

# Protonpompinhibitoren voor zuigelingen die lastig zijn na de maaltijd?

- **Klinische vraag** Wat is het effect op huilen en lastig zijn na de voeding en wat is de veiligheid van lansoprazol versus placebo bij zuigelingen met symptomen die kunnen te wijten zijn aan gastro-oesofageale refluxziekte (GORD)?
- **Achtergrond** In België zijn protonpompinhibitoren (PPI) en H<sub>2</sub>-antihistaminica niet geregistreerd voor gebruik bij zuigelingen. Hun werkzaamheid en veiligheid bij zuigelingen is onvoldoende aangetoond. Toch worden ze frequent voorgeschreven voor deze leeftijdsgroep als proeftherapie voor symptomen die kunnen te wijten zijn aan GORD. In België kregen naar schatting 20 000 zuigelingen, geboren tussen 2007 en 2008, een PPI of een H<sub>2</sub>-antihistaminicum terugbetaald.

## Analyse

M. Van Winckel

## Referentie

Orenstein SR, Hassal E, Furmaga-Jablonska W, et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton-pump-inhibitor lansoprazol in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr* 2009;154:514-20.

## Bestudeerde populatie

- 184 zuigelingen van één tot twaalf maanden met een mediane leeftijd van 16 tot 18 weken; acht centra in de V.S. en acht centra in Polen
- inclusiecriteria: >2 kg; dagelijks huilen of lastig zijn gedurende minstens één uur volgend op minstens 25% van de maaltijden; blijvende last na één tot twee weken proefbehandeling met een niet-medicamenteuze behandeling (minder blootstelling aan tabaksrook, aanpassing van de voeding zoals frequentere kleinere maaltijden en ingedikte voeding, houdingsmaatregelen zoals vermijden van ruglig na de maaltijd)
- objectivering van GOR (door diagnostisch onderzoek (pHmetrie,...) was niet vereist
- exclusiecriteria: o.a. aangeboren gastro-intestinale aandoeningen, abnormaal klinisch onderzoek of laboratoriumonderzoek, gebruik van een PPI tijdens 30 dagen of van H<sub>2</sub>-antihistaminica tijdens zeven dagen vóór de inclusie.

## Onderzoeksopzet

- multicenter, gerandomiseerd, **dubbelblind**, placebogecontroleerd onderzoek
- interventie: lansoprazol (n=81) nuchter toegediend als suspensie van microgranula aan een dosis van 0,3 tot 0,5 mg/kg/dag voor zuigelingen ≤ tien weken en van 1 tot 1,5 mg/kg/dag voor zuigelingen > tien weken versus placebo (n=81) gedurende vier weken
- mogelijkheid van overschakeling naar **open label** lansoprazol indien na ≥ één week geen verbetering (dosis in functie van leeftijd en gewicht)
- verderzetting van doeltreffende medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandelingen toegelaten
- noteren van voedingsmomenten en (voedingsgerelateerde) symptomen door de ouders in een dagboek.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: aantal en duur van de huilbuien gedurende minstens één uur na de maaltijd; vermindering met ≥50% op week vier (of laatste week van dubbelblinde fase

voor deelnemers die de studie vroegtijdig stopten) werd beschouwd als respons

- secundaire uitkomstmaten: andere symptomen van GORD, globale evaluatie van de ernst van de klachten door de ouders en de behandelende arts op een schaal van 0 (afwezig) tot 5 (zeer ernstig), aanwezigheid van wheezing
- (ernstige) ongewenste effecten
- **intention to treat analyse.**

## Resultaten

- geen statistisch significant verschil voor het vroegtijdig stoppen van de dubbelblinde behandeling (35 en 36%)
- primaire uitkomstmaat: geen verschil tussen beide groepen in aantal kinderen met respons (54%)
- geen significant verschil tussen beide groepen in aantal voedingsmomenten dat gepaard ging met hoesten, regurgitatie, voeding stoppen of weigeren, rugwaarts krommen, wheezing en heesheid
- geen verschil wat betreft globale beoordeling door de ouders of de behandelende arts
- geen significant verschil tussen beide groepen in ongewenste effecten (zoals luchtweginfecties, koorts, eczeem, diarree,...); wel meer ernstige ongewenste effecten (waarvoor hospitalisatie vereist was zoals dehydratie, lage luchtweginfectie,...) met lansoprazol versus placebo (12% versus 2%; p=0,032).

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat er geen verschil bestaat in effectiviteit tussen lansoprazol en placebo op gebied van GORD-gerelateerde symptomen bij kinderen tussen één en twaalf maanden. In de groep behandeld met lansoprazol kwamen vaker ernstige ongewenste effecten voor, in het bijzonder lage luchtweginfecties.

**Financiering:** Takeda Global Research & Development Center Inc.

**Belangenconflicten:** drie van de zes auteurs zijn 'consultant' bij Takeda Global Research & Development Center en bij andere firma's die protonpompinhibitoren commercialiseren; twee van de zes auteurs zijn werknemers bij Takeda.

1. Moore DJ, Tao BS, Lines DR et al. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr* 2003;143:219-23.
2. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM, Christoffel KK. One year follow-up of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. *Pediatric Practice Research Group. Pediatrics* 1998;102:e67-70.
3. Van Winckel M. Ingedikte voeding voor zuigelingen met gastro-oesofageale reflux? *Minerva* 2009;8(9):124-5.

4. *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).* Co-chairs: Yvan Vandenplas and Colin Rudolph. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.

## Methodologische beschouwingen

Deze studie heeft een sterk onderzoeksdesign (grote groep patiënten, blokrandomisatie, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd) en is zeer helder en gedetailleerd beschreven. Het aantal inclusies dat nodig was om een studie te hebben met  $\geq 80\%$  power om de superioriteit van lansoprazol aan te tonen, werd gehaald. Voor de powerberekening werd uitgegaan van een respons op placebo van  $\leq 25\%$  en een respons op lansoprazol van  $\geq 50\%$ . De placeborespons bleek achteraf wel groter te zijn (54%). Het enige zwakke punt, zoals ook door de auteurs aangegeven, is het feit dat er kon overgeschakeld worden naar open label lansoprazol indien geen of onvoldoende respons na minstens één week behandeling. Als gevolg hiervan duurde de dubbelblinde fase bij 17 zuigelingen niet langer dan één week en bij 55 zuigelingen minder dan de voorziene vier weken.

## Resultaten in perspectief

Uit de resultaten van deze studie blijkt dat er géén argumenten zijn om PPI's als proeftherapie op te starten bij zuigelingen die lastig zijn tijdens of kort na de voeding. In hun discussie wijzen de auteurs er wel op dat de gebruikte dosis en de galenische vorm van lansoprazol en de korte studieduur (slechts vier weken) de resultaten kunnen beïnvloed hebben. Het is echter weinig waarschijnlijk dat met lansoprazol na een langere dubbelblinde fase toch een voordeel zou opgetreden zijn. Deze studie bevestigt de resultaten van een andere placebogecontroleerde studie met omeprazol bij prikkelbare zuigelingen met GOR<sup>1</sup>, waar men evenmin een verschil kon aantonen tussen de behandelde groep en de placebogroep.

De onderzoekers evalueerden het effect van lansoprazol versus placebo op symptomen die toegeschreven worden aan gastro-oesofageale reflux. Ze baseerden zich hiervoor op de gestandaardiseerde I-CERQquestionnaire. Deze vragenlijst is echter alleen gevalideerd voor zuigelingen met bewezen GORD (gestoorde slokdarmphmetrie en erosieve oesofagitis). De zeer hoge respons in de placebogroep kan erop wijzen dat de symptomen niet veroorzaakt zijn door zure gastro-oesofageale reflux of dat de klachten op een spontane manier, al dan niet met niet-medicamenteuze maatregelen, gradueel verminderen na verloop van tijd. Een cohortonderzoek beschreef deze spontane gunstige evolutie<sup>2</sup>. Door PPI's (of andere medicatie) te geven voor deze problematiek medicaliseren we een gedrag dat waarschijnlijk normaal is bij zuigelingen. De vaststelling dat na open label lansoprazol 80% van de ouders en 85% van de artsen vonden dat de symptomen minder erg waren tegenover 49 tot 56% na de dubbelblinde fase, wijst op een belangrijke expectation bias van de behandeling bij ouders en artsen.

## Voor de praktijk

Voor zuigelingen die lastig zijn na de maaltijd bestaat er geen eenduidige behandeling. Uit deze studie blijkt dat lansoprazol geen invloed heeft op het verloop van de klachten. Gebruik van lansoprazol gaat bovendien gepaard met meer ernstige ongewenste effecten, zoals lage luchtweginfecties. In een eerdere bespreking van Minerva wezen we erop dat indikken van de voeding slechts een gering effect heeft op de vermindering van regurgitatie<sup>3</sup>. De aanpak van symptomen van gastro-oesofageale reflux bij kinderen bestaat vooral in het bijstellen van het verwachtingspatroon van ouders en van hun kennis over normaal gedrag van zuigelingen. Daarnaast kunnen ondersteunende niet-medicamenteuze maatregelen (rust en regelmaat, 'voeden op verzoek' en dit 'verzoek' goed leren interpreteren om zowel over- als ondervoeding te vermijden) een plaats hebben.

De resultaten van deze studie mogen niet geëxtrapoleerd worden naar zuigelingen met bewezen GORD. Voor deze laatste groep patiënten bestaat wel een indicatie voor zuurremmende medicatie<sup>4</sup>.

### ● Besluit Minerva

Uit deze studie blijkt dat de placeborespons bij zuigelingen die lastig zijn tijdens of kort na de maaltijd even groot is als de respons op lansoprazol. Het gebruik van lansoprazol in deze context kan ernstige ongewenste effecten uitlokken.

