam de MATTOS et al. "Antisecretory treatment for pediatric gastroesophageal reflux disease – a systematic review", 2017
11. KC Leung MBBS, "Gastroesophageal reflux in children: an updated review", 2019
12. Rachel J. van der Pol. et al. "Efficacy of proton-pump Inhibitors in children With Gastroesophageal Reflux Disease: A systematic Review", 2011
13. Bell et al. "Acid suppressants for managing gastro-oesophageal reflux and gastro-oesophageal reflux disease in infants: a national survey", 2018
14. Moore et al. "Double-blind placebo-controlled trial of Omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux", 2003
15. Orenstein et al. "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", 2009
16. Winter et al. "Esomeprazole for the Treatment of GERD in Infants Ages 1-11 Month", 2012
17. Winter et al. "Efficacy and Safety of Pantoprazole Delayed-release Granules for Oral Suspension in a Placebo-controlled Treatment-withdrawal Study in Infants 1-11 Month Old With Symptomatic GERD", 2010