

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

December 2019



INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

IN SAMENWERKING MET

Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland
Nederlandse Vereniging van Ziekenhuis Apothekers
Nederlandse Vereniging van Maag- Darm- Leverartsen
Nederlandse Vereniging voor Kinderchirurgie
Nederlands Huisartsen Genootschap
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten
Stichting Kind & Ziekenhuis

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

Richtlijn gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen van 0 – 18 jaar
© 2019

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
Mercatorlaan 1200
3528 BL Utrecht
088 282 3306
nvk@nvk.nl
www.nvk.nl

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven.

Samenstelling kernwerkgroep (2018)

Mw. Dr. M.M. Tabbers, projectleider

Mw. Dr. M.M.J. Singendonk

Samenstelling werkgroep

AJN:	mw. E. Vlaanderen
NVZA:	mw. B. Witjes
NVMDL:	dhr. prof. dr. A.J. Bredenoord
NVKC:	mw. dr. M. Lindeboom
NHG:	dhr. dr. G. Elshout
NVKMDL:	dhr. prof. dr. M.A. Benninga
NVAVG:	mw. M. Walinga (meelezer)
Kind en Ziekenhuis:	mw. R. de Jonge (meelezer)

De werkgroep is multidisciplinair samengesteld: zoveel mogelijk beoefenaars uit uiteenlopende disciplines, betrokken bij diagnostiek en behandeling van gastro-oesofageale refluxziekte bij kinderen in de eerste, tweede en derde lijn, zijn verzocht te participeren, als ook vertegenwoordigers vanuit patiëntenverenigingen. Leden van de werkgroep werden via de betreffende (wetenschappelijke) verenigingen verzocht zitting te nemen in de werkgroep op grond van hun persoonlijke expertise en/of affiniteit met het onderwerp. Zij ontvingen voor hun aanwezigheid bij werkgroepvergaderingen vacatiegelden en een reiskostenvergoeding.

INHOUDSOPGAVE (1)

	Overzicht afkortingen	6
	Samenvatting	7
1.	Inleiding	11
1.1	Achtergrond	11
1.2	Doelgroep en doelstelling	11
1.3	Definities en symptomen	12
1.4	Incidentie en prognose	13
1.5	Werkwijze richtlijnontwikkeling	14
1.6	Uitgangsvragen	17
1.7	Totstandkoming van de aanbevelingen	18
1.8	Patiëntenperspectief	18
1.9	Implementatie en indicatorontwikkeling	18
1.10	Juridische betekenis van richtlijnen	19
1.11	Herziening van richtlijn	19
1.12	Onafhankelijkheid werkgroepleden	19
2.	Resultaten	20
2.1	Uitgangsvraag diagnostiek	20
	a. endoscopie met bipten	22
	b. pH-metrie	22
	c. pH-impedantiemetrie	23
	d. scintigrafie	24
	e. röntgenonderzoek (barium slikfoto)	25
	f. manometrie	25
	g. biomarkers	26
	h. proefbehandeling met PPI	27
2.2	Uitgangsvraag niet-farmacologische therapie	28
	a. ondersteuning en educatie van patiënt en ouders	28
	b. houdingsadviezen	28
	c. leefstijladviezen	30
	d. verdikken van de voeding	30
	e. vermindering voedingsvolume of –frequentie	32
	f. eliminatie van koemelkeiwit	32
2.3	Uitgangsvraag farmacologische therapie	33
	a. antacida en alginaten	34
	b. zuurremming	34
	c. prokinetica	39
2.4	Uitgangsvraag chirurgie	42
2.5	Uitgangsvraag verwijzing	43
3.	Specifieke patiëntenpopulaties	45
	a. kinderen met een verstandelijke beperking	45
	b. premature kinderen	47
	c. autistische kinderen	47
4.	Indicatoren	48
5.	Voorstellen voor verder wetenschappelijk onderzoek	50
6.	Patiëntenversie van de richtlijn	53
	Referenties	56

INHOUDSOPGAVE (2)

Boxen

1.	Definities	64
----	------------	----

Tabellen

1.	Symptomen en signalen van GORZ bij kinderen	65
2.	Alarmsymptomen	66
3.	Differentiaaldiagnose van GORZ bij kinderen	67

Figuren

1.	Kind $\leq$ 12 maanden met klachten die wijzen op refluxziekte	68
2.	Kind $>$ 12 maanden tot 18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte	69

Appendices

1.	Zoekstrategie	70
2.	Flow-charts	77
3.	Niveau van bewijskracht van de conclusie	83
4.	Risk of bias tabel (Uitgangsvraag 1)	120
5.	Evidence tabellen (Uitgangsvragen 2 en 3)	122
6.	Overzicht geneesmiddelen	165

Overzicht afkortingen

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
GOR	Gastro-oesofageale reflux
GORZ	Gastro-oesofageale refluxziekte
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
H ₂ -antagonist	histamine-2-receptor antagonist
I-GERQ-R	infant gastroesophageal reflux questionnaire revised
PPI	proton pump inhibitor (protonpompremmer)
RR	relatief risico
QUADAS	Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy
95%CI	95% betrouwbaarheidsinterval

Samenvatting

Aanbevelingen en veranderingen ten opzichte van de NVK richtlijn uit 2012.

Nieuwe aanbevelingen of aanbevelingen die inhoudelijk verschillen van de aanbevelingen uit de richtlijn uit 2012, zijn schuingedrukt.

Definities:

Gastro-oesofageale reflux (GOR) is de terugvloed van maaginhoud in de slokdarm, vaak met regurgitatie. Er is sprake van gastro-oesofageale GOR-ziekte (GORZ) wanneer dit leidt tot hinderlijke klachten die het dagelijks leven beïnvloeden en/of complicaties geven zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, slaapproblemen, voedselweigering en groeivertraging.

Zuigelingen: leeftijd 0 – 12 maanden

Kinderen: leeftijd > 12 maanden

Wanneer geen leeftijdsspecificatie wordt gegeven, gelden uitspraken en/of aanbevelingen voor de gehele populatie van 0 – 18 jaar.

Diagnostiek:

De diagnose GORZ wordt gesteld op basis van anamnese en het ontbreken van alarmsymptomen en/of afwijkingen bij lichamelijk onderzoek. Voor symptomen geassocieerd met GORZ, alarmsymptomen en de differentiaaldiagnose van GORZ zie tabellen 1 t/m 3.

Een gouden standaard test om de diagnose GORZ bij kinderen te stellen ontbreekt. Om de diagnose GORZ te stellen is geen aanvullend onderzoek nodig. Bij bepaalde indicaties kan aanvullend onderzoek overwogen worden, te weten:

1. Een endoscopie met bipten kan gebruikt worden om complicaties van GORZ vast te stellen wanneer aantasting van de mucosa wordt vermoed, wanneer een andere diagnose dan GORZ vermoed wordt (zoals eosinofiele oesofagitis of coeliakie) of wanneer wordt overwogen om therapie te intensiveren.
2. Een pH-impedantiemetrie heeft de voorkeur boven een pH-metrie en kan overwogen worden om:
 - persisterende GOR symptomen te correleren met zure en niet-zure GOR episodes (advies: meting zonder zuurremmende medicatie).
 - de rol van zure en niet-zure reflux in de etiologie van oesofagitis en andere GOR gerelateerde symptomen en complicaties te onderzoeken.

- de effectiviteit van zuurremmende medicatie te evalueren, i.e. bepalen van oesofageale zuurexpositie (advies: meting met zuurremmende medicatie).
 - Om het onderscheid te maken tussen niet-erosieve GORZ, hypersensitiviteit en functioneel zuurbranden bij patiënten met normale endoscopie.
3. Een pH-metrie kan overwogen worden voor kinderen > 12 maanden, wanneer er geen beschikking is over een pH-impedantiemetrie. Met een pH-metrie kan geen onderscheid gemaakt worden tussen zure en niet-zure reflux en heeft derhalve geen aanvullende waarde voor zuigelingen.
 4. Barium röntgenonderzoek kan gebruikt worden om anatomische afwijkingen uit te sluiten.
 5. Een manometrie kan overwogen worden wanneer een motiliteitsstoornis van de slokdarm wordt vermoed.
 6. *Een 4- tot 8-weekse proefbehandeling met PPI kan alleen overwogen worden om de diagnose GORZ te stellen bij kinderen > 12 maanden met typische GOR-symptomen (i.e. zuurbranden, retrosternale of epigastrische pijn).*

Behandeling:

- Niet-medicamenteus:
1. *De werkgroep adviseert om educatie en ondersteuning van ouders als eerste stap te integreren in de behandeling van kinderen met GORZ. Ouders en kinderen dienen geïnformeerd te worden over de mogelijke relatie tussen overgewicht/obesitas, gebruik van alcohol, roken en indirecte blootstelling aan sigarettenrook en de ernst en frequentie van GOR-symptomen.*
 2. Hierna is verdikken van de voeding de volgende stap in de behandeling zuigelingen met GOR-symptomen spugen en regurgitatie.
 3. *Voedingsvolume en frequentie dienen aangepast te worden conform leeftijd en gewicht om overvoeding te voorkomen.*
 4. *Een periode van 2 – 4 weken met een koemelkeiwitvrij dieet (intensief gehydrolyseerde voeding) dient overwogen te worden bij zuigelingen met GOR-symptomen waarbij overige niet-farmacologische interventies onvoldoende voor symptoomreductie hebben gezorgd.*
 5. Houdingsadvies (i.e. linkerzijligging of verhoging van het hoofdeinde van het bed) wordt afgeraden om GOR-symptomen te behandelen bij slapende zuigelingen.
 6. Voor kinderen > 12 maanden kunnen linker zijligging of verhoging van het hoofdeinde van het bed worden overwogen om GOR-symptomen te behandelen.
 7. Alternatieve geneeswijzen en pre- en probiotica worden niet aangeraden voor de behandeling van GORZ bij kinderen.

- Medicamenteus:

1. Wanneer niet-farmacologische interventies onvoldoende effectief zijn en/of wanneer er sprake is van gecompliceerde GORZ, wordt farmacologische behandeling overwogen.
2. PPIs en H₂-antagonisten worden niet aangeraden voor de behandeling van GOR-symptomen (huilen/prikkelbaarheid of spugen/regurgitatie) bij verder gezonde zuigelingen.
3. Een 4-8 weekse proefbehandeling met PPIs wordt aanbevolen als eerste keus behandeling voor GORZ en GORZ-gerelateerde complicaties (zoals oesofagitis) bij zuigelingen en kinderen (Tabel 1).
4. H₂-antagonisten kunnen worden overwogen als tweede keus behandeling wanneer PPIs gecontra-indiceerd zijn.
5. *Effect van zuurremmende behandeling dient 4-8 weken na start geëvalueerd te worden, waarbij alternatieve oorzaken voor uitblijven van effect van behandeling uitgesloten moeten worden. Daarna dient de blijvende noodzaak van zuurremmende behandeling steeds regelmatig geëvalueerd te worden.*
6. Het gebruik van antacida of alginaten evenals prokinetica voor de behandeling van GORZ wordt afgeraden.

- Chirurgie:

Antireflux chirurgie (fundoplicatie), dient alleen in zeer specifieke gevallen overwogen te worden, nádat eventuele andere onderliggende oorzaken zijn uitgesloten wanneer er sprake is van:

- Levensbedreigende complicaties van GORZ na falen van optimale (non)farmacologische therapie.
- GORZ refractair voor optimale (non-)farmacologische therapie.

Verwijzing:

Kinderen met symptomen en/of complicaties die passen bij GORZ moeten naar een algemeen kinderarts verwezen worden als:

1. Er alarmsignalen of symptomen zijn die andere pathologie doen vermoeden waarvoor verwijzing naar de tweede lijn geïndiceerd is.
2. Men zich niet bekwaam voelt medicamenteuze therapie te starten maar wanneer dit op basis van de symptomen wel geïndiceerd is.

Kinderen met symptomen en/of complicaties die passen bij GORZ moeten naar een kinderarts MDL verwezen worden als:

1. Er alarmsignalen of symptomen zijn die een andere onderliggende gastro-intestinale aandoening doen vermoeden waarvoor verwijzing naar de derde lijn geïndiceerd is.
2. Patiënten waarbij klachten niet afnemen ondanks optimale medicamenteuze therapie gedurende 8 weken.
3. *Patiënten waarbij medicamenteuze behandeling niet afgebouwd kan worden na 6-12 maanden*
4. Er een indicatiestelling voor het verrichten van een pH-impedantiemetrie, motiliteitsonderzoek, gastroscopie of anti-reflux chirurgie is (verwijzing voor chirurgie vindt plaats via de kinderarts MDL).

1. Inleiding

1.1 Achtergrond

Gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) is een zeer frequent voorkomende aandoening op de zuigelingen- en kinderleeftijd die gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van symptomen van gastro-oesofageale reflux (GOR) en/of de aanwezigheid van mucosale schade in de distale slokdarm. De behandeling van ongecompliceerde GORZ bij kinderen kan in theorie voor het grootste deel in de nulde en/of eerstelijns gezondheidszorg plaatsvinden, waarbij het geven van uitgebreide uitleg, geruststelling van ouders en patiënt over het vaak benigne karakter van de aandoening en het initiëren van niet-medicamenteuze interventies in de meeste gevallen afdoende zijn. In de praktijk blijkt echter dat het onderscheid tussen fysiologische GOR en pathologische GORZ lastig te maken is op basis van klinische symptomen. Daarnaast bestaat er geen gouden standaard diagnostische test. Op de kinderarts (MDL) rust de taak vast te stellen of de diagnose GORZ juist is en te beoordelen of aanvullend onderzoek nodig en daarnaast te analyseren of medicamenteuze behandeling noodzakelijk is en, indien mogelijk, een meer effectieve behandeling in te stellen.

1.2 Doelgroep en doelstelling

De richtlijn is geschreven voor alle behandelaren die te maken hebben met deze groep kinderen van de nulde tot de derdelijns gezondheidszorg. Het doel van deze richtlijn is te komen tot een betere herkenning, optimalisering van de diagnostiek en behandeling van 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.^{1, 2} Specifieke patiëntenpopulaties en hoog risicogroepen worden in een afzonderlijke paragraaf besproken. Er wordt in deze richtlijn onderscheid gemaakt tussen zuigelingen (0 tot 12 maanden) en oudere (12 maanden tot 18 jaar) kinderen en er wordt een grens van 12 maanden aangehouden volgens de definitie van de World Health Organization. Wanneer geen leeftijdsspecificatie vermeld wordt, gelden uitspraken en aanbevelingen voor gehele populatie kinderen 0 – 18 jaar.

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. Deze richtlijn tracht duidelijke handvatten te bieden over wanneer en hoe ouders en patiënten op passende wijze kunnen worden gerustgesteld en biedt links naar downloadbare informatie. Er worden aanbevelingen gedaan over het op het juiste moment inzetten van diagnostiek en behandeling, met als doel

doorverwijzing voor onnodige tests of het gebruik van medicatie zonder bevestigd effect te beperken. Echter, bij ernstige of evoluerende symptomen (met name potentiële rode vlag signalen), geeft de richtlijn aanbevelingen met betrekking tot acties die duidelijk noodzakelijk zijn bij onderzoek, behandeling en verwijzing.

De aanbevelingen in de richtlijn 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. Verwijzing naar een kinderarts MDL voor de diagnose en de behandeling van gecompliceerde pediatrische patiënten is ideaal; in situaties waarin dit niet mogelijk is, wordt in deze richtlijn rekening gehouden met mogelijke alternatieve opties.

1.3 Definities en symptomen

Gastro-oesofageale reflux (GOR) is de terugvloed van maaginhoud in de slokdarm, een fysiologisch proces dat normaal gesproken ook bij gezonde mensen meerdere keren per dag optreedt. Er wordt gesproken van gastro-oesofageale refluxziekte (GORZ) wanneer GOR tot hinderlijke symptomen en/of complicaties leidt. Ondanks dat regurgitatie een karakteristiek symptoom is van GORZ bij zuigelingen, is het optreden van dit verschijnsel alleen niet voldoende en zelfs niet noodzakelijk om de diagnose GORZ te stellen. Hoewel GOR fysiologisch optreedt op alle leeftijden, is er een continuüm tussen fysiologische GOR en GORZ, dat per individu afhankelijk is van de ziektebeleving en –omgang. Het is daarom vaak moeilijk om enkel op basis van het klinische beeld een onderscheid te maken tussen GOR en GOR-ziekte. Er zijn verschillende diagnostische onderzoeken beschikbaar die objectief kunnen vaststellen of er GOR optreedt. Het is niet mogelijk om op basis van deze onderzoeken ook daadwerkelijk onderscheid te maken tussen ziek en gezond. Hoewel GOR bij zuigelingen in de meeste gevallen fysiologisch is en er geen aanvullend onderzoek nodig is, zijn er zuigelingen met alarmsymptomen waarbij aanvullend onderzoek duidelijk wél geïndiceerd is (zie Tabel 2). De lastigste groep betreft zuigelingen die zich presenteren met spugen, prikkelbaarheid, huilen en overstrekken, maar die wel een goede groei en ontwikkeling laten zien. In deze populatie wordt er, vanwege de door de ouders ervaren ernst van deze symptomen, vaak een grote druk gelegd op de begeleidende arts om een anti-reflux behandeling te starten of aanvullend onderzoek te verrichten. Wetenschappelijk onderzoek laat echter zien dat symptomen van zowel GOR als GORZ in het eerste levensjaar sterk afnemen en in meer dan 90% van de zuigelingen spontaan verdwijnen.³ Onduidelijk blijft hier in hoeverre er wel verbetering is van symptomen met behandeling en wat het effect van behandeling op kwaliteit van leven is.

Tabel 1 geeft een overzicht van de meest voorkomende symptomen die met GORZ geassocieerd zijn. Buiten de “typische” GOR-symptomen (pijn op de borst, zuurbranden), zijn

er ook een aantal extra-oesofageale manifestaties van GORZ, waaronder dentale erosie, ademhalings symptomen en astma en infecties van de bovenste en onderste luchtwegen. Het aantonen van een causaal verband tussen deze manifestaties en GORZ is echter moeilijk. Een groot deel van de patiënten met extra-oesofageale symptomen heeft vaak geen typische reflux-symptomen. Studies die gebruik maakten van pH-(impedantie)metrie vonden geen causaal verband tussen gemeten GOR-episodes en apneu of bradycardie. Daarnaast laten ook therapeutische studies met zuurremmende medicatie en zelfs fundoplicatie geen symptomatische verbetering van extra-oesofageale symptomen noch verbetering in longfunctie zien. Tabel 1 beschrijft de meest voorkomende extra-oesofageale manifestaties van GORZ. De differentiaaldiagnose van GORZ is breed en Tabel 3 geeft hier een overzicht van.

De huidige richtlijn is gebaseerd op studies die de diagnostische en therapeutische benadering van kinderen met GORZ behandelen, waarbij GORZ wordt gedefinieerd als hinderlijke symptomen en complicaties gerelateerd aan GOR. Deze definitie is niet gebaseerd op de hoeveelheid gemeten reflux of op symptomen die niet duidelijk te wijten zijn aan GOR. De literatuurstudie en discussie zijn daarom enkel gericht op studies die aan deze definitie voldoen.

1.4 Incidentie en prognose

De afgelopen jaren zijn de GORZ-gerelateerde kosten en het aantal medicijnvoorschriften voor GORZ onder zuigelingen (leeftijd 0 – 12 maanden) en kinderen (leeftijd > 12 maanden) substantieel toegenomen. Deze gegevens wijzen erop dat ook het aantal GORZ-diagnoses en dus de prevalentie van GORZ in deze populatie is toegenomen. Er zijn geen systematische overzichten gepubliceerd naar het voorkomen van GORZ bij kinderen. Recent is een literatuurstudie naar de prevalentie van GOR symptomen bij kinderen uitgevoerd.⁴ In deze studie werden in totaal 25 studies (11 bij zuigelingen en 14 bij kinderen) opgenomen met gegevens over de prevalentie van GOR-symptomen. In de eerste drie maanden geeft 40-50% van de kinderen ten minste eenmaal per dag wat voeding terug. Dit verdwijnt bij meer dan 90% van de kinderen spontaan op de leeftijd van 12 tot 14 maanden en op de leeftijd van 18 maanden heeft nog slechts 2% van de kinderen klachten. GOR-symptomen bij kinderen 1) zijn aanwezig bij meer dan 10 procent op een wekelijkse en in een kwart op een maandelijkse basis, 2) vertonen grote verschillen in prevalentie tussen studies, variërend van bijna nul tot twee derde van de studiepopulatie, 3) hebben een lagere prevalentie wanneer de symptomen van regurgitatie en brandend maagzuur individueel worden beoordeeld. Daarnaast zijn blijken overgewicht en het gebruik van alcohol en tabak geassocieerd te zijn met de ernst en frequentie van GOR-symptomen.

Recent is systematisch literatuuronderzoek naar het klinische beloop van op de kinderleeftijd vastgestelde GORZ gepubliceerd.⁵ Vier studies, die een totale populatie van 1366 kinderen in de leeftijd van 0 – 17 jaar beschrijven, werden geïnccludeerd. Follow-up tijd van deze studies varieerde van 12 maanden tot tenminste vijf jaar nadat de diagnose GORZ gesteld werd. Aan het einde van de follow-up had geen van de, in deze studies geïnccludeerde, patiënten een Barrett slokdarm ontwikkeld. Deze bevinding was onafhankelijk van het feit of ten tijde van de diagnosestelling al sprake was van een ontsteking van de slokdarm. Omdat de methodologie en terminologie om GORZ te definiëren sterk varieerde tussen de verschillende studies, kan op basis van dit onderzoek helaas niet vastgesteld worden welke kinderen een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van GORZ-gerelateerde complicaties op latere leeftijd.

1.5 Werkwijze richtlijnontwikkeling

Allereerst werd door middel van het versturen van vragenlijsten een knelpuntanalyse uitgevoerd om de huidige werkwijze ten aanzien van de diagnostiek en behandeling van kinderen met GORZ in de nulde t/m de derdelijns gezondheidszorg in Nederland in kaart te brengen. Op basis van de resultaten van de knelpuntenanalyse werden met de werkgroep de uitgangsvragen opgesteld. Vervolgens werd samen met een adviseur van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO volgens de methode van Evidence-based Richtlijn Ontwikkeling per vraag een uitgebreid literatuuronderzoek verricht. In eerste instantie werd gezocht naar Evidence based richtlijnen. De gevonden richtlijnen werden op kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden met behulp van het Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE)-instrument. Wanneer er een valide richtlijn werd gevonden, werd de evidence uit de richtlijn gebruikt om de vragen te beantwoorden. Wanneer er geen geschikte richtlijn werd gevonden, werd vervolgens gezocht naar systematische literatuuroverzichten. Ook deze werden op inhoudelijke en methodologische kwaliteit beoordeeld door de kernwerkgroepleden. Bij het vinden van een valide systematic review voor beantwoording van één van de vragen, werden zowel de review als ook de afzonderlijke studies besproken in de betreffende hoofdstukken. Vervolgens werd naar aanvullende studies gezocht vanaf het moment waar de zoekactie in de review eindigde.

Voor GOR en GORZ werden de volgende zoektermen gebruikt: “gastro(o)esophageal reflux” en afkortingen, “gastric acid reflux” en “(o)esophagitis” waarbij rekening werd gehouden met verschillen in de Britse en Amerikaanse spelling. Details over de zoekstrategie zijn weergegeven in Appendix 1. Er werd geen taalbeperking opgelegd.

Inclusiecriteria waren als volgt (er moest voldaan worden aan alle inclusiecriteria relevant voor de onderzoeksvraag):

1. Studiepopulatie bestaande uit kinderen met GORZ in de leeftijd van 0 tot 18 jaar.
2. Voor diagnostische studies (vraag 1) werden systematische reviews en originele onderzoeken met betrekking tot de diagnostische nauwkeurigheid van de specifieke diagnostische tests geïnccludeerd. De referentiestandaard voor GORZ moest door auteurs worden gedefinieerd aan de hand van anamnese en lichamelijk onderzoek.
3. Therapeutische randomized controlled trials (uitgangsvragen 2 en 3) werden alleen geïnccludeerd wanneer zij minstens 10 personen per onderzoeksarm bevatten.

In 2018 – 2019 vond een update plaats van NVK richtlijn uit 2012 (zoekactie tot juni 2018) die gefinancierd werd door Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten.

Bij deze update werd weer een knelpuntanalyse eerst uitgevoerd onder de werkgroepleden. Vervolgens werd er voor de therapeutische vragen nu gebruik gemaakt van The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). De GRADE-methode heeft als doel om de kwaliteit van evidence transparant weer te geven. Aan het begin van het richtlijntraject werden uitkomstmaten gedefinieerd. In overeenstemming met de meest recente pediatrie richtlijn, werd gebruik gemaakt van de volgende acht uitkomstmaten: oesofagitis (endoscopisch/histologisch), GOR-gerelateerde complicaties (Barrett metaplasie, stenose, en andere zoals gespecificeerd door auteurs), GOR-gerelateerde klachten en symptomen (gemeten met de infant gastroesophageal reflux questionnaire revised, I-GERQ-R), kwaliteit van leven (zowel van de ouder als de patiënt), huilen en onrust (rapportage door de ouder), spugen en/of regurgiteren (rapportage door de ouder en/of patiënt), zuurbranden (rapportage door de ouder en/of patiënt), en bijwerkingen van de behandeling.

Resultaten werden per uitkomstmaat samengevat, waarbij tevens de ‘overall’ kwaliteit van de onderliggende bewijslast (evidence) werd aangegeven. Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de software “GRADE-pro”. Met behulp van dit programma werd bij elke uitgangsvraag een tabel met de beoordeling van het bewijs (“GRADE evidence profile”) gemaakt. Deze tabellen zijn bij elk uitgangsvraag te vinden.

GRADE kent vier niveaus: ‘high’ (hoog), ‘moderate’ (matig), ‘low’ (laag) en ‘very low’ (zeer laag). Per uitkomstmaat werd voor de kwaliteit van het bewijs met behulp van GRADE-pro een GRADE niveau toegekend.

‘Hoog’: Wanneer de kwaliteit van bewijs voor een uitkomst als ‘high’ ofwel ‘hoog’ geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het onwaarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek de schatting van de uitkomst zal

	veranderen. Met andere woorden, er is veel vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst.
'Matig':	Wanneer de kwaliteit van bewijs voor een uitkomst als 'moderate' ofwel 'matig' geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het waarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek effect heeft op het vertrouwen in de schatting van de uitkomst en zou de schatting van de uitkomst kunnen veranderen. Met andere woorden, er is matig vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst.
'Laag':	Wanneer de kwaliteit van bewijs voor een uitkomst als 'low' ofwel 'laag' geclassificeerd werd, wil dit zeggen dat het heel waarschijnlijk is dat toekomstig onderzoek effect heeft op het vertrouwen in de schatting van de uitkomst en zal deze schatting waarschijnlijk veranderen. Met andere woorden, er is beperkt vertrouwen in de juistheid van de schatting van de uitkomst.
'Zeer laag':	Een 'very low' ofwel 'zeer lage' classificatie wil zeggen dat er veel onzekerheid is over de juistheid van de uitkomst.

De onderzoeksopzet is een belangrijke factor binnen GRADE. Gerandomiseerde en gecontroleerde studies krijgen daarom in beginsel de kwalificatie 'hoog'. Er zijn vijf factoren die kunnen zorgen voor een lagere kwalificatie:

1. Beperkingen in de onderzoeksopzet.
2. Inconsistentie: onverklaarde heterogeniteit van de resultaten.
3. Indirectheid: PICO waarop de evidence gebaseerd is wijkt op een of meer punten af van de PICO die men wil onderzoeken. Ook het gebruik van surrogaatmarkers valt onder indirectheid.
4. Imprecisie: wijde betrouwbaarheidsintervallen rond een geschat effect duiden op onzekerheid in de grootte van het effect. Er is sprake van imprecisie bij een te kleine steekproef (lage statistische power), weinig gebeurtenissen (events) en een betrouwbaarheidsinterval dat wel statistisch significant is maar, zowel in het gebied van klinische relevantie als in het gebied van een verwaarloosbaar effect ligt.
5. Publicatiebias.

Er zijn drie factoren die kunnen zorgen voor een hogere kwalificatie:

1. Groot effect.
2. Aanwezigheid van dosisresponsrelatie.
3. Confounding die het werkelijke effect onderschat of een in werkelijkheid niet bestaand effect overschat.

Iedere beperkende (of bevorderende) factor kan leiden tot het verlagen (of verhogen) van de classificatie met een of twee niveaus. Indien de resultaten niet gepoold konden worden, werd volstaan met een globale inschatting van de kwaliteit van de onderliggende bewijslast. Voor een uitgebreidere beschrijving van GRADE verwijzen we naar www.gradeworkinggroup.org.

1.6 Uitgangsvragen

Uitgangsvraag 1:

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

- a. Endoscopie met bipten
- b. pH-metrie
- c. pH-impedantiemetrie
- d. Scintigrafie
- e. Röntgenonderzoek (barium slikfoto)
- f. Manometrie
- g. Biomarkers
- h. Proefbehandeling met PPI

Uitgangsvraag 2:

Welke niet-farmacologische interventies zijn effectief en veilig voor de behandeling van GORZ bij kinderen van 0 – 18 jaar?

- a. Ondersteuning en educatie van patiënt en ouders
- b. Leefstijladviezen
- c. Houdingsadviezen
- d. Verdikken van de voeding
- e. Vermindering voedingsvolume of -frequentie
- f. Eliminatie van koemelkeiwit

Uitgangsvraag 3:

Welke farmacologische interventies zijn effectief en veilig voor de behandeling van GORZ bij kinderen van 0 – 18 jaar?

- a. Antacida en alginaten
- b. Zuurremming (histamine-2-receptor antagonist (H₂-antagonist) en protonpompremmers (proton pump inhibitors, PPIs))

c. Prokinetica

Uitgangsvraag 4:

Bij welke kinderen met GORZ is chirurgie geïndiceerd boven (niet-)farmacologische behandeling?

Uitgangsvraag 5:

Wanneer dient de nulde of 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 GORZ?

1.7 Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties en kosten. Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie'. Hierin wordt de conclusie op basis van de literatuur geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met deze overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit 'format' heeft als doel de transparantie van de richtlijn te vergroten. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

1.8 Patiëntenperspectief

Het perspectief van patiënten wat betreft de zorg rondom GORZ vormt een waardevolle aanvulling bij de totstandkoming van een richtlijn over GORZ bij kinderen. Er is geen patiëntenvereniging specifiek voor kinderen met GORZ.

1.9 Implementatie en indicatorontwikkeling

De richtlijn is onder de verenigingen verspreid en via de websites van de verenigingen elektronisch beschikbaar gesteld. Op wetenschappelijke bijeenkomsten van de betrokken wetenschappelijke verenigingen zijn de aanbevelingen van de richtlijn gepresenteerd. Verder is er patiëntenvoorlichtingsmateriaal ontwikkeld ter ondersteuning van de richtlijn. Daarnaast zijn indicatoren ontwikkeld om te meten of de implementatie van de richtlijn daadwerkelijk effectief is geweest.

1.10 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen. Hieraan moeten zorgverleners voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Zorgverleners kunnen op basis van hun professionele autonomie afwijken van de richtlijn. De aanbevelingen zijn immers hoofdzakelijk gebaseerd op de 'gemiddelde patiënt'. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

1.11 Herziening van richtlijn

De richtlijn dient elke 5 jaar gereviseerd te worden.

1.12 Onafhankelijkheid werkgroepleden

De werkgroepleden hebben een belangenverklaring ingevuld waarin ze hun eventuele 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 internationale richtlijn van Rosen et al. uit 2018 als beste naar voren.^{1, 6} De kwaliteit van deze richtlijn bleek voldoende om deze als uitgangspunt van de huidige richtlijn te gebruiken. De richtlijn van Rosen et al. is ontwikkeld door een internationale werkgroep van 10 kinderartsen MDL, één epidemioloog en één arts-onderzoeker. Er werd een systematische literatuursearch gedaan (zie Appendix 1 t/m 3 voor achtereenvolgens de zoekstrategie, flowcharts en studiekarakteristieken) en de werkgroep kwam drie keer bijeen. Artikelen werden geëvalueerd met behulp van Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy in het geval van diagnostische studies (QUADAS; Appendix 4) of GRADE in het geval van therapeutische studies (Appendix 5). Aanbevelingen werden gedaan op basis van evidence uit de literatuur. Bij gebrek aan evidence (van voldoende kwaliteit) werden aanbevelingen gedaan op basis van “expert opinion”. Om consensus te bereiken werden nominale groepstechnieken gebruikt.

In dit hoofdstuk worden per PICO de beschikbare literatuur, conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen besproken. We zijn uitgegaan van de NVK-richtlijn uit 2012 en de bevindingen van Rosen et al. en hebben deze waar nodig geüpdatet.

In de tabellen 1 t/m 3 zijn symptomen en bevindingen die passen bij GORZ, alarmsymptomen en aandoeningen in de differentiaaldiagnose van GORZ bij kinderen van 0 – 18 jaar weergegeven. De tabellen zijn gebaseerd op Rosen et al.¹ In Appendix 6 is informatie over medicatie opgenomen. De tabellen in de appendices bevatten informatie over de geïnccludeerde studies en in dit hoofdstuk beschreven literatuur weergegeven in evidence tabellen.

2.1 Uitgangsvraag 1

Veel diagnostische onderzoeken die bij volwassenen gebruikt worden om de diagnose GORZ te stellen, zoals een pH-impedantiemetrie, zijn invasief van aard. Omdat het verrichten van dit soort onderzoeken bij gezonde kinderen ethische bezwaren met zich meebrengt, kunnen geen normaalwaarden specifiek voor kinderen opgesteld worden. Deze onderzoeken kunnen hierdoor dus ook niet als goede diagnostische tests gebruikt worden voor het stellen van de diagnose GORZ bij kinderen. De resultaten hieronder moeten dus in het licht van deze beperkingen worden geïnterpreteerd.

Uitgangsvraag 1:

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

a. Endoscopie met bipten

Met een endoscopie kunnen macroscopische (erosieve) en microscopische oesofagitis vastgesteld worden. Erosieve oesofagitis wordt vastgesteld wanneer er visuele breuken in de mucosa waargenomen worden.⁷ Microscopische oesofagitis wordt gedefinieerd door de aanwezigheid van eosinofielen, hoogopgaande papillen en/of basale cel hyperplasie. Een endoscopie is ook waardevol om factoren die predisponerend zijn voor GORZ, zoals een hiatus hernia, of aandoeningen met symptoomoverlap te diagnosticeren, zoals eosinofiele oesofagitis en coeliakie vast te stellen. Daarnaast kunnen complicaties van GORZ, zoals stricturen of Barrett-epitheel, worden vastgesteld.

Rosen et al. includeerde 3 studies die de diagnostische waarde van endoscopie voor de diagnose GORZ bij kinderen onderzochten.⁸⁻¹⁰ Na de richtlijn van Rosen et al. zijn geen nieuwe artikelen gepubliceerd die aan de inclusiecriteria voldoen. Uit de resultaten van deze studies kan geconcludeerd worden dat de aanwezigheid van visuele breuken in de mucosa in combinatie met een klinisch beeld passend bij GORZ, bewijzend is voor de diagnose. Echter, een normaal ogende mucosa sluit de diagnose GORZ niet uit en dit impliceert dat bij verdenking GORZ ten alle tijden bipten van het slokdarmslijmvlies moeten worden afgenomen. Ten tweede kan door het uitvoeren van een endoscopische biopsie niet worden bepaald of oesofagitis is veroorzaakt door refluxziekte. Ook sluit afwezigheid van histologische veranderingen in de bipten refluxziekte niet uit. Op basis van aanbevelingen die gelden voor de volwassen populatie, zou een endoscopie idealiter moeten worden uitgevoerd zonder zuurremmende medicatie. Wanneer bipten genomen worden onder behandeling met zuurremming, kunnen deze vals-negatief zijn en kan de patiënt ten onrechte een diagnose van niet-erosieve GORZ, functioneel zuurbranden of overgevoelige slokdarm worden toegekend. De negatieve kant van deze benadering is echter dat patiënten een tweede endoscopie moeten ondergaan om effect van therapie te beoordelen in het geval dat deze op basis van de scopie resultaten wordt gestart. Daarnaast kan het stopzetten van behandeling voorafgaand aan de endoscopie (reeds bestaande) GOR-symptomen verergeren.

Conclusie: er is onvoldoende bewijs om het routinematig gebruik van endoscopie voor het stellen van de diagnose GORZ bij kinderen te ondersteunen.

Aanbevelingen:

1. Endoscopie dient niet gebruikt te worden voor de diagnose GORZ bij kinderen (expert opinie).

2. Een endoscopie met bipten kan gebruikt worden om complicaties van GORZ vast te stellen wanneer aantasting van de mucosa wordt vermoed, wanneer een andere diagnose dan GORZ vermoed wordt (zoals eosinofiele oesofagitis of coeliakie) of wanneer wordt overwogen om therapie te intensiveren (expert opinie).

b. pH-metrie

Met een 24uurs pH-metrie wordt de blootstelling van de slokdarm aan zure reflux gemeten. Deze test gaat uit van de aanname dat de maaginhoud zuur is en dat er tijdens reflux een verlaging van zuurgraad in de slokdarm optreedt. Gedurende de meting worden door de patiënt en/of ouders het optreden van symptomen bijgehouden op een digitale datarecorder. De volgende kenmerken worden steeds onderzocht: het percentage van de tijd waarin de pH < 4; het aantal refluxperioden; het aantal refluxperioden > 5 minuten; de langste refluxperiode en de gemiddelde duur van de refluxepisoden, die een maat is voor de klaring van zuur door de slokdarm. Echter, bij zuigelingen blijkt een groot deel van de GOR-episoden *niet*-zuur te zijn en zal een pH-metrie niet in staat zijn deze episodes te detecteren. Daarnaast wordt de associatie berekend tussen het aantal aangegeven symptomen en het aantal gemeten zure refluxepisoden. Er zijn verschillende indices ontwikkeld om symptoomassociatie te meten. De Symptoom Index is het percentage van het totale aantal symptomen dat gerelateerd is aan refluxepisoden (positief indien > 50%). De Symptom Association Probability drukt op statistische wijze de relatie uit tussen het voorkomen van symptomen en refluxepisoden (positief indien > 95%). Het is echter voor patiënten en ouders vaak lastig om adequaat symptomen te registreren. Daarnaast staat het optimale time-frame om de symptoomcorrelatie te berekenen ter discussie.

Rosen et al. includeerde 7 studies die waarde van pH-metrie voor de diagnose van GORZ bij kinderen onderzochten.^{8, 10-15} Na de richtlijn van Rosen et al. zijn geen nieuwe artikelen gepubliceerd die aan de inclusiecriteria voldoen. Alle studies hadden grote beperkingen in studie-opzet en rapportage van uitkomsten. Drie studies gaven onvoldoende informatie om sensitiviteit of specificiteit van de test te kunnen berekenen^{9, 11, 15} en in één studie werd geen gebruik gemaakt van een controlegroep.¹⁰ Twee studies maakten gebruik van de pH-resultaten van de controlegroep om hun normaalwaardes te definiëren, waardoor automatisch een specificiteit van 100% werd gevonden.^{12, 13} De meest recente studie maakte gebruik van de reflux index (percentage tijd dat de pH < 4) om pathologische GORZ te definiëren. Deze studie vond een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 50% en 82% voor de refluxindex.¹⁶

Conclusie: er is onvoldoende bewijs om het routinematig gebruik van pH-metrie voor het stellen van de diagnose GORZ bij kinderen te ondersteunen.

Aanbevelingen: indien er geen beschikking is tot pH-impedantiemetrie, wordt aanbevolen om een pH-metrie bij kinderen > 12 maanden te overwegen om:

1. persisterende GOR-symptomen te correleren met zure GOR-episodes op pH-metrie (expert opinie).
2. de rol van zure reflux in de etiologie van oesofagitis en andere GOR gerelateerde symptomen en complicaties te onderzoeken (expert opinie).
3. de effectiviteit van zuurremmende medicatie te evalueren (i.e. bepalen van oesofageale zuurexpositie) (expert opinie).

Er kan met een pH-metrie geen onderscheid gemaakt worden tussen zure en niet-zure reflux. Een pH-metrie heeft derhalve geen aanvullende waarde voor zuigelingen gezien er bij deze groep overwegend sprake is van *niet*-zure reflux.

c. pH-impedantiemetrie

Een 24uurs pH-impedantiemetrie is een gecombineerde meting van de pH (zuurgraad) en impedantie (elektrische weerstand) in de slokdarm. Door meting van het impedantiesignaal op verschillende plekken in de slokdarm kunnen op- en neerwaartse bewegingen van lucht- en vloeistofstromen door slokdarm gemeten worden. Tegelijkertijd wordt ook de zuurgraad gemeten. In combinatie met de bevindingen tijdens endoscopie, kan met een pH-impedantiemetrie een onderscheid gemaakt worden tussen patiënten met GORZ en patiënten met niet-erosieve GORZ, een hypersensitieve slokdarm of functioneel zuurbranden.¹⁷

De beperkingen met betrekking tot symptoomassociatie van de pH-metrie gelden ook voor de pH-impedantiemetrie. Overige nadelen van beide metingen zijn verder het gebrek aan normaalwaardes voor deze metingen bij kinderen, waardoor de resultaten moeilijk klinisch te interpreteren zijn. Daarnaast is de analyse van deze metingen ingewikkeld en dient deze uitgevoerd te worden door een expert. Echter zelfs dan blijken de betrouwbaarheid en reproduceerbaarheid van resultaten beperkt.¹⁸⁻²¹

Vaak wordt de vraag gesteld of een pH-(impedantie)metrie het best mét of zonder zuurremmende medicatie verricht moet worden. Er zijn tot op heden geen studies bij kinderen verricht die dit onderzocht hebben. Algemeen wordt geadviseerd om dit af te laten hangen van het doel van de meting. Als het doel is om de zuurremmende effectiviteit van medicatie te onderzoeken, vindt de meting het best plaats mét medicatie. Als het doel is om symptomen te correleren met GOR episodes op de pH-(impedantie)metrie, vindt de meting het best zonder medicatie plaats.^{22, 23}

Er werden geen studies gevonden die het gebruik van pH-impedantiemetrie voor de diagnose van GORZ bij kinderen onderzochten die voldeden aan de inclusiecriteria. Bij

volwassenen is een pH-impedantiemetrie de gouden standaard voor het stellen van de diagnose refluxziekte en om een onderscheid te maken tussen patiënten met niet-erosieve GORZ, een hypersensitieve slokdarm of functioneel zuurbranden.

Conclusie: er is geen bewijs om het routinematig gebruik van pH-impedantiemetrie voor het stellen van de diagnose GORZ bij kinderen te ondersteunen.

Aanbevelingen: een pH-impedantiemetrie heeft de voorkeur boven een pH-metrie en kan overwogen worden om:

1. persisterende GOR-symptomen te correleren met zure en niet-zure GOR-episodes op pH-impedantiemetrie (*advies: meting zonder zuurremmende medicatie*) (expert opinie).
2. de rol van zure en niet-zure reflux in de etiologie van oesofagitis en andere GOR gerelateerde symptomen en complicaties te onderzoeken (expert opinie).
3. de effectiviteit van zuurremmende medicatie te evalueren, i.e. bepalen van oesofageale zuurexpositie (*advies: meting met zuurremmende medicatie*) (expert opinie).
4. om het onderscheid te maken tussen niet-erosieve GORZ, hypersensitiviteit en functioneel zuurbranden bij patiënten met normale endoscopie (expert opinie).

d. Scintigrafie

Een scintigrafie is het standaardonderzoek om de maaglediging te testen. Er zijn tegenwoordig ook protocollen beschikbaar om dit onderzoek te gebruiken voor de evaluatie van GOR bij kinderen. Echter, de klinische waarde van dit onderzoek is beperkt als gevolg van het ontbreken van standaardisatie van (de interpretatie van) deze techniek. Nucleaire scintigrafie kan daarnaast worden gebruikt om aspiratie te diagnosticeren bij patiënten met chronische respiratoire symptomen die niet reageren op behandeling.

Rosen et al. includeerde 2 studies die de diagnostische waarde van scintigrafie voor de diagnose van GORZ bij kinderen onderzochten.^{8, 16} Na de richtlijn van Rosen et al. zijn geen nieuwe artikelen gepubliceerd die aan de inclusiecriteria voldoen. Deze studies waren echter van zeer lage kwaliteit, waarbij geen duidelijke definitie van GORZ werd gegeven. Ook ontbrak het aan duidelijk afkapwaardes voor het vaststellen van een positieve test. Derhalve is het onduidelijk wat de diagnostische waarde van deze test is voor de diagnose van GORZ bij kinderen.

Conclusie: er is onvoldoende bewijs om het routinematig gebruik van scintigrafie voor het stellen van de diagnose GORZ bij kinderen te ondersteunen.

Aanbeveling:

1. Scintigrafie dient niet gebruikt te worden voor de diagnose GORZ bij kinderen (expert opinie).

e. Röntgenonderzoek (barium slikfoto)

Röntgenonderzoek kan niet alleen gebruikt worden om de anatomie van het maag-darmkanaal te bestuderen en organische afwijkingen uit te sluiten, maar ook om de functie ervan te bestuderen. Een nadeel van röntgenonderzoek is de stralenbelasting die ermee gepaard gaat. Rosen et al. includeerde één studie van zeer lage kwaliteit die het gebruik van barium röntgenonderzoek bij kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 17 jaar onderzocht.⁸ Deze studie gaf echter geen definitie van test-positiviteit waardoor geen sensitiviteit of specificiteit konden worden berekend. Na de richtlijn van Rosen et al. zijn geen nieuwe artikelen gepubliceerd die aan de inclusiecriteria voldoen.

Conclusie: er is onvoldoende bewijs om het routinematig gebruik van röntgenonderzoek voor het stellen van de diagnose GORZ bij kinderen te ondersteunen.

Aanbevelingen:

1. Barium röntgenonderzoek dient niet gebruikt te worden voor de diagnose GORZ bij kinderen (expert opinie).
2. Barium röntgenonderzoek kan gebruikt worden om anatomische afwijkingen uit te sluiten (expert opinie).

f. Manometrie

Een manometrie is een drukmeting van de slokdarm. De druk wordt gemeten met een katheter, die via de neus en de keel in de slokdarm wordt gebracht. Een manometrie wordt gebruikt om de slokdarmperistaltiek te testen en wordt vaak uitgevoerd voorafgaand aan een 24uurs pH-(impedantie)metrie om de positie van de onderste slokdarmsfincter vast te stellen. Een lage rustdruk van de onderste slokdarmsfincter en een verminderde slokdarmperistaltiek worden frequent gevonden bij patiënten met GORZ maar hebben geen diagnostische waarde. Een manometrie kan dus niet gebruikt worden om de diagnose GORZ te stellen, maar is wel geïndiceerd wanneer differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan een motiliteitsstoornis van de slokdarm of om deze uit te sluiten wanneer men anti-reflux chirurgie overweegt.^{24, 25} Zo kunnen met behulp van een manometrie ook andere ziekten als achalasie, waarbij er geen peristaltische bewegingen in de slokdarm zijn; of slokdarmspasmen, waarbij er sprake is van zeer krachtige bewegingen, aan het licht komen.

Tot slot kan een manometrie gecombineerd met een 24uurs pH-impedantiemetrie van nut zijn om een onderscheid te maken tussen ruminatiesyndroom en GORZ, waarbij in het geval van ruminatiesyndroom een specifiek patroon van gastro-oesofageale drukverhoging gezien wordt.²⁶⁻²⁹ Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldoen.

Conclusie: er is geen bewijs om het routinematig gebruik van manometrie voor het stellen van de diagnose GORZ bij kinderen te ondersteunen.

Aanbevelingen:

1. Een manometrie dient niet gebruikt te worden voor de diagnose GORZ bij kinderen (expert opinie).
2. Een manometrie kan overwogen worden wanneer een gedacht wordt aan een motiliteitsstoornis van de slokdarm (expert opinie).

g. Biomarkers

In de afgelopen jaren is het aantonen van pepsine in speeksel voorgesteld als mogelijke test om vast te stellen of er sprake is van laryngofaryngeale reflux. Pepsine is een verteringseiwit dat overwegend in de maag wordt geproduceerd. Wanneer er een proximale refluxepisode (i.e. tot in de farynx) optreedt, zou in theorie hierna dus pepsine in het speeksel gemeten kunnen worden. Pepsine is daarom mogelijk een geschikte biomarker om het optreden van zwak- en niet-zure reflux vast te stellen.

Rosen et al. includeerde één studie die de waarde van het aantonen van pepsine in speeksel voor de diagnose van GORZ bij prematuur geboren zuigelingen onderzocht.³⁰ Na de richtlijn van Rosen et al. zijn geen nieuwe artikelen gepubliceerd die aan de inclusiecriteria voldoen. In deze studie had 72% (26/36) zuigelingen met GORZ een positief speekselmonster in vergelijking met 29% van de zuigelingen zonder GORZ ($p < 0.001$). De sensitiviteit, specificiteit, positief en negatief voorspellende waarde waren respectievelijk 72%, 71%, 58% en 82%. Gezien de lage positief voorspellende waarde gevonden in deze studie en het ontbreken van normaalwaardes voor pepsine in speeksel bij kinderen is de klinische toepasbaarheid van deze test nog onduidelijk.^{31, 32}

Conclusie: er is onvoldoende bewijs om het routinematig gebruik van biomarkers voor het stellen van de diagnose GORZ bij kinderen te ondersteunen.

Aanbevelingen:

1. De bepaling van pepsine in speeksel dient niet te worden gebruikt voor de diagnose GORZ bij kinderen (expert opinie).

h. Proefbehandeling met PPI

Bij een PPI-test krijgt de patiënt gedurende een korte periode (doorgaans twee tot vier weken) een behandeling met een PPI. Wanneer tijdens deze periode een afname van GOR-symptomen van tenminste 50% optreedt, wordt de testuitslag als positief beschouwd. Het gebruik van deze test is voornamelijk gebaseerd op studies in de volwassen populatie. Er zijn geen studies gepubliceerd die een proefbehandeling met PPI als diagnostische test voor GORZ bij kinderen onderzoeken. In de praktijk zijn er enkele nadelen aan het gebruik van deze test bij kinderen. Ten eerste komt een symptomatische respons op zuurremming niet alleen voor bij refluxziekte, maar ook bij bijvoorbeeld eosinofiele oesofagitis en functionele dyspepsie.

Verschillende studies laten zien dat bij zuigelingen PPIs geen meerwaarde hebben over placebo in symptoomreductie.³³ Ten tweede kan een respons op PPIs bij zuigelingen samenvallen met het natuurlijke beloop van GOR symptomen in deze populatie.³ Bij kinderen > 12 maanden laten verschillende therapeutische randomized controlled trials de grootste symptoomreductie gezien in de eerste 2 tot 4 weken van behandeling met een PPI.³⁴⁻³⁷ Hoewel het gebruik van een proefbehandeling met PPI als diagnostische test dus ook in deze groep niet is onderzocht, kan een kortdurende proefbehandeling overwogen worden, specifiek wanneer de verdenking op GORZ hoog is en er weinig reden is tot zorg over eventuele bijwerkingen van de medicatie. Studies onder volwassenen laten een sensitiviteit tussen de 78% en 83% zien voor een 1 tot 2 weekse proefbehandeling met een PPI in vergelijking met de referentietest (endoscopie of pH-metrie).³⁸⁻⁴⁰ Hoewel een proefbehandeling met PPI mogelijk waarde heeft als diagnostische test voor GORZ bij kinderen > 12 maanden, reageert meer dan 50% van de volwassenen met typische GOR symptomen niet op zuurremming en is alsnog aanvullend onderzoek geïndiceerd.^{41, 42}

Conclusie: er is geen bewijs voor het verrichten van een proefbehandeling met PPI om de diagnose GORZ bij kinderen te stellen.

Aanbevelingen:

1. Een proefbehandeling met PPI dient niet gebruikt te worden voor de diagnose GORZ bij kinderen (expert opinie).
2. Een 4- tot 8-weekse proefbehandeling met PPI kan alleen overwogen worden om de diagnose GORZ te stellen bij kinderen > 12 maanden met typische GORZ-symptomen (i.e. zuurbranden, retrosternale of epigastrische pijn) (expert opinie).

2.2 Uitgangsvraag 2

In het geval van fysiologische GOR is er geen behandeling nodig en volstaat geruststelling van ouders en patiënt, gecombineerd met leefstijladvies en aanpassingen van de voeding. Uitleg over het natuurlijk benigne beloop van zowel GOR als GORZ op de zuigelingenleeftijd met graduele afname van symptomen na de leeftijd van 6 maanden is hierbij van belang.

Uitgangsvraag 2:

Welke niet-farmacologische interventies zijn effectief en veilig voor de behandeling van GORZ bij kinderen van 0 – 18 jaar?

a. Ondersteuning en educatie van patiënt en ouders

Een recente internationale studie onderzocht welke uitkomstmaten ouders belangrijk vinden in de behandeling van hun kind met GORZ.⁴³ In deze studie kwam duidelijk naar voren dat ouders juist belang hechten aan uitkomstmaten geassocieerd met kwaliteit van leven van zowel ouders als kind. Zij willen graag meer ondersteuning en educatie vanuit de behandelaar. Op dit moment zijn er geen studies die gekeken hebben naar het effect van GORZ-behandeling op deze uitkomstmaten. Een recente randomized controlled trial onderzocht het effect van intensieve counseling van families van patiënten met een chronische ziekte zoals astma. Intensieve counseling had een positief effect op het ziektebegrip en de ziektebeleving en zorgde voor een verminderd aantal bezoeken aan een arts. In het algemeen is het belangrijk om ouders te informeren over de diagnose en behandelopties, bijwerkingen, complicaties en prognose. Educatie en ondersteuning dienen altijd deel uit te maken van de behandeling. Een leidraad hiervoor kan gevonden worden op <http://www.refluxziektebijkinderen.nl/>.

Conclusie: er is geen bewijs dat ondersteuning en educatie van ouders effectief is voor de behandeling van symptomen van GORZ bij kinderen.

Aanbeveling:

1. De werkgroep adviseert om educatie en ondersteuning van ouders te integreren in de behandeling van kinderen met GORZ (expert opinie).

b. Houdingsadviezen

Rosen et al. includeerde één studie waarin het effect van linkerzijligging vergeleken werd met verhoging van het hoofdeinde op GOR symptomen en pH-impedantie parameters werden onderzocht.⁴⁴ Na de richtlijn van Rosen et al. zijn geen nieuwe artikelen gepubliceerd die aan

de inclusiecriteria voldoen. Deze zuigelingen ondergingen naast de houdingsinterventie, ook behandeling met een PPI of een antacidum. Onafhankelijk van het type medicamenteuze behandeling, hadden zuigelingen in linkerzijligging minder refluxepisodes op basis van de pH-impedantiemetrie en minder GOR-symptomen. Hoewel eerdere studies niet naar effect van linkerzijligging op GOR symptomen hebben gekeken, ondersteunen zij wel de gevonden vermindering in aantal refluxepisodes (en transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter) in deze houding op basis van de pH-(impedantie-)metrie.^{45, 46} Daarnaast laten twee andere, niet-gecontroleerde, studies een mogelijk positief effect zien van het verhogen van het hoofdeinde op het aantal pH-impedantie gedetecteerde refluxepisodes en andere parameters.^{45, 47}

Hoewel houdingsadvies (linkerzijligging of verhogen van het hoofdeinde) dus mogelijk een positief effect zouden kunnen hebben op GOR-symptomen, wordt vanwege het risico op wiegendood bij zuigelingen rugligging aangeraden. Verhoging van het hoofdeinde van het bed kan ertoe leiden dat het kind naar de onderkant van het bed glijdt en in een positie terechtkomt die de ademweg belemmert. Daarom wordt ook verhogen van het hoofdeinde van het bed niet aangeraden.⁴⁸

Er zijn geen studies die het effect van houdingsadvies op GOR-symptomen bij kinderen > 12 maanden onderzoeken. Op basis van studies verricht onder volwassenen, zou het verhogen van het hoofdeinde van het bed een positief effect hebben op het aantal pH-(impedantie)-gedetecteerde refluxepisodes.^{49, 50}

Conclusie: buik- en zijligging zijn geassocieerd met een hoger risico op wiegendood. Bij zuigelingen weegt het risico op wiegendood zwaarder dan de mogelijke voordelen van buik- of zijligging. Rugligging is daarom de enige aangeraden slaaphouding. Voor kinderen > 12 maanden kan op basis van studies verricht bij volwassenen linker zijligging of verhogen van het hoofdeinde van het bed worden overwogen om symptomen van GOR te verminderen.

Aanbevelingen:

1. Houdingsadvies (i.e. linkerzijligging of verhogen van het hoofdeinde van het bed) wordt afgeraden om GOR-symptomen te behandelen bij slapende zuigelingen (expert opinie).
2. Voor kinderen > 12 maanden kunnen linker zijligging of verhogen van het hoofdeinde van het bed worden overwogen om symptomen van GOR te behandelen (expert opinie).

c. Leefstijladviezen

Rosen et al. onderzocht of aanpassingen in leefstijl, probiotica of alternatieve geneeswijzen effectief zijn voor de behandeling van GORZ. Er werden geen studies gevonden die aan de inclusiecriteria voldeden en daarom wordt het gebruik van pre- en probiotica of alternatieve geneeswijzen voor de behandeling van GORZ niet aanbevolen. Verschillende studies laten een associatie zien tussen overgewicht/obesitas, (in)directe blootstelling aan sigarettenrook bij zuigelingen en gebruik van alcohol en roken bij adolescenten en de ernst en frequentie van GOR symptomen.³ Omdat aanpassing van leefstijl geen risico's of extra kosten met zich meebrengt, wordt geadviseerd om overgewicht/obesitas en blootstelling aan sigaretten en alcohol te voorkomen of te vermijden.

Conclusie: er is geen bewijs dat leefstijladvies ondersteunend is voor de behandeling van GORZ.

Aanbevelingen:

1. Ouders en kinderen dienen geïnformeerd te worden over de mogelijke relatie tussen overgewicht/obesitas, gebruik van alcohol, roken en indirecte blootstelling aan sigarettenrook en de ernst en frequentie van GOR-symptomen (expert opinie).
2. Alternatieve geneeswijzen en pre- en probiotica worden niet aangeraden voor de behandeling van GORZ bij kinderen (expert opinie).

d. Verdikken van de voeding

In het geval van aanhoudende GOR-symptomen bij fles gevoede zuigelingen, kan overwogen worden om de voeding te verdikken. Het idee hierachter is dat de verdikte voeding minder makkelijk kan terugvloeien. Verdikken heeft echter geen effect op de zuurremming. Er zijn verschillende manieren en middelen om de voeding te verdikken, waaronder op graan gebaseerde bindmiddelen (rijst of mais), gom (Johannesbroodpitmeel) en carboxymethylcellulose. In de praktijk blijkt er echter een grote variatie in het voorschrijven, bereiden en toedienen van deze middelen. Commercieel verkrijgbare anti-regurgitatie voedingen hebben als doel deze variatie te verminderen en zijn ontworpen met als doel gepaste energiedensiteit, osmolariteit en voedingswaarden te waarborgen.

Rosen et al. includeerde 14 studies die het gebruik van verschillende soorten verdikte voeding onderzochten.^{44, 51-64} Na de richtlijn van Rosen et al. zijn geen nieuwe artikelen gepubliceerd die aan de inclusiecriteria voldoen. De kwaliteit van deze studies was laag tot zeer laag. Tien van deze studies maten het succes van verdikken van de voeding aan de hand van bereikte afname in (de frequentie van) regurgiteren en spugen.^{51, 54, 55, 57-61, 64, 65}

Gepoolde resultaten van drie studies lieten een significante vermindering in het aantal

regurgitatie episodes per dag zien (pooled mean difference: -1.18, 95%CI -1.96 – 0.66).^{54, 55, 58} en resultaten van 2 studies een vermindering in het aantal spuugepisodes (pooled mean difference: -0.93, 95%CI -1.31 – 0.55).^{54, 60} Welke mate van vermindering van (frequentie van) regurgiteren en spugen van klinische relevantie is voor ouders of zorgverleners is echter onduidelijk en kan per geval variëren. Een studie van Ummarino et al. keek naar het effect van verdikken van de voeding vs. alleen uitleg en geruststelling van ouders en vond een significante verlaging in mediane GORZ symptoomscore na 8 weken ($p < 0.001$).⁶⁵ Hoewel het gebruik van verdikkers dus lijkt te leiden tot een geringe reductie in de ernst en frequentie van regurgiteren en spugen, zijn de effecten van het verdikken op voeding op andere symptomen (zoals huilen, prikkelbaarheid, obstipatie) minder duidelijk.^{52, 53, 56-59, 61, 62} Uit de geïncludeerde studies werd niet duidelijk of een bepaald soort verdikkingsmiddel effectiever is dan het andere.

Van bijwerkingen was geen sprake, maar de kleine studies waren kortdurend en vaak gefinancierd vanuit de industrie. In de algemene praktijk wordt het verdikken van voeding als veilig beschouwd. Er zijn echter een aantal case-reports gepubliceerd die de ontwikkeling van necrotiserende enterocolitis beschrijven bij prematuur geboren zuigelingen die xanthanpreparaten gebruikten. Daarnaast is bezorgdheid geuit met betrekking tot mogelijke malabsorptie van voedingsstoffen bij toedienen van verdikkingsmiddelen met onverteerbare koolhydraten. Verdikkingsmiddelen op basis van rijst zouden kunnen leiden tot overmatige gewichtstoename door hun relatief hoge koolhydraat-, en lagere eiwit -en vetsamenstelling. Ook zouden deze middelen mogelijk een verhoogde spiegel van anorganisch arsenicum bevatten, wat leidde tot een waarschuwing vanuit de United States Food and Drug Administration in 2016. Tot slot melden enkele studies symptomen als buikpijn, diarree en obstipatie bij zuigelingen die verdikte voeding kregen.

Er is geen bewijs dat het effectief is om bij borst gevoede kinderen vóór of halverwege de borstvoeding verdikkingsmiddel toe te dienen. Er zijn geen risico's verbonden aan deze manier van verdikken en in de praktijk wordt dit ondanks het gebrek aan bewijs dan ook met regelmaat toegepast. 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.

Verdikken is effectief om spugen te verminderen en dus niet om zure reflux te verminderen. 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 verdikte voeding niet samen met zuurremmers gegeven worden. Het effect van zuurremmers op het toedienen van Johannesbroodpitmeel apart aan de voeding is onbekend.

Conclusie: het gebruik van voedingsverdikkers kan het optreden van regurgitatie en spugen als symptomen van GORZ bij zuigelingen gering verminderen. Het is echter onzeker in welke mate voedingsverdikkers effect hebben op andere symptomen van GORZ en wat de eventuele bijwerkingen zijn.

Aanbeveling:

1. Verdikken van de voeding is de eerste stap in de behandeling zuigelingen met GOR-symptomen spugen en regurgitatie (expert opinie).

e. Vermindering voedingsvolume of –frequentie

Hoewel in een groot aantal richtlijnen, handboeken en reviews een vermindering van het voedingsvolume of de voedingsfrequentie wordt aangeraden, zijn er geen gerandomiseerde studies die het effect hiervan onderzocht hebben.^{6, 63, 66} Overvoeding dient voorkomen te worden door te verzekeren dat het volume en de frequentie van de voeding conform richtlijnen voor leeftijd en gewicht zijn.

Conclusie: er is geen bewijs dat het verminderen van voedingsvolume of frequentie een positief effect heeft op GOR-symptomen. Echter, aanpassen van volume en frequentie van de voeding conform richtlijnen voor leeftijd en gewicht is zonder extra kosten of risico en dient dus altijd overwogen te worden.

Aanbeveling:

1. Voedingsvolume en frequentie dienen aangepast te worden conform leeftijd en gewicht om overvoeding te voorkomen (expert opinie).

f. Eliminatie van koemelkeiwit

Er zijn geen gerandomiseerde studies die het effect van gehydrolyseerde voeding of voeding op basis van vrije aminozuren voor de behandeling van GORZ onderzoeken. Omdat de symptomen gerelateerd aan koemelkeiwitallergie overlap vertonen met de symptomen van GORZ (i.e. regurgitatie, spugen, huilen en prikkelbaarheid) wordt in veel therapeutische pediatrie GORZ-studies gestart met een eliminatie van koemelkeiwit voordat gerandomiseerd wordt. In deze studies wordt vaak een verbetering gezien in de frequentie van spugen (meestal binnen 2 weken) na de eliminatie van koemelkeiwit uit het dieet, en veroorzaakt reïntroductie van koemelkeiwit terugkeer van symptomen. Khoshoo et al. onderzochten het effect van gehydrolyseerde voeding vs. een PPI (lansoprazol) in een groep zuigelingen met een I-GERQ-R score > 16.⁶⁷ In de PPI groep werd een significante verbetering gevonden in de totale I-GERQ-R score na twee weken ten opzichte van de groep

die met gehydrolyseerde voeding werd behandeld. Er was geen placebogroep in deze studie en de kwaliteit van deze studie was erg laag. Een recentere studie van Famouri et al. onderzocht het effect van hypoallergene voeding vs. een Histamine-2-receptor antagonist (H_2 -antagonist, ranitidine) in een groep van 50 zuigelingen met een I-GERQ-R score > 7 .⁶⁸ Het is hierbij waard te vermelden dat door andere auteurs een I-GERQ-R > 16 als suggestief voor GORZ wordt aangehouden. Uitkomstmaten waren de frequentie van GOR-symptomen (prikkelbaarheid, spugen, anorexie, respiratoire symptomen en overstrekken) na twee weken behandeling. In beide groepen werd een significante verlaging van spugen en respiratoire symptomen gezien ($p < 0.05$); er was geen verschil tussen de twee groepen en geen van de andere symptomen verminderde significant na twee weken behandeling. Samengevat is de werkgroep op basis van bovenstaande van mening dat een 2-4 weken eliminatie van koemelkeiwit overwogen moet worden bij zuigelingen met aanhoudende GORZ-symptomen alvorens farmacologische therapie wordt geïnitieerd. Een koemelkeiwitvrij dieet kan voor zuigelingen bestaan uit gehydrolyseerde voeding of voeding op basis van vrije aminozuren. Volgens de Europese richtlijnen dient voeding op basis van vrije aminozuren beperkt te worden tot zuigelingen met zeer ernstige en persisterende symptomen.⁶⁹ Zuigelingen die een koemelkeiwitvrij dieet volgen dienen goed gemonitord te worden om te bepalen hoe en wanneer zuivelproducten weer veilig in het dieet opgenomen kunnen worden. Verschillende studies laten zien dat kinderen op een koemelkeiwitvrij dieet op latere leeftijd een verhoogd risico hebben een verstoord eetpatroon te ontwikkelen en zelfs anafylaxie op melkeiwit.^{70, 71} Voor meer informatie wordt verwezen naar de NVK richtlijn Koemelkallergie bij kinderen in Nederland.

Conclusie: de symptomen van koemelkeiwitallergie en GORZ vertonen sterke overlap en een koemelkeiwitvrij dieet zou voor reductie van symptomen (i.e. regurgitatie en spugen) kunnen zorgen in een deel van de kinderen.

Aanbeveling:

1. Een periode van 2 – 4 weken met een koemelkeiwitvrij dieet (gehydrolyseerde voeding) dient overwogen te worden wanneer bij zuigelingen met GOR-symptomen waarbij overige niet-farmacologische interventies onvoldoende voor symptoomreductie hebben gezorgd (expert opinie).

2.3 Uitgangsvraag 3

Wanneer niet-farmacologische interventies onvoldoende effectief zijn en/of wanneer er sprake is van gecompliceerde GORZ, wordt farmacologische behandeling overwogen. Een

overzicht van de meest gangbare medicatie, dosering en bijwerkingen is opgenomen in Appendix 6.

Uitgangsvraag 3:

Welke farmacologische interventies zijn effectief en veilig voor de behandeling van GORZ bij kinderen van 0 – 18 jaar?

a. Antacida en alginaten

Antacida en alginaten hebben een zuur neutraliserende werking en bevatten natrium/kalium carbonaat of aluminium-, magnesium- of calciumzouten. Het alginaat vormt een beschermende gel met een hogere pH die op de maaginhoud drijft en zo een fysieke barrière tussen maagzuur en slokdarm vormt. Op deze manier wordt (zure) reflux onderdrukt. Rosen et al. includeerden twee studies die het gebruik van alginaten vs een placebo evalueerden in zuigelingen met GORZ symptomen, waarvan in één onderzoek ook het gebruik van alginaten vs. een verdikte voeding werd onderzocht.^{65, 72} Twee andere studies onderzochten het gebruik van alginaten vs. H₂-antagonisten, zie volgende sectie.^{73, 74} Na Rosen et al. werden geen nieuwe studies gepubliceerd naar het effect van antacida of alginaten op GOR symptomen bij zuigelingen.

Beide studies waren van lage tot zeer lage kwaliteit. Één studie maakte gebruik van de I-GERQ-R symptoomscores als primaire uitkomstmaat en vond significant lagere mediane I-GERQ-R scores in de groep zuigelingen die met een alginaat werd behandeld vs zowel de groep die niet werd behandeld ($p < 0.0001$) als vs. de groep die een verdikte voeding kreeg ($p < 0.002$).⁶⁵ Daarnaast werd een significante afname gerapporteerd in het aantal zuigelingen dat regurgiteerde na 8 weken behandeling (relatief risico, RR = 0.04, 95% CI 0.01 – 0.25 vs geen interventie en RR = 0.26, 95% CI 0.07 – 0.88 vs verdikte voeding). De andere studie rapporteerde het aantal episodes spugen/regurgiteren per 24 uur en vond een significante verlaging in de groep die twee weken behandeld werd met een alginaat ($p = 0.009$) wanneer dit vergeleken werd met de baseline.⁷² Er was echter geen verschil in het aantal episodes spugen/regurgiteren tussen de controle en interventiegroep. Geen van de studies vond een verhoogd risico op het optreden van (ernstige) bijwerkingen (RR = 1.30, 96% CI = 0.87 – 1.93 voor bijwerkingen en RR = 1.10, 95% CI 0.16 – 7.43 voor ernstige bijwerkingen).

Bijwerkingen van alginaten en antacida betreffen in het algemeen maag-darmklachten, zoals obstipatie, misselijkheid en braken (zie Kinderformularium voor meest voorkomende bijwerkingen). Langdurig gebruik van aluminium houdende antacida kan leiden tot verhoogde aluminium plasmaconcentraties bij zuigelingen.^{75, 76} Chronische hoge blootstelling of een eenmalige hoge dosis calciumcarbonaat kan melk-alkalisyndroom veroorzaken; een trias van

hypercalciëmie, alkalose en nierfalen. Daarom wordt het gebruik van aluminium- of calciumcarbonaat houdende antacida afgeraden bij zuigelingen met nierinsufficiëntie. Er werden geen studies geïnccludeerd naar het effect van antacida of alginaten op GORZ-symptomen bij oudere kinderen. De huidige NICE richtlijn adviseert het gebruik van antacida of alginaten bij oudere kinderen (postpuberaal) voor het verlichten van klachten van zuurbranden.⁷⁷ Deze aanbeveling is gebaseerd op conclusies uit de NICE richtlijn voor de behandeling van dyspepsie en GORZ bij volwassenen.⁷⁸ De huidige werkgroep is van mening dat bij gebrek aan ondersteunend bewijs, antacida en alginaten niet gebruikt moeten worden voor de behandeling van kinderen met GORZ.

Conclusie: op basis van twee geïnccludeerde studies van lage tot zeer lage kwaliteit is er mogelijk een gering positief effect van het gebruik van antacida of alginaten op de GOR-symptomen spugen/regurgitatie bij zuigelingen. Er werden geen studies naar het gebruik van antacida of alginaten bij kinderen > 12 maanden gevonden. Het is onzeker of er bijwerkingen zijn door het gebruik van antacida en alginaten.

Aanbeveling:

1. Het gebruik van antacida of alginaten voor de behandeling van kinderen met GORZ wordt niet aangeraden (expert opinie).

b. Zuurremming (Histamine-2-receptor antagonisten (H₂-antagonisten) en protonpompremmers (proton pump inhibitors, PPIs))

Resultaten van protonpompremmers (PPIs) en Histamine-2-receptor antagonisten (H₂-antagonisten) worden hieronder besproken. Bij het beoordelen van deze medicijnen voor de behandeling van GOR-symptomen, oesofagitis of complicaties, moeten de dosis, de methode en het tijdstip van toediening, variaties in het geneesmiddelmetabolisme en therapietrouw door de patiënt worden overwogen.

- Histamine-2-receptor antagonisten (H₂-antagonisten)

H₂-antagonisten blokkeren de H₂-receptoren gelokaliseerd op de pariëtale cel, waardoor zowel het volume als de concentratie van het uitgescheiden maagzuur verminderd wordt. Rosen et al. includeerden drie studies die een H₂-antagonist met placebo vergeleken in gemengde studiepopulaties van zowel zuigelingen als oudere kinderen.⁷⁹ Van deze studies was er één die het effect onderzocht op symptomen van huilen/prikkelbaarheid en zuurbranden na 4 en 8 weken therapie.⁷⁹ Er werd geen verschil gevonden tussen de behandelgroepen met betrekking tot symptomen. De kwaliteit van deze studie was zeer laag. Twee studies evalueerden de genezing van oesofagitis en vonden een significante

verbetering in zowel het micro- als macroscopische aspect van de slokdarm in de groep die behandeld werd met een H₂-antagonist.^{79, 80} De kwaliteit van deze studies was laag tot zeer laag. In geen van de studies werden ernstige bijwerkingen gerapporteerd.^{79, 80, 81} Twee vergelijkende studies onderzochten het effect van een H₂-antagonist vs. antacida/alginaten in respectievelijk een groep kinderen met een bewezen oesofagitis⁷³ en een gemengde populatie van kinderen van 0 – 18 jaar met een GORZ diagnose op basis van radiologie, pH-resultaten en/of endoscopiebeeld.⁷⁴ Er werden geen significante verschillen gevonden in de mate van slokdarmgenezing tussen de twee groepen. Beide studies waren van zeer lage kwaliteit.

Drie studies vergeleken een H₂-antagonist (famotidine en cimetidine) met een antacidum/alginaat in gemengde studiepogrupaties van kinderen van 0 – 18 jaar. In geen van de studies werd een significant verschil in genezing van de mucosa gevonden tussen de twee behandelgroepen. Kwaliteit van deze studies was erg laag.^{73, 74, 82}

Na Rosen et al. werden geen studies over dit onderwerp gepubliceerd die voldeden aan onze inclusiecriteria, behoudens één studie waarin een H₂-antagonist met een PPI werd vergeleken (zie sectie PPI) en één studie waarin een H₂-antagonist met een hypoallergene voeding werd vergeleken (zie sectie koemelkeiwitalergie).

Conclusie: het is onzeker of H₂-antagonisten in vergelijking met placebo tot een vermindering van GOR-symptomen (huilen/prikkelbaarheid, regurgitatie/spugen of zuurbranden) of genezing van de mucosa leiden en of er bijwerkingen aan hun gebruik zijn verbonden.

- Protonpompremmers (proton pump inhibitors, PPIs)

PPIs remmen irreversibel het enzym H⁺/K⁺-ATP-ase (protonpomp) in de pariëtale cellen van de maag. Hierdoor remmen zij zowel de basale als gestimuleerde maagzuursecretie met ongeveer 80-95%. Zij beschermen hierdoor het duodenum- en maagslijmvlies tegen maagzuur en kunnen klachten gerelateerd aan zure reflux verminderen. Rosen et al. includeerden 7 studies die het gebruik van een PPI vs. placebo onderzochten voor de behandeling van GORZ bij zuigelingen (leeftijd 0 – 12 maanden). In één van deze studies werd de I-GERQ-R gebruikt als uitkomstmaat en werd geen significant verschil in score gevonden tussen de twee behandelgroepen. Er werden in deze studie echter geen originele getallen gerapporteerd en de bewijskracht was erg laag.⁸³ Zes studies onderzochten het effect van behandeling met een PPI op GOR symptomen huilen en/of prikkelbaarheid. In geen van deze studies werd een significant verschil tussen de twee behandelgroepen in verbetering van symptomen gevonden.⁸³⁻⁸⁸ De bewijskracht van deze studies was laag tot zeer laag. In vier studies werd spugen/regurgiteren als uitkomstmaat gerapporteerd; géén

van deze studies vond een significante vermindering in de frequentie hiervan ten opzichte van placebo.^{83, 85-87} Bij met PPI behandelde patiënten waren gemelde bijwerkingen onder andere bovenste en onderste luchtweginfecties, obstipatie, diarree, eczeem en braken en traden deze even vaak op in de PPI- als in de placebo-behandelde groep.⁸³⁻⁸⁹ In één studie werden meer bijwerkingen gemeld in de PPI-groep ten opzichte van de placebogroep, namelijk: bovenste en onderste luchtweginfecties, diarree, otitis media, epididymale infectie, arachnoid cyste, febriele convulsie, Klebsiella-infectie en uitdroging.⁸⁵

Eén studie vergeleek een PPI met een antacidum in een groep zuigelingen met een klinische GORZ diagnose, waarbij alle zuigelingen ook een houdingsinterventie ondergingen (linker zijligging) gedurende de studieperiode.⁴⁴ Er werd geen significant verschil gevonden in de frequentie en duur van huilen/prikkelbaarheid tussen beide groepen. De bewijskracht van deze studie was erg laag. Er werd daarnaast één studie gevonden die een PPI vergeleek met gehydrolyseerde voeding (zie sectie koemelkeiwitallergie). Na Rosen et al. werd nog één aanvullende studie geïnccludeerd die het effect van een PPI vergeleek met het toedienen van kweeperensiroop op GOR-symptomen (cumulatieve symptoom score) bij 37 kinderen < 60 maanden (mediaan 33 maanden) en 42 kinderen 60 – 216 maanden oud (mediaan 92 maanden) onderzocht. In beide leeftijdscategorieën werd een significante daling in symptoomscore gevonden na 7 weken. Er was echter geen significant verschil tussen de twee interventies.⁹⁰ Ook nam de symptoomscore niet meer significant af na 4 weken behandelen.

Rosen et al. includeerden geen studies naar het gebruik van PPIs voor GORZ bij oudere kinderen en adolescenten en ook na Rosen et al. zijn geen studies over dit onderwerp gepubliceerd die voldoen aan onze inclusiecriteria.

Conclusie: het is onzeker of PPIs in vergelijking met placebo bij zuigelingen tot een vermindering van GOR-symptomen (huilen/prikkelbaarheid, regurgitatie/spugen, I-GERQ-R score) leiden en of er bijwerkingen aan hun gebruik zijn verbonden.

- PPI vs. H₂-antagonist

Er werden door Rosen et al. twee studies gevonden die een PPI (omeprazol) vergeleken met een H₂-antagonist (ranitidine) in gemengde studiepopulaties van kinderen van 0 – 18 jaar met GOR symptomen en afwijkende pH-metrie en/of endoscopie.^{14, 91} De kwaliteit van deze studies was erg laag. Na acht weken behandeling werd er geen verschil in de ernst van symptomen huilen/prikkelbaarheid of pijn op de borst gezien⁹¹, noch een verschil in mate van genezing van de mucosa.¹⁴

Na Rosen et al. werd nog één vergelijkende studie gepubliceerd waarin het effect van een PPI (omeprazol) en H₂-antagonist (ranitidine) onderzocht werd in een groep van 60

zuigelingen van 2 – 12 maanden oud, met persisterende GOR-symptomen (door auteurs samengestelde symptoomscore > 16 suggestief voor GORZ geacht). Uitkomstmaat was een daling in deze symptoom-score. Hoewel beide groepen een daling in totale GSQ-score lieten zien na twee weken (respectievelijk symptoomscore van 47.17 ± 5.52 vs. 2.47 ± 0.58 en 51.93 ± 5.42 vs. 2.43 ± 1.15 in de H₂-antagonist en PPI-groep, p-waarde niet gegeven), was er geen statistisch significant verschil in individuele items van de GSQ ten opzichte van baseline. Daarnaast werd geen verschil tussen beide behandelgroepen gevonden. Het is bekend dat bij volwassenen met oesofagitis PPIs effectiever zijn dan H₂-antagonisten wanneer het gaat om genezing van de mucosa.⁹²⁻⁹⁵ Daarom beveelt de werkgroep PPIs aan als behandeling van eerste keus. Praktische aspecten, zoals gemak van toediening en medicatiekosten, dienen hierbij altijd in overweging te worden genomen. Wanneer PPIs niet beschikbaar zijn, adviseert de werkgroep het gebruik van H₂-antagonisten als een tweedelijns therapie bij de behandeling van oesofagitis veroorzaakt door zure reflux.

Conclusie: het is onzeker of PPIs of H₂-antagonisten tot een sterkere of minder sterke vermindering van GOR-symptomen (huilen/prikkelbaarheid en zuurbranden) of genezing van de mucosa leiden en of er meer of minder bijwerkingen aan hun gebruik zijn verbonden bij kinderen.

- Overige overwegingen

Hoewel de geïnccludeerde studies geen significante bijwerkingen lieten zien van PPIs en H₂-antagonisten zijn er case-control studies die een verhoogd risico op infectie bij kinderen laten zien. Deze infecties omvatten necrotiserende enterocolitis, pneumonie, bovenste luchtweginfecties, sepsis, urineweginfecties en Clostridium difficile-infectie.^{92, 96, 97} Bij langdurig gebruik bestaat er ook het risico op deficiënties, oa van vitaminen. Voor verdere bijwerkingen van zuurremmende medicatie verwijzen wij naar het Kinderformularium. Zuur heeft een beschermend effect tegen bacteriële gastro-intestinale infecties. Het is daarom belangrijk dat onnodig en langdurig gebruik van zuur-onderdrukkende medicatie wordt vermeden. Daarnaast geldt zowel voor H₂-antagonisten als PPIs dat na het stoppen de klachten terug kunnen keren doordat de maag reactief meer zuur produceert. Dit reboundeffect treedt op bij ongeveer de helft van de (volwassen) patiënten, maar lijkt gemiddeld korter te duren bij een H₂-antagonist (tot 10 dagen versus 2–4 weken). Het reboundeffect kan een rol spelen bij het onnodig chronisch gebruik van maagzuurremmers. Belangrijk blijft om regelmatig te proberen de zuurremmende medicatie af te bouwen om de nadelen van langdurig gebruik en het optreden van reboundeffect te voorkomen.

Aanbevelingen:

1. PPIs en H₂-antagonisten worden niet aangeraden voor de behandeling van GOR-symptomen (huilen/prikkelbaarheid of spugen/regurgitatie) bij verder gezonde zuigelingen indien niet-medicamenteuze adviezen onvoldoende hebben geholpen (expert opinie).
2. Een 4-8 weekse proefbehandeling met PPIs wordt aanbevolen als eerste keus behandeling voor GORZ en GORZ-gerelateerde complicaties (zoals oesofagitis) bij zuigelingen en kinderen (Tabel 1) (expert opinie).
3. H₂-antagonisten kunnen worden overwogen als tweede keus behandeling wanneer PPIs gecontra-indiceerd zijn (expert opinie).
4. Effect van zuurremmende behandeling dient 4-8 weken na start geëvalueerd te worden, waarbij alternatieve oorzaken voor uitblijven van effect van behandeling uitgesloten moeten worden. Daarna dient de blijvende noodzaak van zuurremmende behandeling steeds regelmatig geëvalueerd te worden (expert opinie).

c. Prokinetica

In theorie zouden prokinetica een goede behandeling kunnen zijn voor GORZ door hun stimulerende werking op de motiliteit van het maagdarmkanaal wat tot een versnelde maaglediging en een verbeterde klaring van refluxaat in de slokdarm zou leiden. Er zijn een aantal geneesmiddelen met prokinetische eigenschappen beschikbaar voor de behandeling van GORZ, waaronder metoclopramide, domperidon, cisapride en erythromycine.

- Erythromycine

Erythromycine is een macrolide antibioticum dat werkt als een motiline agonist door zijn interactie met motiline receptoren in de maag en het bovenste deel van het maagdarmkanaal. Buiten zijn prokinetische werking, versterkt erythromycine ook de antireflux barrière door verhoging van de tonus van de onderste slokdarmsfincter. Er werden door Rosen et al. geen studies naar het gebruik van erythromycine geïnccludeerd. Na Rosen et al. zijn geen nieuwe studies gepubliceerd die voldoen aan de inclusiecriteria, echter recent verscheen één studie die het effect van enteraal toegediende erythromycine op pH-impedantieparameters bij premature neonaten met GOR symptomen onderzocht.⁹⁸ In deze studie werd geen vermindering van het aantal zuurepisodes op pH-impedantiemetrie gezien, noch was er een verschil in proximale reflux, reflux-index, klaring of symptoomassociatie met apneu. Hoewel de rol van erythromycine in de behandeling van GORZ bij kinderen dus niet goed is onderzocht, wordt dit middel op grote schaal gebruikt in het Verenigd Koninkrijk en de Verenigde Staten.⁶ Beschreven bijwerkingen van erythromycine zijn onder andere misselijkheid, braken, diarree, maagpijn of –krampen en verminderde eetlust (zie verder Kinderformularium).

Conclusie: er is geen bewijs voor het gebruik van erythromycine voor de behandeling van GORZ bij kinderen.

Aanbevelingen:

1. Erythromycine wordt niet aangeraden voor de behandeling van GORZ bij kinderen (expert opinie).

- Baclofen

Net als bij volwassenen zijn bij kinderen transiënte onderste slokdarmsfincterrelaxaties het dominante mechanisme onderliggend aan een refluxepisode. Deze via de nervus vagus verlopende reflex kan farmacologisch worden geremd, onder andere met de GABA-b-receptor-agonist baclofen. Het effect van baclofen op GOR-symptomen bij kinderen is echter niet onderzocht. Rosen et al vonden één dubbelblinde gerandomiseerde studie die het effect van baclofen op manometrie, pH-metrie en de maaglediging onderzocht bij 30 kinderen met GORZ. Baclofen verminderde zowel de frequentie van het aantal transiënte onderste slokdarmsfincterrelaxaties als het aantal (zure) refluxepisoden en versnelde tevens de maaglediging.⁹⁹ Er werden geen significante bijwerkingen van baclofen gevonden in deze studie. Studies bij volwassenen rapporteren bijwerkingen als misselijkheid, vermoeidheid, duizeligheid en verlaging van de convulsiedrempel en optreden van convulsies (in het bijzonder bij patiënten bekend met epilepsie). Zie voor meer informatie over bijwerkingen het Kinderformularium.

Conclusie: het is onzeker of baclofen leidt tot een vermindering van GOR-symptomen bij kinderen. Bijwerkingen van baclofen bij kinderen zijn niet goed onderzocht. Studies bij volwassenen laten echter significante bijwerkingen zien. Daarom wordt baclofen niet als eerste keus therapie voor GORZ bij kinderen geadviseerd.

Aanbevelingen:

1. Baclofen wordt niet aangeraden voor de behandeling van GORZ bij kinderen (expert opinie).

- Metoclopramide en domperidon

Metoclopramide en domperidon zijn dopamine-antagonisten en werkzaam als anti-emeticum en gastroprokineticum. Ze verhogen de tonus van de onderste slokdarmsfincter en versnellen de peristaltiek van de darmen en maag. Rosen et al. includeerde in totaal vier studies die de (bij)werking(en) van domperidon of metoclopramide vs. placebo voor de

behandeling van GORZ bij kinderen onderzochten. Er werden na Rosen et al. geen nieuwe studies gepubliceerd die voldoen aan de inclusiecriteria. Van de vier geïnccludeerde studies waren er twee die naar het klinische effect (symptoomreductie) van de behandeling keken.^{100, 101} Alle studies rapporteerden over bijwerkingen en in geen van de studies was sprake van significante bijwerkingen gedurende de studieperiode.¹⁰⁰⁻¹⁰³ De Loore et al. vergeleken de werking van zowel domperidon als metoclopramide met placebo in een tweewekse dubbelblinde studie onder 47 kinderen met een klinische GORZ diagnose.¹⁰¹ In deze studie werd een significante vermindering in het aantal patiënten dat regurgiteerde/spuugde na behandeling met domperidon vs. metoclopramide en placebo ($p < 0.05$ en $p < 0.001$ respectievelijk) en metoclopramide vs. placebo ($p < 0.001$) gevonden. Er werden in deze studie echter geen exacte aantallen genoemd en de kwaliteit werd als erg laag beoordeeld. In de studie door Carroccio et al. werd domperidon toegediend in combinatie met antacida en vergeleken met placebo.¹⁰⁰ Er werd een significante verlaging van GOR symptomen en aantal refluxepisodes bij pH-metrie gevonden.

- Overige overwegingen

Metoclopramide passeert de bloed-hersenbarrière en kan daardoor extrapyramidale bijwerkingen geven.¹⁰⁴ Deze treden vooral op bij kinderen en jongvolwassenen, met name bij gebruik van een hoge dosering. De noodzaak tot gebruik van metoclopramide en domperidon bij kinderen dient zorgvuldig te worden afgewogen tegen het risico op bijwerkingen, alsmede de beschikbaarheid van alternatieve middelen. De European Medicines Agency (EMA) adviseert om metoclopramide en domperidon niet meer toe te passen bij deze indicaties, omdat in de meeste gevallen een langdurig gebruik vereist is, wat het risico op bijwerkingen verhoogt. Hoewel domperidon de bloed-hersenbarrière niet passeert, worden er naast extrapiramidale bijwerkingen nog andere (ernstige) bijwerkingen beschreven. Zo zou domperidon een verlengend effect op het QTc interval hebben waardoor cardiale bijwerkingen op kunnen treden (in het bijzonder ventriculaire aritmie en acute hartdood). Zie het Kinderformularium voor meest gerapporteerde bijwerkingen van metoclopramide en domperidon.

Conclusie: het is onzeker of behandeling met metoclopramide of domperidon leidt tot een vermindering van GOR-symptomen bij kinderen. Bijwerkingen van deze middelen bij kinderen zijn niet goed onderzocht. Studies bij volwassenen laten echter significante (extrapyramidale) bijwerkingen zien. Daarom worden deze middelen niet als eerste keustherapie voor GORZ bij kinderen geadviseerd.

Aanbevelingen:

1. Domperidon wordt niet aangeraden als eerste keus therapie voor GORZ bij kinderen (expert opinie).
2. Metoclopramide wordt niet aangeraden als eerste keus therapie voor GORZ bij kinderen (expert opinie).

- Cisapride

Cisapride is ruim 10 jaar geleden van de markt gehaald vanwege mogelijke cardiovasculaire bijwerkingen. De werkgroep heeft daarom besloten om cisapride niet in overweging te nemen als behandeloptie voor GORZ bij kinderen.

2.4 Uitgangsvraag 4

Uitgangsvraag 4:

Bij welke kinderen met GORZ is chirurgie geïndiceerd boven (niet-)farmacologische behandeling?

- Funduplicatie

Een funduplicatie kan overwogen worden wanneer (non-)farmacologische behandeling heeft gefaald en er zeer ernstige (levensbedreigende) GORZ-gerelateerde complicaties zijn. Het is van belang om eventuele andere oorzaken van de klachten en complicaties uit te sluiten alvorens tot chirurgie wordt overgegaan. Daarom dient altijd een gastroscopie verricht te worden om andere oorzaken uit te sluiten. Naast anatomische afwijkingen dienen voor chirurgie ook andere refluxziekte gelijkende diagnoses zoals gastroparese en ruminatie uitgesloten te zijn. Zo dient een maagledigingsonderzoek bijvoorbeeld verricht te worden om een gastroparese uit te sluiten. Door Rosen et al. werden geen studies geïnccludeerd naar het effect en de veiligheid van chirurgie (funduplicatie) voor de behandeling van refractaire GORZ bij kinderen die voldeden aan de inclusiecriteria.

Een funduplicatie vermindert het optreden van GOR door de volgende mechanismen: 1) verhoging druk onderste slokdarmsfincter, 2) verlaging van aantal transiënte relaxaties van de onderste slokdarmsfincter, 3) verlenging van deel slokdarm dat intra-abdominaal ligt, 4) prononceren van de hoek van His en 5) correctie van een eventuele hiatus hernia. Er zijn verschillende antireflux procedures, waarvan de laparoscopische Nissen funduplicatie tegenwoordig als de gouden standaard wordt beschouwd.

De meeste studies die het effect en de veiligheid van antireflux chirurgie bij kinderen onderzoeken betreffen retrospectieve casestudies, waardoor indicaties voor chirurgie,

behandelrespons en identificatie van subgroepen die juist wel of geen baat hebben bij chirurgie moeilijk te bepalen zijn.

Op basis van studies verricht bij volwassenen is antireflux chirurgie succesvol (curatief) in 85 – 93% van de gevallen en rapporteert ongeveer 95% van de patiënten tevreden te zijn met de behandeling en een verbeterde kwaliteit van leven te hebben.^{105, 106} Falingspercentages variëren van 3 – 16%, waarbij wel moeten worden opgemerkt dat tussen de één en twee derde van de patiënten alsnog behandeld wordt met een PPI na chirurgie.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Een systematische review en meta-analyse bij kinderen laat vergelijkbare getallen zien, met een mediaan slagingspercentage van 86% en een mortaliteit van 0-29%, waarbij de uitkomst bij kinderen met een neurologische beperking slechter lijkt. Een frequent gerapporteerde bijwerking bij zowel kinderen als volwassenen is postoperatieve dysfagie, die minder vaak optreedt na partiele fundoplicatie en in de meeste gevallen na verloop van tijd verdwijnt.¹¹⁰⁻¹¹²

In een retrospectieve case-serie waarin 823 kinderen werden geïnccludeerd had 12.2% opnieuw een fundoplicatie nodig na de initiële procedure.¹¹³ In een prospectieve cohort studie van 57 kinderen (waarvan de helft met een neurologische beperking) was er na 10-15 jaar follow-up na laparoscopische fundoplicatie bij bijna de helft sprake van persisterende of terugkerende pathologische GORZ op basis van pH-metrie.¹¹⁴

Patiënten en ouders dienen uitgebreid voorgelicht te worden over potentiële complicaties van chirurgie en de mogelijkheid dat symptomen na de operatie weer terugkomen. Deze postoperatieve complicaties en recidiefkans rechtvaardigen terughoudendheid met antirefluxchirurgie bij therapie-resistente GORZ. De juiste indicatiestelling door kinderMDL en kinderchirurgie is hierin essentieel.

Aanbevelingen: antireflux chirurgie (fundoplicatie) dient alleen overwogen te worden in specifieke gevallen, nádat eventuele andere onderliggende oorzaken zijn uitgesloten en wanneer er sprake is van:

- Levensbedreigende complicaties na falen van optimale (non-)farmacologische therapie (expert opinie).
- GORZ refractair voor optimale (non-)farmacologische therapie (expert opinie).

2.5 Uitgangsvraag 5

Uitgangsvraag 5:

Wanneer dient de nulde of 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?

Er zijn geen studies die deze vraag kunnen beantwoorden. Voor het beantwoorden van de vraag wordt ten eerste verwezen naar tabellen 1 t/m 3, waarin (alarm) symptomen en signalen passend bij GORZ en de differentiaaldiagnose van GORZ worden beschreven. De vraag wanneer er naar een algemeen kinderarts verwezen moet worden, is beantwoord op basis van consensus van de Nederlandse werkgroep. Op basis van consensus van de Nederlandse werkgroep en tevens de aanbevelingen vanuit de internationale werkgroep, is de vraag wanneer verwijzen naar een kinderarts MDL geïndiceerd is, beantwoord.¹ De stroomdiagrammen 1 en 2 geven aan welke stappen in het diagnostisch en therapeutisch proces voor respectievelijk zuigelingen en kinderen > 12 maanden aanbevolen worden en wanneer verwijzing naar respectievelijk tweede of derde lijn geïndiceerd is of overwogen kan worden.

Aanbeveling: kinderen met symptomen en/of complicaties die passen bij GORZ moeten naar een algemeen kinderarts verwezen worden als:

1. Er alarmsignalen of symptomen zijn die andere pathologie doen vermoeden waarvoor verwijzing naar de tweede lijn geïndiceerd is (expert opinie).
2. Men zich niet bekwaam voelt medicamenteuze therapie te starten maar wanneer dit op basis van de symptomen wel geïndiceerd is (expert opinie).

Aanbevelingen: kinderen met symptomen en/of complicaties die passen bij GORZ moeten naar een kinderarts MDL verwezen worden als:

5. Er alarmsignalen of symptomen zijn die een andere onderliggende gastro-intestinale aandoening doen vermoeden waarvoor verwijzing naar de derde lijn geïndiceerd is (zie tabel 2 en 3) (expert opinie).
6. Patiënten waarbij klachten niet afnemen ondanks optimale medicamenteuze therapie gedurende 8 weken (expert opinie).
7. Patiënten waarbij medicamenteuze behandeling niet afgebouwd kan worden na 6-12 maanden (expert opinie).
8. Er een indicatiestelling voor het verrichten van een pH-impedantiemetrie, motiliteitsonderzoek, gastroscopie of anti-reflux chirurgie is (expert opinie). Eventuele verwijzing voor chirurgie vindt plaats vanuit de kinderarts MDL.

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.

a. Kinderen met een verstandelijke beperking

Bij kinderen met een verstandelijke beperking komt GORZ vaker voor en is het risico op een ernstiger verloop groter.¹¹⁵ 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%.¹¹⁶ 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 - 70.¹¹⁷

Ook bij ernstige houdingsafwijkingen (kyfosciose), aangeboren afwijkingen (hiatus hernia) en bij enkele syndromale aandoeningen (bijv. Downsyndroom en Cornelia de Lange syndroom) komt GORZ vaker voor.^{118, 119} Naast de symptomen zoals vermeld in tabel 1b, kunnen er bij verstandelijk beperkte kinderen specifieke symptomen zijn, zoals slaapproblemen door nachtelijke reflux en gedragsproblemen. Deze gedragsproblemen kunnen worden beschouwd als het equivalent van prikkelbaarheid bij zuigelingen. Beschrijvend onderzoek suggereert dat het plaatsen van een voedingssonde bij kinderen met neurologische beperkingen, door open of laparoscopische chirurgie, het risico op refluxziekte verhoogt. Studies die open en laparoscopische gastrostomie vergelijken, suggereren dat postoperatieve GORZ minder vaak voorkomt na laparoscopische en percutane endoscopische procedures dan open chirurgische technieken.¹

In Nederland dateert de meest recente versie van de richtlijn voor GORZ bij mensen (inclusief kinderen) met een verstandelijke beperking uit 2008. Voor de diagnostiek bij verstandelijk beperkte kinderen onder de leeftijd van 2 jaar raadt de werkgroep van die richtlijn aan deze kinderen te verwijzen naar de kinderarts of één van de landelijke syndroomspecifieke expertisecentra.

Sinds de richtlijn van Rosen et al¹, zijn er geen systematische reviews 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. Rosen et al geven geen aparte, gegradeerde aanbevelingen voor kinderen met een verstandelijke beperking. Hieronder wordt een samenvatting gegeven met commentaar van werkgroepleden van de huidige richtlijn.

Diagnostiek

Het stellen van de diagnose GORZ bij kinderen met een verstandelijke beperking wordt bemoeilijkt door slechte communicatie met de patiënt. Naast gebrek aan eetlust, zure foetor ex ore, gewichtsverlies, voedselweigering, tandglazuurerosie, regurgiteren en overgeven, komen atypische klachten zoals rusteloosheid en zelf verwondend gedrag en ijzergebreksanemie regelmatig voor. Aandacht voor het uitsluiten van andere aandoeningen is daarbij belangrijk. Daarom kan radiologisch onderzoek van het maagdarmkanaal met contrast, gastroscopie inclusief bipten, metabole screening en screening op toxiciteit van gebruikte medicatie en pH/impedantieonderzoek nodig zijn. 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-impedantiemetrieoverwogen 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 arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG)).

De Nederlandse richtlijn voor mensen met GORZ met een verstandelijke beperking met een IQ < 50 maakt een onderscheid in de aanwezigheid van a- en b-symptomen. A-symptomen wijzen hierbij naar alarmsymptomen (hematemesis, regelmatig braken gedurende langere tijd en ijzergebreksanemie e.c.i). Bij aanwezigheid van a-symptomen wordt een endoscopie aanbevolen om de precieze onderliggende oorzaak te achterhalen en adequate behandeling in te stellen. In het geval van b-symptomen (recidiverende luchtweginfecties, voedingsproblemen, regurgiteren, rumineren en tanderosie) wordt een pH-impedantiemetrie aanbevolen, echter hierbij moeten dezelfde beperkingen in overweging genomen worden betreffende het ontbreken van normaalwaardes en de interpretatie van de test resultaten als gelden voor de algemene pediatrische GORZ populatie. Voor de groep patiënten met een IQ tussen de 50 en 70 wordt dit onderscheid niet gemaakt en kan gebruik worden gemaakt van de algemene consensus in deze richtlijn GORZ bij kinderen.

Behandeling

De behandeling van GORZ bij kinderen met een verstandelijke beperking verschilt in opbouw niet met die van de algemene pediatrische populatie. Houdingsadviezen zijn echter in de praktijk niet altijd haalbaar. Bij verdenking GORZ bij kinderen met een verstandelijke beperking is het gezien de hoge prevalentie aan te bevelen te starten met 4-8 weken proefbehandeling. Indien sprake is van neurologische, anatomische of syndromale pathologie of bij a- of b-symptomen (zie indeling hierboven) kan nadere diagnostiek overwogen worden (persoonlijke communicatie, M. Walinga arts voor verstandelijk gehandicapten (AVG)). Daarnaast kan bij kinderen met een verstandelijke beperking eerder overwogen worden om effectiviteit van de behandeling te toetsen met aanvullend onderzoek (pH-impedantiemetrie of endoscopie) in het geval dit wordt bemoeilijkt door gebrekkige communicatie met de patiënt. 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.

b. Prematuur geboren 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. Bewijs voor een causaal verband tussen GORZ en het optreden van deze symptomen in (prematuur geboren) zuigelingen ontbreekt echter. 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.

c. Autistische kinderen

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

4. Indicatoren

GASTROSCOPIE	
<i>Relatie tot kwaliteit</i>	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.
<i>Definitie</i>	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.
<i>In/ exclusiecriteria</i>	Code gastroscopie en indicatie
<i>Type indicator</i>	Procesindicator
<i>Kwaliteitsdomein</i>	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.¹²⁰ Daardoor zijn kinderen met een wisselende presentatie van symptomen geïnccludeerd. Hoewel de beschrijving van klachten door jonge kinderen onbetrouwbaar is en GOR symptomen 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. Recent is vanuit de ESPGHAN een eerste stap gezet met de ontwikkeling van een internationale Core Outcome Set (COS) voor therapeutische studies bij kinderen met GORZ. De COS voor zuigelingen van 0 tot 12 maanden met GORZ is reeds gepubliceerd.⁴³ Het gebruik van een COS voor interventiestudies, systematische literatuuronderzoeken en richtlijnontwikkeling kan in de toekomst bijdragen aan een efficiëntere implementatie van onderzoeksresultaten en uiteindelijk leiden tot een beter geïnformeerde zorgverlener en verbeterde patiëntenzorg. Verder zien we dat veel statistische heterogeniteit tussen de studies veroorzaakt wordt door bijvoorbeeld methodologische tekortkomingen. Uiteindelijk zal het verfijnen van de definitie, het verbeteren en ontwikkelen van nieuwe diagnostische hulpmiddelen om patiënten met pathologische GORZ te selecteren, de mogelijkheid bieden om het hoognodige onderzoek naar behandelingsmogelijkheden voor GORZ uit te voeren. Dit is van bijzonder belang gezien de huidige discussie over de veiligheid en werkzaamheid van antireflux medicatie, en zuurremmende medicatie in het bijzonder. Om onnodige diagnostiek maar vooral medicatiegebruik te verminderen, heeft de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde in samenwerking met de Federatie Medisch Specialisten en ZonMw in 2014 de *Verstandige Keuzes bij gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen van 0-18 jaar* ontwikkeld en geïmplementeerd. De *Verstandige Keuzes* zijn de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn. Idealiter hanteren deze toekomstige studies een COS, om de vergelijking van resultaten verkregen door verschillende studies mogelijk te maken. Met deze toekomstige stappen kan de behandeling van de zuigeling met fysiologische GOR, evenals van de zuigeling met pathologische GORZ die behandeling nodig heeft, sterk worden verbeterd. Vervolgstappen zijn het onderzoeken van de meest geschikte meetinstrumenten voor en het implementeren van de COS.

Bij afwezigheid van een gouden standaard diagnostisch hulpmiddel voor GORZ, hangt de diagnose grotendeels af van ouderlijke rapporten en interpretaties van de symptomen van hun kind. Dit maakt het erg moeilijk om zuigelingen met pathologische GORZ die baat

zouden hebben bij de behandeling, te onderscheiden van zuigelingen met fysiologische GOR die desondanks toch klachten vertonen die de drempel voor ouders overschrijden om medische hulp te zoeken. Onderzoek naar sociodemografische factoren die bepalen dat ouders contact zoeken vanwege (hun zorgen om) de klachten van hun kind en naar de rol van stress is van belang om hier beter op in te kunnen spelen. Resultaten van onderzoeken bij volwassenen met behulp van manometrie wijzen erop dat GORZ hoofdzakelijk een gastro-oesofageale motiliteitsstoornis is. Hoewel er een aantal onderzoeken bij (premature) kinderen is verricht, ontbreken grote pathofysiologische studies bij kinderen.

Daar bij kinderen met een verstandelijke beperking GORZ veel vaker voorkomt, is verder onderzoek specifiek in deze groep van belang. Ditzelfde geldt voor kinderen met oesofagusatresie en prematuur geboren kinderen. Ook vormt het onderzoek van de relatie en mogelijke samenhang tussen GORZ en respectievelijk eosinofiele oesofagitis en (koemelkeiwit)allergie een interessant aandachtsgebied. Tot slot ontbreekt prospectief onderzoek naar het natuurlijk beloop van GORZ en factoren die mogelijk een (on)gunstig effect hierop kunnen hebben.

5.2 Specifieke aanbevelingen

5.2.1 Diagnostiek

Vragenlijsten

Hoewel er reeds verschillende vragenlijsten zijn ontwikkeld om GORZ-gerelateerde klachten in kaart te brengen, zijn geen van deze gevalideerd voor het stellen van de diagnose GORZ bij kinderen. Gezien de variabiliteit van GOR-symptomen in verschillende leeftijdscategorieën en het gunstige natuurlijke beloop van zowel GOR als GORZ op de zuigelingenleeftijd, is het ontwikkelen, testen en implementeren van leeftijdsspecifieke vragenlijsten wenselijk.

pH-metrie / impedantie

Een 24 uren pH-meting is lang beschouwd als de gouden standaard, maar informatie over de sensitiviteit en specificiteit ontbreekt. Hoewel pogingen tot het opstellen van normaalwaardes voor kinderen zijn gedaan ontbreken deze tot op heden. 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.

Biomarkers

Hoewel op basis van de in deze richtlijn geïnccludeerde studies geen uitspraken gedaan kunnen worden over de toepassing van eventuele biomarkers voor GORZ, vormen deze een interessante mogelijkheid voor het ontwikkelen van een niet-invasieve test voor GORZ.

5.2.2 Therapie

Begeleiding en educatie

Het is aannemelijk dat er bepaalde factoren zijn zoals stress en coping mechanisme die maken dat ouders contact zoeken met een arts vanwege de mogelijk door GORZ veroorzaakte klachten van hun kind. Er is tot op heden geen onderzoek gedaan naar effect van psycho-educatie of –begeleiding van ouders.

Zuurremmers

Hoewel er diverse (heterogene) studies beschikbaar zijn die aantonen dat PPIs en H2-antagonisten bij kinderen < 12 maanden 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. Mogelijk zijn er (sub)populaties kinderen die wél baat hebben bij zuurremmende medicatie. Bij oudere kinderen en adolescenten zijn systematische reviews en placebogecontroleerde studies nodig waarin de effectiviteit van zuurremmers wordt onderzocht.

Prokinetica

Vanuit de hypothese dat GORZ primair een motiliteitsprobleem is, is onderzoek naar motiliteitsbeïnvloedende medicatie van belang. Hierbij moet een kanttekening gemaakt worden dat een aantal prokinetica, zoals ook aangegeven in deze richtlijn, vanwege de mogelijkheid tot serieuze bijwerkingen niet geschikt is voor de behandeling van GORZ.

6. Patiëntenversie van de richtlijn gastro-oesofageale refluxziekte 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 om 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 ≤ 12 maanden) met klachten van reflux rugligging tijdens het slapen geadviseerd. Omdat blootstelling aan sigarettenrook de symptomen van reflux bij zuigelingen kan verergeren, wordt geadviseerd om dit te vermijden. Bij oudere kinderen zou het advies kunnen zijn om te slapen in zijligging of om het hoofdeinde te verhogen, maar dit is afhankelijk van de klachten van uw kind. Daarnaast kunnen ernstig overgewicht, roken en de inname van alcohol symptomen van reflux bij oudere kinderen en wordt geadviseerd om deze factoren te vermijden. 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 12 maanden, alleen spuugt en goed groeit of alleen ontroostbaar huult, hoeft het niet behandeld te worden. Als uw kind jonger is dan 12 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. Als dit niet genoeg werkt, wordt er gestopt met het geven van verdikte voeding en wordt een koemelkeiwit vrij dieet geadviseerd voor gedurende 2 tot 4 weken.
3. Als dit niet genoeg werkt, kunnen medicijnen worden gegeven. Het is belangrijk dat uw kind elke 2-4 weken door de arts wordt gezien om na te gaan of de medicijnen werken.
4. Als na deze 4-8 weken maanden de klachten niet weg zijn, wordt uw kind naar een gespecialiseerd kinderarts verwezen.

Als uw kind ouder is dan 12 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

moeilijk kunnen aangeven waar ze last van hebben en de klachten vaak lastig te begrijpen zijn, is het vaststellen van de klachten bij deze kinderen vaak moeilijker. De informatie die 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] Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, Cabana M, DiLorenzo C, Gottrand F, et al. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66:516-54.
- [2] Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction- GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of clinical epidemiology*. 2011;64:383-94.
- [3] Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M, van Wijk M, van Etten-Jamaludin F, Benninga M, et al. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease Symptoms in Infants and Children: A Systematic Review. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2019.
- [4] Singendonk MM, Goudswaard E, Langendam M., Van Wijk MP, Van Etten F, Benninga MA, et al. Epidemiology of gastroesophageal reflux disease (GERD) in children: a systematic review. [Submitted for publication].
- [5] Singendonk MMJ, Tabbers MM, Benninga MA, Langendam MW. Pediatric Gastroesophageal Reflux Disease: Systematic Review on Prognosis and Prognostic Factors. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;66:239-43.
- [6] Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ*. 2015;350:g7703.
- [7] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2006;101:1900-20.
- [8] Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, Franken EA, Siddiqui AR, Lehman GA, et al. Gastroesophageal reflux in infants and children comparative accuracy of diagnostic methods. *The Journal of pediatrics*. 1980;96:798-803.
- [9] Cucchiara S, Minella R, D'Armiento F, Franco MT, Iervolino C, Campanozzi A, et al. Histologic grading of reflux oesophagitis and its relationship with intra-oesophageal and intragastric pH variables. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 1993;5:621-6.
- [10] Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C, et al. Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;42:510-5.
- [11] Boix-Ochoa J, Lafuenta JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour exophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *Journal of pediatric surgery*. 1980;15:74-8.
- [12] Da Dalt L, Mazzoleni S, Montini G, Donzelli F, Zacchello F. Diagnostic accuracy of pH monitoring in gastro-oesophageal reflux. *Archives of disease in childhood*. 1989;64:1421-6.
- [13] Cucchiara S, Staiano A, Gobio Casali L, Bocchieri A, Paone FM. Value of the 24 hour intraoesophageal pH monitoring in children. *Gut*. 1990;31:129-33.
- [14] Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, Franco MT, Campanozzi A, Franceschi M, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Archives of disease in childhood*. 1993;69:655-9.
- [15] Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M, Blum D, Yasik EA. Sleep apneas and acid esophageal reflux in control infants and in infants with an apparent life-threatening event. *Biology of the neonate*. 1990;57:144-9.
- [16] Patra S, Singh V, Chandra J, Kumar P, Tripathi M. Diagnostic modalities for gastro-esophageal reflux in infantile wheezers. *Journal of tropical pediatrics*. 2011;57:99-103.
- [17] Giacchino M, Savarino V, Savarino E. Distinction between patients with non-erosive reflux disease and functional heartburn. *Annals of gastroenterology : quarterly publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26:283-9.

- [18] Loots CM, van Wijk MP, Blondeau K, Dalby K, Peeters L, Rosen R, et al. Interobserver and intraobserver variability in pH-impedance analysis between 10 experts and automated analysis. *The Journal of pediatrics*. 2012;160:441-6.e1.
- [19] Pilic D, Höfs C, Weitmann S. Inter- and intraobserver agreement in 24-hour combined multiple intraluminal impedance and pH measurement in children - a quality assessment from the German Pediatric Impedance Group (G-PIG). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2011;53:255-9.
- [20] Wenzl TG, Benninga MA, Loots CM, Salvatore S, Vandenplas Y. Indications, methodology, and interpretation of combined esophageal impedance-pH monitoring in children: ESPGHAN EURO-PIG standard protocol. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55:230-4.
- [21] Ravi K, DeVault KR, Murray JA, Bouras EP, Francis DL. Inter-observer agreement for multichannel intraluminal impedance-pH testing. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2010;23:540-4.
- [22] Hemmink GJ, Bredenoord AJ, Weusten BL, Monkelbaan JF, Timmer R, Smout AJ. Esophageal pH-impedance monitoring in patients with therapy-resistant reflux symptoms: 'on' or 'off' proton pump inhibitor? *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2446-53.
- [23] Zerbib F, des Varannes SB, Roman S, Poudereux P, Artigue F, Chaput U, et al. Normal values and day-to-day variability of 24-h ambulatory oesophageal impedance-pH monitoring in a Belgian-French cohort of healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1011-21.
- [24] Loots C, van Herwaarden MY, Benninga MA, VanderZee DC, van Wijk MP, Omari TI. Gastroesophageal reflux, esophageal function, gastric emptying, and the relationship to dysphagia before and after antireflux surgery in children. *The Journal of pediatrics*. 2013;162:566-73.e2.
- [25] Smits MJ, Loots CM, Benninga MA, Omari TI, van Wijk MP. New insights in gastroesophageal reflux, esophageal function and gastric emptying in relation to dysphagia before and after anti-reflux surgery in children. *Current gastroenterology reports*. 2013;15:351.
- [26] Tucker E, Knowles K, Wright J, Fox MR. Rumination variations: aetiology and classification of abnormal behavioural responses to digestive symptoms based on high-resolution manometry studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;37:263-74.
- [27] Kessing BF, Bredenoord AJ, Smout AJ. Objective manometric criteria for the rumination syndrome. *The American journal of gastroenterology*. 2014;109:52-9.
- [28] Rosen R, Rodriguez L, Nurko S. Pediatric rumination subtypes: A study using high-resolution esophageal manometry with impedance. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2017;29.
- [29] Singendonk MMJ, Oors JM, Bredenoord AJ, Omari TI, van der Pol RJ, Smits MJ, et al. Objectively diagnosing rumination syndrome in children using esophageal pH-impedance and manometry. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2017;29.
- [30] Farhath S, He Z, Saslow J, Soundar S, Amendolia B, Bhat V, et al. Detection of pepsin in mouth swab: correlation with clinical gastroesophageal reflux in preterm infants. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013;26:819-24.
- [31] Dy F, Amirault J, Mitchell PD, Rosen R. Salivary Pepsin Lacks Sensitivity as a Diagnostic Tool to Evaluate Extraesophageal Reflux Disease. *The Journal of pediatrics*. 2016;177:53-8.
- [32] Fortunato JE, D'Agostino RB, Jr., Lively MO. Pepsin in saliva as a biomarker for oropharyngeal reflux compared with 24-hour esophageal impedance/pH monitoring in pediatric patients. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2016.
- [33] 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.

- [34] Haddad I, Kierkus J, Tron E, Ulmer A, Hu P, Sloan S, et al. Efficacy and safety of rabeprazole in children (1-11 years) with gastroesophageal reflux disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2013;57:798-807.
- [35] Fiedorek S, Tolia V, Gold BD, Huang B, Stolle J, Lee C, et al. Efficacy and safety of lansoprazole in adolescents with symptomatic erosive and non-erosive gastroesophageal reflux disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2005;40:319-27.
- [36] Baker R, Tsou VM, Tung J, Baker SS, Li H, Wang W, et al. 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. *Clinical pediatrics*. 2010;49:852-65.
- [37] Tolia V, Ferry G, Gunasekaran T, Huang B, Keith R, Book L. Efficacy of lansoprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease in children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2002;35 Suppl 4:S308-18.
- [38] Bautista J, Fullerton H, Briseno M, Cui H, Fass R. The effect of an empirical trial of high-dose lansoprazole on symptom response of patients with non-cardiac chest pain--a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004;19:1123-30.
- [39] Fass R, Fennerty MB, Ofman JJ, Gralnek IM, Johnson C, Camargo E, et al. The clinical and economic value of a short course of omeprazole in patients with noncardiac chest pain. *Gastroenterology*. 1998;115:42-9.
- [40] Fass R, Murthy U, Hayden CW, Malagon IB, Pulliam G, Wendel C, et al. Omeprazole 40 mg once a day is equally effective as lansoprazole 30 mg twice a day in symptom control of patients with gastro-oesophageal reflux disease (GERD) who are resistant to conventional-dose lansoprazole therapy-a prospective, randomized, multi-centre study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2000;14:1595-603.
- [41] Savarino E, Zentilin P, Savarino V. NERD: an umbrella term including heterogeneous subpopulations. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10:371-80.
- [42] Cheng FK, Albert DM, Maydonovitch CL, Wong RK, Moawad FJ. Categorization of patients with reflux symptoms referred for pH and impedance testing while off therapy. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13:867-73.
- [43] Singendonk MMJ, Rexwinkel R, Steutel NF, Gottrand F, McCall L, Orsagh-Yentis DK, et al. Development of A Core Outcome Set For Infant Gastroesophageal Reflux Disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018.
- [44] 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59:237-43.
- [45] Corvaglia L, Rotatori R, Ferlini M, Aceti A, Ancora G, Faldella G. The effect of body positioning on gastroesophageal reflux in premature infants: evaluation by combined impedance and pH monitoring. *The Journal of pediatrics*. 2007;151:591-6, 6.e1.
- [46] Omari TI, Rommel N, Staunton E, Lontis R, Goodchild L, Haslam RR, et al. Paradoxical impact of body positioning on gastroesophageal reflux and gastric emptying in the premature neonate. *The Journal of pediatrics*. 2004;145:194-200.
- [47] 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. *Archives of disease in childhood*. 2010;95:26-30.
- [48] Moon RY. SIDS and other sleep-related infant deaths: expansion of recommendations for a safe infant sleeping environment. *Pediatrics*. 2011;128:1030-9.
- [49] Loots C, Smits M, Omari T, Bennink R, Benninga M, van Wijk M. Effect of lateral positioning on gastroesophageal reflux (GER) and underlying mechanisms in GER disease (GERD) patients and healthy controls. *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. 2013;25:222-9, e161-2.

- [50] Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, Lagergren J. Lifestyle Intervention in Gastroesophageal Reflux Disease. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2016;14:175-82.e3.
- [51] Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, Mahler T, Loeb H. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *European journal of pediatrics*. 1994;153:419-23.
- [52] Iacono G, Vetrano S, Cataldo F, Ziino O, Russo A, Lorello D, et al. Clinical trial with thickened feeding for treatment of regurgitation in infants. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2002;34:532-3.
- [53] Chao HC, Vandenplas Y. Comparison of the effect of a cornstarch thickened formula and strengthened regular formula on regurgitation, gastric emptying and weight gain in infantile regurgitation. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2007;20:155-60.
- [54] Xinias I, Mouane N, Le Luyer B, Spiroglou K, Demertzidou V, Hauser B, et al. Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2005;37:23-7.
- [55] Ostrom KM, Jacobs JR, Merritt RJ, Murray RD. Decreased regurgitation with a soy formula containing added soy fiber. *Clinical pediatrics*. 2006;45:29-36.
- [56] Chao HC, Vandenplas Y. Effect of cereal-thickened formula and upright positioning on regurgitation, gastric emptying, and weight gain in infants with regurgitation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2007;23:23-8.
- [57] Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Morikawa A. Effect of formula thickened with locust bean gum on gastric emptying in infants. *Journal of paediatrics and child health*. 2006;42:808-12.
- [58] Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Arakawa H, Morikawa A. Effect of formula thickened with reduced concentration of locust bean gum on gastroesophageal reflux. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2007;96:910-4.
- [59] Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Morikawa A. Effect of locust bean gum in anti-regurgitant milk on the regurgitation in uncomplicated gastroesophageal reflux. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;38:479-83.
- [60] Moukarzel AA, Abdelnour H, Akatchian C. Effects of a prethickened formula on esophageal pH and gastric emptying of infants with GER. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41:823-9.
- [61] Vanderhoof JA, Moran JR, Harris CL, Merkel KL, Orenstein SR. Efficacy of a pre-thickened infant formula: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux. *Clinical pediatrics*. 2003;42:483-95.
- [62] Hegar B, Rantos R, Firmansyah A, De Schepper J, Vandenplas Y. Natural evolution of infantile regurgitation versus the efficacy of thickened formula. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;47:26-30.
- [63] Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. 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). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;49:498-547.
- [64] Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *The Journal of pediatrics*. 1987;110:181-6.
- [65] Ummano D, Miele E, Martinelli M, Scarpato E, Crocetto F, Sciorio E, et al. Effect of magnesium alginate plus simethicone on gastroesophageal reflux in infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;60:230-5.
- [66] Vandenplas Y, Benninga M, Broekaert I, Falconer J, Gottrand F, Guarino A, et al. Functional gastro-intestinal disorder algorithms focus on early recognition, parental reassurance and nutritional strategies. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2016;105:244-52.

- [67] Khoshoo V, Dhume P. Clinical response to 2 dosing regimens of lansoprazole in infants with gastroesophageal reflux. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;46:352-4.
- [68] Famouri F, Zibanejad N, Kabiri P, Kelishadi R. Comparison of Hypoallergenic Diet vs. Ranitidine in Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease of Infants: A Randomized Clinical Trial. 2017;27:e5343.
- [69] Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55:221-9.
- [70] Alsalamah M, Makhajia M, Somers G, Marcon M, Hummel D, Upton J. Anaphylaxis to Milk After Elimination Diet for Eosinophilic Gastrointestinal Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111:752-3.
- [71] Maslin K, Grundy J, Glasbey G, Dean T, Arshad SH, Grimshaw K, et al. Cows' milk exclusion diet during infancy: Is there a long-term effect on children's eating behaviour and food preferences? *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2016;27:141-6.
- [72] Miller S. Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free paediatric alginate preparation and placebo in infants with recurrent gastro-oesophageal reflux. *Current medical research and opinion*. 1999;15:160-8.
- [73] Oderda G, Dell'Olio D, Forni M, Farina L, Tavassoli K, Ansaldi N. Treatment of childhood peptic oesophagitis with famotidine or alginate-antacid. *The Italian journal of gastroenterology*. 1990;22:346-9.
- [74] Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Auricchio S. Antacids and cimetidine treatment for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Archives of disease in childhood*. 1984;59:842-7.
- [75] Woodard-Knight L, Fudge A, Teubner J, Simmer K. Aluminium absorption and antacid therapy in infancy. *Journal of paediatrics and child health*. 1992;28:257-9.
- [76] Tsou VM, Young RM, Hart MH, Vanderhoof JA. Elevated plasma aluminum levels in normal infants receiving antacids containing aluminum. *Pediatrics*. 1991;87:148-51.
- [77] Davies I, Burman-Roy S, Murphy MS. Gastro-oesophageal reflux disease in children: NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed)*. 2015;350.
- [78] Excellence NIHaC. Dyspepsia and Gastro-Oesophageal Reflux Disease: Investigation and Management of Dyspepsia, Symptoms Suggestive of Gastro-Oesophageal Reflux Disease, or Both 2014.
- [79] Simeone D, Caria MC, Miele E, Staiano A. Treatment of childhood peptic esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1997;25:51-5.
- [80] Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, Magazzu G, Staiano A, Astolfi R, et al. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1989;8:150-6.
- [81] Orenstein SR, Blumer JL, Faessel HM, McGuire JA, Fung K, Li BU, et al. Ranitidine, 75 mg, over-the-counter dose: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in children with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16:899-907.
- [82] Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *The American journal of medicine*. 1989;86:73-6.
- [83] Hussain S, Kierkus J, Hu P, Hoffman D, Lekich R, Sloan S, et al. Safety and efficacy of delayed release rabeprazole in 1- to 11-month-old infants with symptomatic GERD. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58:226-36.
- [84] 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. *The Journal of pediatrics*. 2003;143:219-23.
- [85] 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. *The Journal of pediatrics*. 2009;154:514-20.e4.
- [86] 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50:609-18.
- [87] 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. *The Journal of pediatrics*. 2013;163:692-8.e1-2.
- [88] Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker PN, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 months. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55:14-20.
- [89] Cohen S, Bueno de Mesquita M, Mimouni FB. Adverse effects reported in the use of gastroesophageal reflux disease treatments in children: a 10 years literature review. *British journal of clinical pharmacology*. 2015;80:200-8.
- [90] Zohalinezhad ME, Imanieh MH, Samani SM, Mohagheghzadeh A, Dehghani SM, Haghighat M, et al. Effects of Quince syrup on clinical symptoms of children with symptomatic gastroesophageal reflux disease: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*. 2015;21:268-76.
- [91] Ummarino D, Miele E, Masi P, Tramontano A, Staiano A, Vandenplas Y. Impact of antisecretory treatment on respiratory symptoms of gastroesophageal reflux disease in children. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2012;25:671-7.
- [92] Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *The American journal of gastroenterology*. 2013;108:308-28; quiz 29.
- [93] Cremonini F, Zogas DC, Chang HY, Kokkotou E, Kelley JM, Conboy L, et al. Meta-analysis: the effects of placebo treatment on gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32:29-42.
- [94] Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 1997;112:1798-810.
- [95] Labenz J, Malfertheiner P. Treatment of uncomplicated reflux disease. *World journal of gastroenterology*. 2005;11:4291-9.
- [96] Rosen R, Amirault J, Liu H, Mitchell P, Hu L, Khatwa U, et al. Changes in gastric and lung microflora with acid suppression: acid suppression and bacterial growth. *JAMA pediatrics*. 2014;168:932-7.
- [97] Trikha A, Baillargeon JG, Kuo YF, Tan A, Pierson K, Sharma G, et al. Development of food allergies in patients with gastroesophageal reflux disease treated with gastric acid suppressive medications. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology*. 2013;24:582-8.
- [98] Ballengee CR, Davalian F, Conaway MR, Sauer CG, Kaufman DA. Erythromycin and Reflux Events in Premature Neonates: A Randomized Clinical Trial. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2018;67:720-5.
- [99] Omari TI, Benninga MA, Sansom L, Butler RN, Dent J, Davidson GP. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2006;149:468-74.
- [100] Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, Soresi M, Notarbartolo A. Domperidone plus magnesium hydroxide and aluminum hydroxide: a valid therapy in children with gastroesophageal reflux. A double-blind randomized study versus placebo. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1994;29:300-4.
- [101] De Loore I, Van Ravensteyn H, Ameryckx L. Domperidone drops in the symptomatic treatment of chronic paediatric vomiting and regurgitation. A comparison with metoclopramide. *Postgraduate medical journal*. 1979;55 Suppl 1:40-2.

- [102] Tolia V, Calhoun J, Kuhns L, Kauffman RE. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *The Journal of pediatrics*. 1989;115:141-5.
- [103] Bellissant E, Duhamel JF, Guillot M, Pariente-Khayat A, Olive G, Pons G. The triangular test to assess the efficacy of metoclopramide in gastroesophageal reflux. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1997;61:377-84.
- [104] Lau Moon Lin M, Robinson PD, Flank J, Sung L, Dupuis LL. The Safety of Metoclopramide in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug safety*. 2016;39:675-87.
- [105] Stefanidis D, Hope WW, Kohn GP, Reardon PR, Richardson WS, Fanelli RD. Guidelines for surgical treatment of gastroesophageal reflux disease. *Surgical endoscopy*. 2010;24:2647-69.
- [106] Moore M, Afaneh C, Benhuri D, Antonacci C, Abelson J, Zarnegar R. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World journal of gastrointestinal surgery*. 2016;8:77-83.
- [107] Kubiak R, Andrews J, Grant HW. Long-term outcome of laparoscopic nissen fundoplication compared with laparoscopic thal fundoplication in children: a prospective, randomized study. *Annals of surgery*. 2011;253:44-9.
- [108] Rothenberg SS. Two decades of experience with laparoscopic nissen fundoplication in infants and children: a critical evaluation of indications, technique, and results. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2013;23:791-4.
- [109] Smith CD, McClusky DA, Rajad MA, Lederman AB, Hunter JG. When fundoplication fails: redo? *Annals of surgery*. 2005;241:861-9; discussion 9-71.
- [110] Kellokumpu I, Voutilainen M, Haglund C, Farkkila M, Roberts PJ, Kautiainen H. Quality of life following laparoscopic Nissen fundoplication: assessing short-term and long-term outcomes. *World journal of gastroenterology*. 2013;19:3810-8.
- [111] Davis CS, Baldea A, Johns JR, Joehl RJ, Fisichella PM. The evolution and long-term results of laparoscopic antireflux surgery for the treatment of gastroesophageal reflux disease. *JSLS : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons / Society of Laparoendoscopic Surgeons*. 2010;14:332-41.
- [112] Wakeman DS, Wilson NA, Warner BW. Current status of surgical management of gastroesophageal reflux in children. *Current opinion in pediatrics*. 2016;28:356-62.
- [113] Baerg J, Thorpe D, Bultron G, Vannix R, Knott EM, Gasior AC, et al. A multicenter study of the incidence and factors associated with redo Nissen fundoplication in children. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48:1306-11.
- [114] Mauritz FA, van Herwaarden-Lindeboom MY, Zwaveling S, Houwen RH, Siersema PD, van der Zee DC. Laparoscopic Thal fundoplication in children: a prospective 10- to 15-year follow-up study. *Annals of surgery*. 2014;259:388-93.
- [115] Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, et al. 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). *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2009;49:498-547.
- [116] Bohmer CJ, Klinkenberg-Knol EC, Niezen-de Boer MC, Meuwissen SG. Gastroesophageal reflux disease in intellectually disabled individuals: how often, how serious, how manageable? *The American journal of gastroenterology*. 2000;95:1868-72.
- [117] Del Giudice E, Staiano A, Capano G, Romano A, Florimonte L, Miele E, et al. Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. *Brain & development*. 1999;21:307-11.
- [118] de Veer AJ, Bos JT, Niezen-de Boer RC, Bohmer CJ, Francke AL. Symptoms of gastroesophageal reflux disease in severely mentally retarded people: a systematic review. *BMC gastroenterology*. 2008;8:23.
- [119] Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nature reviews Genetics*. 2018;19:649-66.

[120] Singendonk MMJ, Brink AJ, Steutel NF, van Etten-Jamaludin FS, van Wijk MP, Benninga MA, et al. Variations in Definitions and Outcome Measures in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2017 Jul 27 [Epub ahead of print].

Box 1 – Overzicht definities

Gastro-oesofageale reflux (GOR): terugvloed van maaginhoud in de slokdarm, vaak met regurgitatie. Reflux is een normaal fysiologisch proces dat verschillende keren per dag optreedt bij gezonde kinderen van alle leeftijden, meestal na de maaltijd.

- **Gastro-oesofageale GOR-ziekte (GORZ):** GOR van maaginhoud die leidt tot hinderlijke klachten die het dagelijks leven beïnvloeden en/of complicaties zoals overmatig huilen, prikkelbaarheid, voedselweigering en groeivertraging.

- **Regurgitatie:** spontaan, onvrijwillig terugvloeien van voeding uit de maag tot in de mond, meestal in de vorm van 'teruggeven'. Vooral in het eerste uur na de voeding. Regurgitatie kost geen moeite, zoals bij braken wel het geval is.

- **Braken:** krachtig uitspugen van maaginhoud nadat het braakcentrum is geactiveerd door een bepaalde trigger (zoals giftige stof, ziekte, evenwichtsorgaan of verhoogde druk in de hersenen). Vaak duidelijk voorafgegaan door een periode van misselijkheid, bleekheid, zweten en kokhalzen.

- **Ruminatie:** vrijwillig, maar soms onbewust, omhoogwerken van voeding vanuit de maag tot in de mond. De voeding kan opnieuw worden gekauwd en doorgeslikt ofwel worden uitgespuugd.

Tabel 1 – Symptomen en signalen van GORZ bij kinderen

<u>Algemeen:</u>	<u>Gastro-intestinaal:</u>
- Anemie - Dystonische nek (Sandifer syndroom) - Gewichtsverlies of achterblijvende groei - Ontroostbaar huilen - Overstrekken - Prikkelbaarheid/pijn - Tanderosie - Voedselweigering	- Barrett's oesofagus - Dysfagie - Hematemesis - Oesofagitis - Pijn in epigastrio* - Regurgiteren/spugen - Strictuur - Zuurbranden/pijn op de borst*
<u>Luchtwegen:</u>	
- Apneus - Apparent life-threatening events - Astma - Hoesten - Heesheid - Piepende ademhaling Recidiverende luchtweginfecties - Recidiverende otitiden - Stridor	

*Symptomen gesorteerd op alfabet. * Typische symptomen van GORZ bij het oudere kind*

Tabel 2 – Alarmsymptomen

<i>Symptomen</i>	<i>Opmerking</i>
<u>Algemeen:</u>	
- Begin van symptomen na leeftijd van 6 maanden of toenemend/persisterend na de leeftijd van 12 maanden	Kan passen bij een andere diagnose dan GORZ op basis van het natuurlijk beloop van GORZ
- Dysurie	Kan passen bij een urineweginfectie, met name bij jongere kinderen
- Failure to thrive/gewichtsverlies	Kan op verschillende onderliggende oorzaken wijzen, zoals infectie
- Koorts	
- Lethargie	
- Overmatige prikkelbaarheid/pijn	
<u>Neurologisch:</u>	
- Bolle fontanel/snel toenemende hoofdomtrek	Kan passen bij verhoogde intracranieële druk, door bijvoorbeeld een tumor of meningitis
- Epileptische insulten	
- Macro/microcefalie	
<u>Gastro-intestinaal:</u>	
- Bloed in ontlasting	Kan meerdere oorzaken hebben, zoals bacteriële gastro-enteritis, inflammatoire darmziekte of gastroenteropathie
- Chronische diarree	Kan passen bij gastroenteropathie
- Galkleurig braken	Symptoom van intestinale obstructie, bijvoorbeeld bij M. Hirschsprung, atresie, invaginatie of volvulus
- Hematemesis	Kan passen bij bloeding van de slokdarm, maag of dunne darm. Mogelijk als gevolg van GORZ (reflux-oesofagitis, Mallory-Weiss)
- Nachtelijk braken	Kan passen bij een hersentumor
- Persisterend krachtig braken	Kan passen bij pylorushypertrofie (zuigelingen tot leeftijd van 2 maanden)

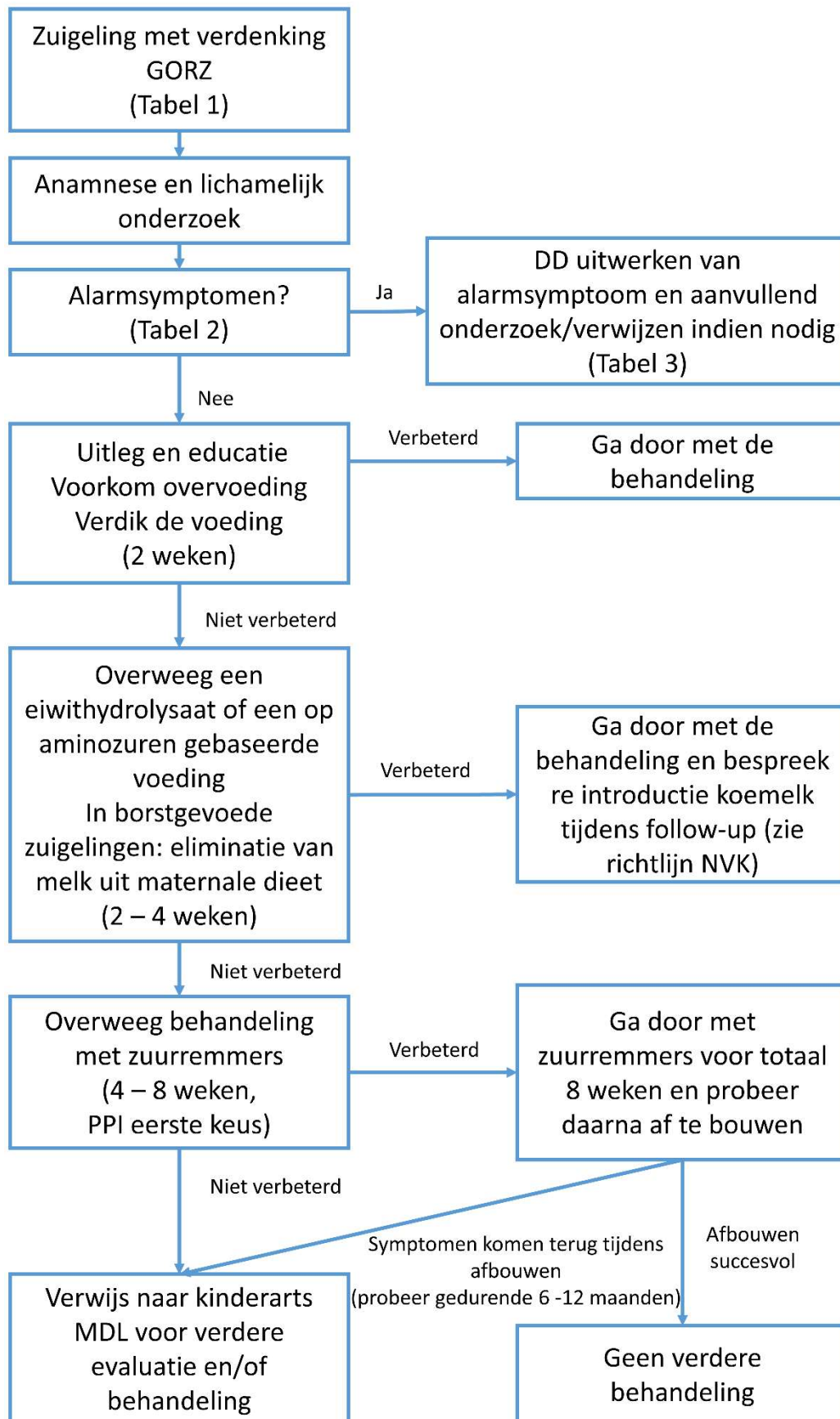
Symptomen gesorteerd op alfabet

Tabel 3 – Differentiaaldiagnose van GORZ bij kinderen

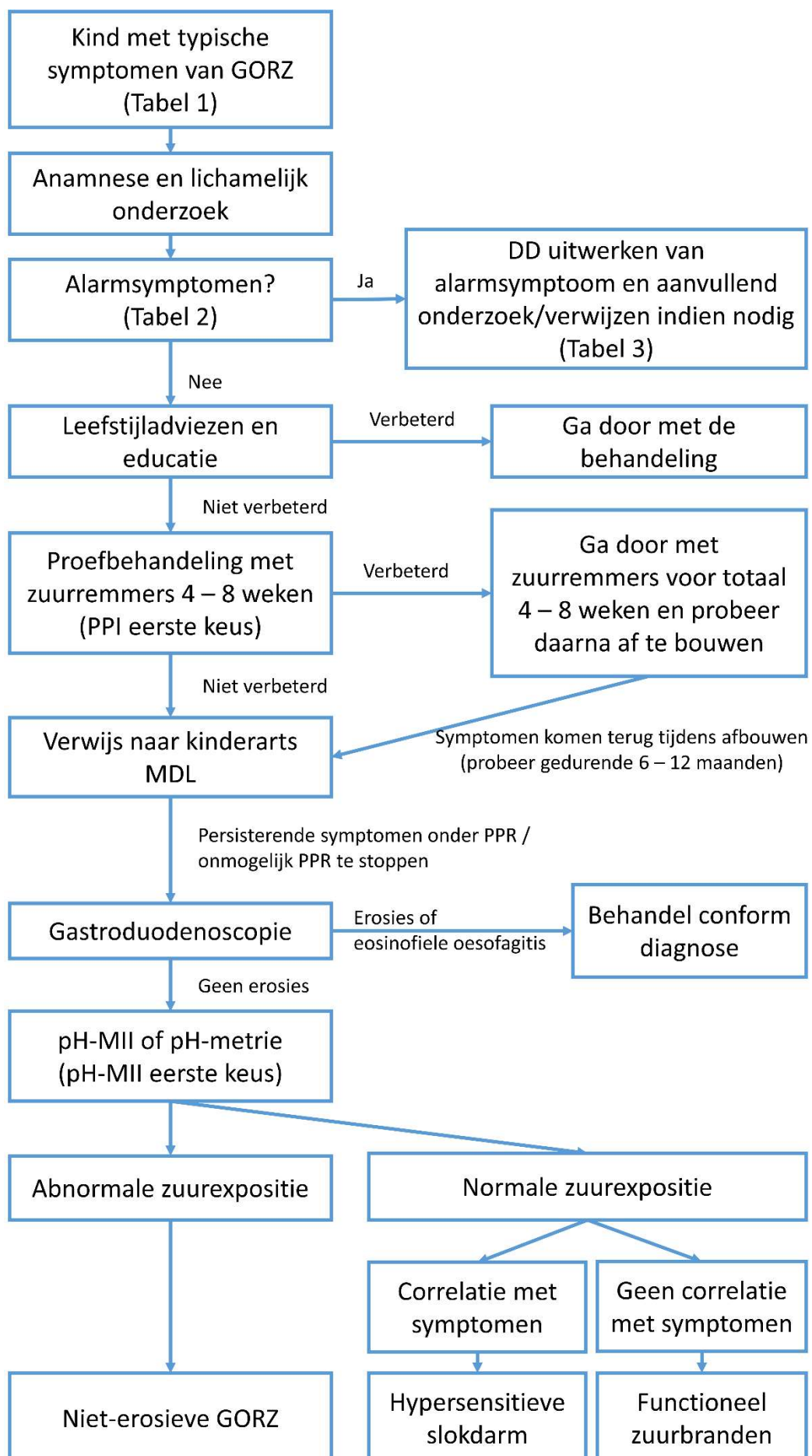
Gastro-intestinale obstructie	Gastro-intestinaal overig
- Arteria mesenterica superior syndroom - Corpus alienum - Duodenumweb - Geïncarcereerde hernia - Invaginatie - Malrotatie met volvulus - M. Hirschsprung - Pylorus stenose	- Achalasie - Allergie/intolerantie (koemelkeiwitallergie) - Appendicitis - Coeliakie - Eosinofiele oesofagitis - Functioneel zuurbranden - Gastro-enteritis - Gastroparese - Hypersensitieve slokdarm - Inflammatoire darmzieke - Pancreatitis - Peptisch ulcus - Rumineren
Neurologisch	
- Hydrocephalus - Intracraniale bloeding - Subduraal hematoom - Tumor - (Toegebracht) schedel/hersenletsel	
Metabool endocrien	Infectieus
- Congenitale bijnierhyperplasie - Defecten in citroenzuurcyclus - Erfelijke fructose intolerantie - Galactosemie - Metabole acidose - Ureumcyclus defect	- Hepatitis - Luchtweginfectie - Otitis media - Sepsis/meningitis - Urineweginfectie
Overig	Cardiaal
- Autonome dysregulatie - Cyclisch braken - Pediatric falsification disorder (Munchausen syndrome by proxy) - Verwaarlozing/Kindermishandeling - Zelfopgewekt braken	- Hartfalen - Vasculaire ring
	Nieren
	- Nierinsufficiëntie - Obstructieve uropathie
	Toxisch
	- Lood, ijzer, vitamine A en D

Aandoeningen gesorteerd op alfabet

Figuur 1 - Kind ≤ 12 maanden met klachten die wijzen op refluxziekte



Figuur 2 - Kind >12 maanden tot 18 jaar met klachten die wijzen op refluxziekte



Appendix 1

1.1. Uitgangsvraag 1 – Diagnostiek

Database(s): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	exp Gastroesophageal Reflux/ or esophagitis/ or esophagitis, peptic/ or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro esophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro oesophageal adj reflux).ti,ab. or (GORD or GOR or GERD or GER).ti,ab. or (esophagitis or oesophagitis).ti,ab,kw. or (gastric adj3 (acid or reflux)).ti,ab. or (reflux adj (oesophagitis or esophagitis)).ti,ab. or (erosive adj3 (oesophag* or esophag*)).ti,ab.	50237
2	adolescent/ or child/ or child, preschool/ or infant/ or infant, newborn/ or infant, low birth weight/ or infant, postmature/ or infant, premature/ or exp Pediatrics/ or (child* or infant* or infancy or newborn* or neonat* or baby or babies or preschool or pre school or pubescen* or teen* or adolescen* or puber* or prepubert* or juvenil* or p?ediatric* or youth* or schoolchild* or school age* or schoolage* or preschool or pre-school or elementary school or high school* or highschool* or kindergar* or boy or boys or girl* or minor* or underag* or under ag* or kid or kids or toddler*).ti,ab.	3669364
3	*diagnostic techniques, digestive system/ or *Gastroesophageal Reflux/di or *Gastroesophageal Reflux/ra or esophageal ph monitoring/ or Barium Sulfate/ or esophagoscopy/ or gastroscopy/ or exp Biopsy/ or exp Proton Pump Inhibitors/du or Electric Impedance/ or exp Ultrasonography/ or Manometry/ or exp Radionuclide Imaging/ or endoscopy, digestive system/ or exp endoscopy, gastrointestinal/ or (barium or proton pump inhibitor* or PPI or PPIs or oesophagogastroduodenoscop* or esophagogastroduodenoscop* or esophagogastroscoop* or oesophagogastroscoop* or oesophago-gastroduodenoscop* or esophago-gastroduodenoscop* or esophago-gastroscoop* or oesophago-gastroscoop* or oesophago-gastro-duodenoscop* or esophago-gastro-duodenoscop* or gastroscoop* or esophagoscoop* or oesophagoscoop* or biops* or pH-metry or pH-MII or impedance or manometr* or motility or HRM or HRIM or scintigraph* or ultraso*).ti,ab. or ((oesophag* or esophagi* or PH) adj1 (monitoring* or recording* or measure*)).ti,ab,kw.	1179018
4	"Sensitivity and Specificity"/ or *diagnosis/ or diagnosis, differential/ or *Diagnostic Techniques, Digestive System/ or Gastric Acidity Determination/ or *Gastroesophageal Reflux/di or Gastrointestinal Motility/ or Reproducibility of Results/ or (sensitiv* or specific* or value* or diagnos* or accura*).ti,ab.	6078599
5	Animals/ not Humans/	3963496
6	exp Animals, Laboratory/ or exp Animal Experimentation/ or exp Models, Animal/ or exp Rodentia/ or (rat or rats or mouse or mice).ti. or editorial/ or letter/ or news/ or Comment/ or exp historical article/ or Anecdotes as Topic/ or Case Reports/ or (letter* or comment* or abstracts).ti.	6414567

7	(1 and 2 and 3 and 4) not 5 not 6	2703
8	limit 7 to yr="2008 -Current"	856

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)** 1946 to Present

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	exp Gastroesophageal Reflux/ or esophagitis/ or esophagitis, peptic/ or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro esophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro oesophageal adj reflux).ti,ab. or (GORD or GOR or GERD or GER).ti,ab. or (esophagitis or oesophagitis).ti,ab,kw. or (gastric adj3 (acid or reflux)).ti,ab. or (reflux adj (oesophagitis or esophagitis)).ti,ab. or (erosive adj3 (oesophag* or esophag*)).ti,ab.	50237
2	adolescent/ or child/ or child, preschool/ or infant/ or infant, newborn/ or infant, low birth weight/ or infant, postmature/ or infant, premature/ or exp Pediatrics/ or (child* or infant* or infancy or newborn* or neonat* or baby or babies or preschool or pre school or pubescen* or teen* or adolescen* or puber* or prepubert* or juvenil* or p?ediatric* or youth* or schoolchild* or school age* or schoolage* or preschool or pre-school or elementary school or high school* or highschool* or kindergar* or boy or boys or girl* or minor* or underag* or under ag* or kid or kids or toddler*).ti,ab.	3669364
3	exp Biological Markers/ or (biomarker* or biological marker* or transpyloric feed* or transpyloric food* or pyloric feed* or pyloric food*).ti,ab. or saliva/ or sputum/ or (saliva* or sputum).ti,ab,kw. or ((esophag* or oesophag* or ear or trachea* or gastr* or pulmon*) and (fluid* or juice* or effusion)).ti,ab,kw.	882966
4	"Sensitivity and Specificity"/ or *diagnosis/ or diagnosis, differential/ or *Diagnostic Techniques, Digestive System/ or Gastric Acidity Determination/ or *Gastroesophageal Reflux/di or Gastrointestinal Motility/ or Reproducibility of Results/ or (sensitiv* or specific* or value* or diagnos* or accura*).ti,ab.	6078599
5	Animals/ not Humans/	3963496
6	exp Animals, Laboratory/ or exp Animal Experimentation/ or exp Models, Animal/ or exp Rodentia/ or (rat or rats or mouse or mice).ti. or editorial/ or letter/ or news/ or Comment/ or exp historical article/ or Anecdotes as Topic/ or Case Reports/ or (letter* or comment* or abstracts).ti.	6414567
7	(1 and 2 and 3 and 4) not 5 not 6	270

1.2. Uitgangsvraag 2 – Niet-farmacologische therapie

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)** 1946 to Present

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	exp Gastroesophageal Reflux/ or esophagitis/ or esophagitis, peptic/ or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro esophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro oesophageal adj reflux).ti,ab. or (GORD or GOR or GERD or GER).ti,ab. or (esophagitis or oesophagitis).ti,ab,kw. or (gastric adj3 (acid or reflux)).ti,ab. or (reflux adj (oesophagitis or esophagitis)).ti,ab. or (erosive adj3 (oesophag* or esophag*)).ti,ab.	50180
2	adolescent/ or child/ or child, preschool/ or infant/ or infant, newborn/ or infant, low birth weight/ or infant, postmature/ or infant, premature/ or exp Pediatrics/ or (child* or infant* or infancy or newborn* or neonat* or baby or babies or preschool or pre school or pubescen* or teen* or adolescen* or puber* or prepubert* or juvenil* or p?ediatric* or youth* or schoolchild* or school age* or schoolage* or preschool or pre-school or elementary school or high school* or highschool* or kindergar* or boy or boys or girl* or minor* or underag* or under ag* or kid or kids or toddler*).ti,ab.	3665581
3	exp Complementary Therapies/ or exp Food/ or exp Food Additives/ or food, formulated/ or infant formula/ or Milk/ or Diet/ or exp Posture/ or Muscle Relaxation/ or exp dietary supplements/ or Smoking/ae, pc or Tobacco Smoke Pollution/ae, pc or exp Life Style/ or weight gain/ or weight loss/ or exp Parents/ed	1559140
4	(non-pharmacologic* or nonpharmacologic* or position* or postur* or alcohol or overweight or life style* or lifestyle* or diet* or milk* or soy* or smok* or tobacco* or weight loss* or weight gain or homeopath* or massag* or oil* or acupunctur* or hypnother*).ti,ab,kw.	1626093
5	(parent* adj3 (guid* or support* or educ* or teaching)).ti,ab,kw.	14950
6	((complementary or alternative) adj3 (therap* or treatment* or option* or intervention* or medicin*)).ti,ab,kw.	52247
7	((food or feed*) adj3 (modification* or advice* or intervention* or thicke* or alteration*)).ti,ab,kw.	3483
8	3 or 4 or 5 or 6 or 7	2768606
9	1 and 2 and 8	2236
10	Animals/ not Humans/	3961836
11	exp Animals, Laboratory/ or exp Animal Experimentation/ or exp Models, Animal/ or exp Rodentia/ or (rat or rats or mouse or mice).ti. or editorial/ or letter/ or news/ or Comment/ or exp historical article/ or Anecdotes as Topic/ or Case Reports/ or (letter* or comment* or abstracts).ti.	6408977
12	9 not 10 not 11	1930
13	limit 12 to yr="2008 -Current"	713

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present**
Search Strategy:

#	Searches	Results
1	exp Gastroesophageal Reflux/ or esophagitis/ or esophagitis, peptic/ or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro esophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro oesophageal adj reflux).ti,ab. or (GORD or GOR or GERD or GER).ti,ab. or (esophagitis or oesophagitis).ti,ab,kw. or (gastric adj3 (acid or reflux)).ti,ab. or (reflux adj (oesophagitis or esophagitis)).ti,ab. or (erosive adj3 (oesophag* or esophag*)).ti,ab.	50180
2	adolescent/ or child/ or child, preschool/ or infant/ or infant, newborn/ or infant, low birth weight/ or infant, postmature/ or infant, premature/ or exp Pediatrics/ or (child* or infant* or infancy or newborn* or neonat* or baby or babies or preschool or pre school or pubescen* or teen* or adolescen* or puber* or prepubert* or juvenil* or p?ediatric* or youth* or schoolchild* or school age* or schoolage* or preschool or pre-school or elementary school or high school* or highschool* or kindergar* or boy or boys or girl* or minor* or underag* or under ag* or kid or kids or toddler*).ti,ab.	3665581
3	probiotics/ or prebiotics/ or (probiotic* or prebiotic* or pro-biotic* or pre-biotic*).ti,ab,kw.	17368
4	Animals/ not Humans/	3961836
5	exp Animals, Laboratory/ or exp Animal Experimentation/ or exp Models, Animal/ or exp Rodentia/ or (rat or rats or mouse or mice).ti. or editorial/ or letter/ or news/ or Comment/ or exp historical article/ or Anecdotes as Topic/ or Case Reports/ or (letter* or comment* or abstracts).ti.	6408977
6	1 and 2 and 3	27
7	6 not 4 not 5	17

1.3. Uitgangsvraag 3 – Farmacologische therapie

Database(s): Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) 1946 to Present

Search Strategy:

#	Searches	Results
1	exp Gastroesophageal Reflux/ or esophagitis/ or esophagitis, peptic/ or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro esophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro oesophageal adj reflux).ti,ab. or (GORD or GOR or GERD or GER).ti,ab. or (esophagitis or oesophagitis).ti,ab,kw. or (gastric adj3 (acid or reflux)).ti,ab. or (reflux adj (oesophagitis or esophagitis)).ti,ab. or (erosive adj3 (oesophag* or esophag*)).ti,ab.	50185
2	adolescent/ or child/ or child, preschool/ or infant/ or infant, newborn/ or infant, low birth weight/ or infant, postmature/ or infant, premature/ or exp Pediatrics/ or (child* or infant* or infancy or newborn* or neonat* or baby or babies or preschool or pre school or pubescen* or teen* or adolescen* or puber* or prepubert* or juvenil* or p?ediatric* or youth* or schoolchild* or school age* or schoolage* or preschool or pre-school or elementary school or high school* or highschool* or kindergar* or boy or boys or girl* or minor* or underag* or under ag* or kid or kids or toddler*).ti,ab.	3666035
3	Antacids/ or Alginates/ or exp Proton Pump Inhibitors/ or Ranitidine/ or Nizatidine/ or Cimetidine/ or Famotidine/ or lansoprazole/ or omeprazole/ or esomeprazole/ or rabeprazole/ or cisapride/ or domperidone/ or Metoclopramide/ or erythromycin/ or azithromycin/ or clarithromycin/ or exp Histamine H2 Antagonists/ or Aluminum Hydroxide/ or sodium bicarbonate/ or calcium carbonate/ or (alginate* or gaviscon or almagate or almax or tisacid or magnesium hydroxide or brucite or magnesium hydrate or milk of magnesia or aluminum hydroxide or aldrox or algeldrate or alhydrogel or aloh-gel or alternagel or alu-cap or alu-tab or alugel or amphojel or andursil or brasivil or dialume or hydrated alumina or rocgel or maalox* or co-magaldrox or alucol or (alumina and magnesia) or aluminum hydroxide-magnesium hydroxide or aluminum magnesium hydroxide or co-magaldrox or magnesium aluminum hydroxide or maldroxal or mintox or novalucol or supralox or H2 antagonist* or ranitidin* or biotidin or pylorid or raniberl or ranisen or rantec or sostril or tritec or zantac or cimetidine or altramet or biomet or histodil or tagamet or zita or famotidine or pepcid or ym 11170 or PPI or PPIs or proton pump inhibitor* or lansoprazol* or dextransoprazole or agopton or lanzoprazol* or lanzor or prevacid or takepron or zoton or pantoprazole or protonix or pantozol or pantoloc or controloc or omeprazole or losec or nexium or prilosec or rapinex or zegerid or OMEZ or antra or mopral or rabeprazole or aciphex or dexrabeprazole or pariet or esomeprazol* or nexium or nexiam or metoclopramide or cerucal or degan or gastrobid continus or gastromax or maxolon or maxeran or metaclopramide or octamide or primperan or reglan or rimetin or domperidon* or motilium or kw 5338 or erythromycin or aknemycin or T stat or e-base or emycin or emgel or eryc or eryderm or erythro or erythroped or gallimycin or ilosone or ilotycin or monomycin or romycin or staticin or stiemycin or theramycin or	125965

	wyamycin or bethanechol or bethanecol or myotonine or urecholine or sucralfate or aluminum sucrose sulfate or antepsin or carafate or sutra or sulcrate or ulcogant or ulsanic or nizatidine or cisapride or azithromycin or clarithromycin or prokinetic agent* or prokinetic* or hydrotalcite or asilone or gastrocote or topical or sodium alginate* or altacite or sodium bicarbonate).ti,ab,kw. or (sodium adj alginate*).ti,ab,kw.	
4	exp clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or controlled clinical trial/ or exp clinical trials as topic/ or exp randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or double-blind method/ or single-blind method/ or multicenter study/ or (random* or placebo).ti,ab,kw. or trial.ti.	1517636
5	Animals/ not Humans/	3961836
6	exp Animals, Laboratory/ or exp Animal Experimentation/ or exp Models, Animal/ or exp Rodentia/ or (rat or rats or mouse or mice).ti. or editorial/ or letter/ or news/ or Comment/ or exp historical article/ or Anecdotes as Topic/ or Case Reports/ or (letter* or comment* or abstracts).ti.	6409431
7	(1 and 2 and 3 and 4) not 5 not 6	669
8	limit 7 to yr="2008 -Current"	202

Database(s): **Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R)** 1946 to Present

Search Strategy:

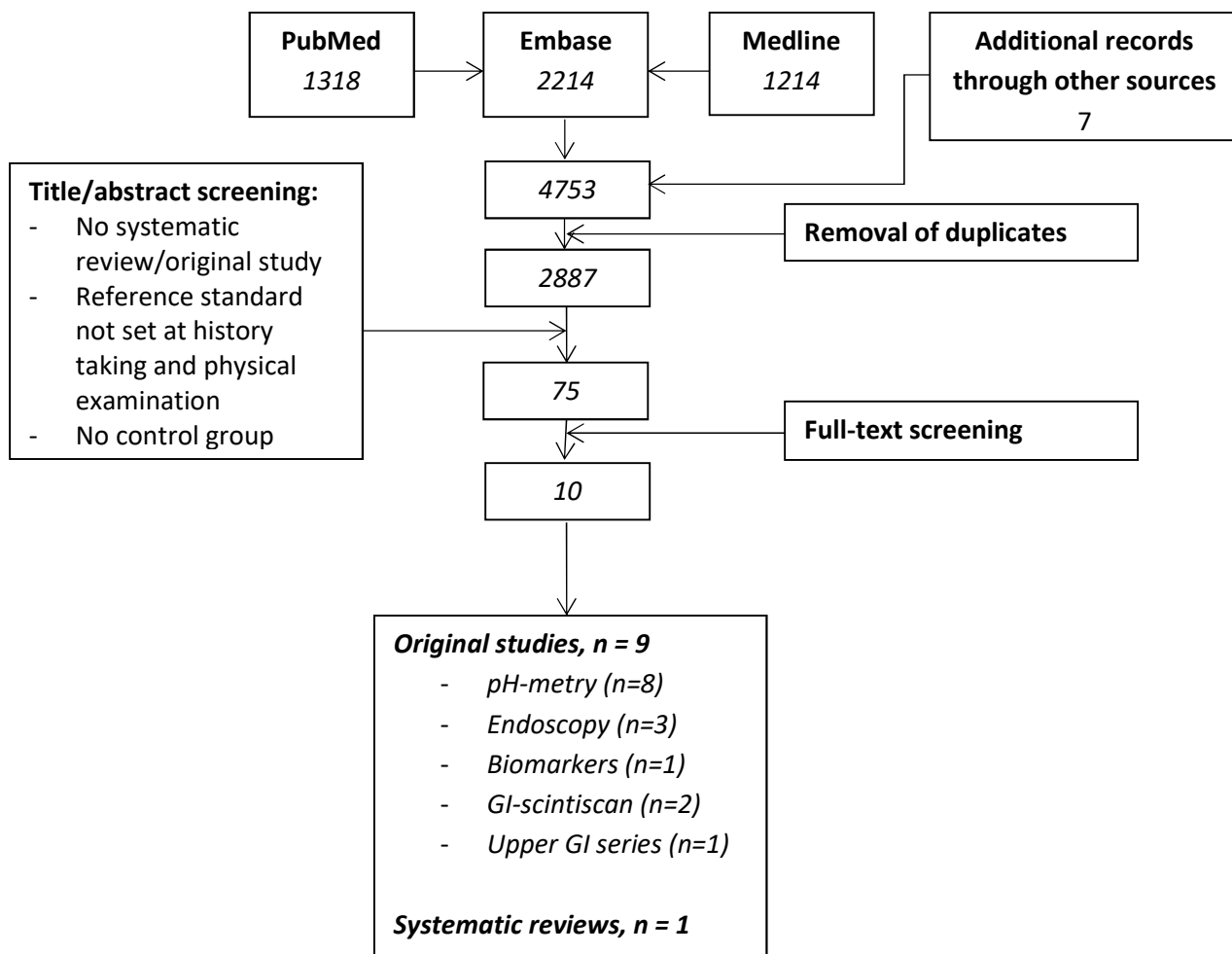
#	Searches	Results
1	exp Gastroesophageal Reflux/ or esophagitis/ or esophagitis, peptic/ or (gastroesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastrooesophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro esophageal adj reflux).ti,ab. or (gastro oesophageal adj reflux).ti,ab. or (GORD or GOR or GERD or GER).ti,ab. or (esophagitis or oesophagitis).ti,ab,kw. or (gastric adj3 (acid or reflux)).ti,ab. or (reflux adj (oesophagitis or esophagitis)).ti,ab. or (erosive adj3 (oesophag* or esophag*)).ti,ab.	50185
2	adolescent/ or child/ or child, preschool/ or infant/ or infant, newborn/ or infant, low birth weight/ or infant, postmature/ or infant, premature/ or exp Pediatrics/ or (child* or infant* or infancy or newborn* or neonat* or baby or babies or preschool or pre school or pubescen* or teen* or adolescen* or puber* or prepubert* or juvenil* or p?ediatric* or youth* or schoolchild* or school age* or schoolage* or preschool or pre-school or elementary school or high school* or highschool* or kindergar* or boy or boys or girl* or minor* or underag* or under ag* or kid or kids or toddler*).ti,ab.	3666035
3	Antacids/ or Alginates/ or exp Proton Pump Inhibitors/ or Ranitidine/ or Nizatidine/ or Cimetidine/ or Famotidine/ or lansoprazole/ or omeprazole/ or esomeprazole/ or rabeprazole/ or cisapride/ or domperidone/ or Metoclopramide/ or erythromycin/ or azithromycin/ or clarithromycin/ or exp Histamine H2 Antagonists/ or Aluminum Hydroxide/ or sodium bicarbonate/ or calcium carbonate/ or (alginate* or gaviscon or almagate or almax or tisacid or magnesium hydroxide or brucite or magnesium hydrate or milk of magnesia or aluminum hydroxide or aldrex or algedrate or alhydrogel or aloh-gel or alternagel or alu-cap or alu-tab or alugel or amphojel or andursil or	125965

	brasivil or dialume or hydrated alumina or rocgel or maalox* or co-magaldrox or alucol or (alumina and magnesia) or aluminum hydroxide-magnesium hydroxide or aluminum magnesium hydroxide or co-magaldrox or magnesium aluminum hydroxide or maldroxal or mintox or novalucol or supralox or H2 antagonist* or ranitidin* or biotidin or pylorid or raniberl or ranisen or rantec or sostril or tritec or zantac or cimetidine or altramet or biomet or histodil or tagamet or zita or famotidine or pepcid or ym 11170 or PPI or PPIs or proton pump inhibitor* or lansoprazol* or dexlansoprazole or agopton or lanzoprazol* or lanzor or prevacid or takepron or zoton or pantoprazole or protonix or pantozol or pantoloc or controloc or omeprazole or losec or nexium or prilosec or rapinex or zegerid or OMEZ or antra or mopral or rabeprazole or aciphex or dexrabeprazole or pariet or esomeprazol* or nexium or nexiam or metoclopramide or cerucal or degan or gastrobid continus or gastromax or maxolon or maxeran or metaclopramide or octamide or primperan or reglan or rimetin or domperidon* or motilium or kw 5338 or erythromycin or aknemycin or T stat or e-base or emycin or emgel or eryc or eryderm or erythro or erythroped or gallimycin or ilosone or ilotycin or monomycin or romycin or staticin or stiemycin or theramycin or wyamycin or bethanechol or bethanecol or myotonine or urecholine or sucralfate or aluminum sucrose sulfate or antepsin or carafate or sutra or sulcrate or ulcogant or ulsanic or nizatidine or cisapride or azithromycin or clarithromycin or prokinetic agent* or prokinetic* or hydrotalcite or asilone or gastrocote or topal or sodium alginate* or altacite or sodium bicarbonate).ti,ab,kw. or (sodium adj alginate*).ti,ab,kw.	
4	meta-analysis as topic/ or Meta-Analysis/ or meta analy\$.tw. or metaanaly\$.tw. or (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. or exp Review Literature as Topic/ or cochrane.ab. or embase.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (psychinfo or psycinfo).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or science citation index.ab. or bids.ab. or cancerlit.ab. or reference list\$.ab. or bibliograph\$.ab. or hand-search\$.ab. or relevant journals.ab. or manual search\$.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and Review/)	175717
5	Animals/ not Humans/	3961836
6	exp Animals, Laboratory/ or exp Animal Experimentation/ or exp Models, Animal/ or exp Rodentia/ or (rat or rats or mouse or mice).ti. or editorial/ or letter/ or news/ or Comment/ or exp historical article/ or Anecdotes as Topic/ or Case Reports/ or (letter* or comment* or abstracts).ti.	6409431
7	(1 and 2 and 3 and 4) not 5 not 6	64
8	(1 and 2 and 3) not 5 not 6	1624
9	limit 8 to systematic reviews	88
10	7 or 9	100
11	limit 10 to yr="2008 -Current"	48

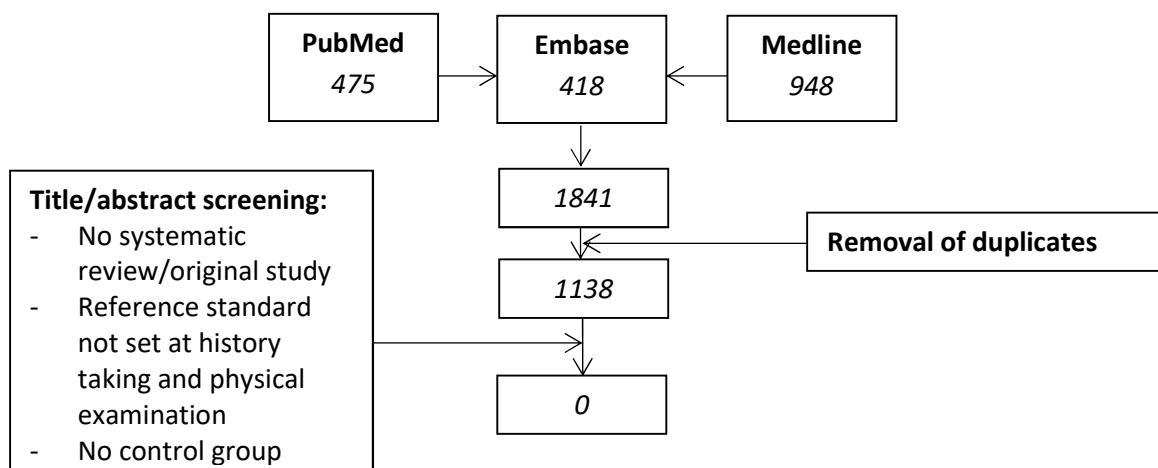
Appendix 2 – Flow-charts

2.1. Uitgangsvraag 1 – Diagnostiek

Zoekstrategie van internationale richtlijn: 01-10-2008 / 24-11-2015

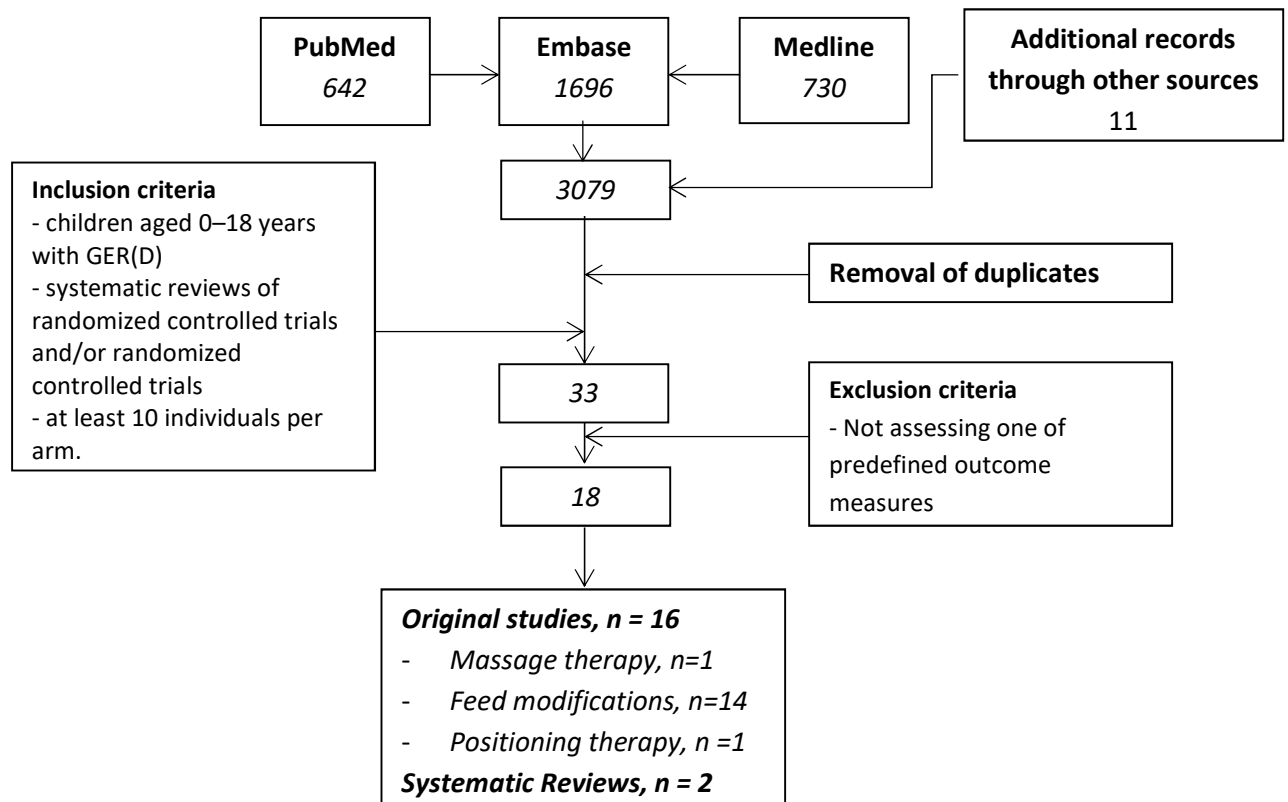


Update van zoekstrategie internationale richtlijn: 01-06-2015 / 25-06-2015

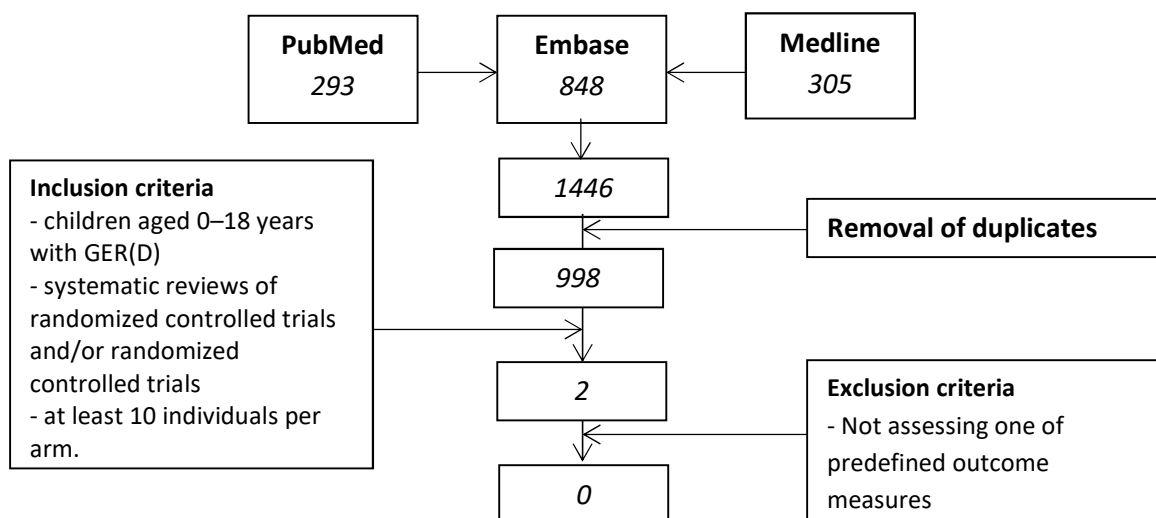


2.2. Uitgangsvraag 2 – Niet-farmacologische therapie

Zoekstrategie van internationale richtlijn: 01-10-2008 / 01-06-2015

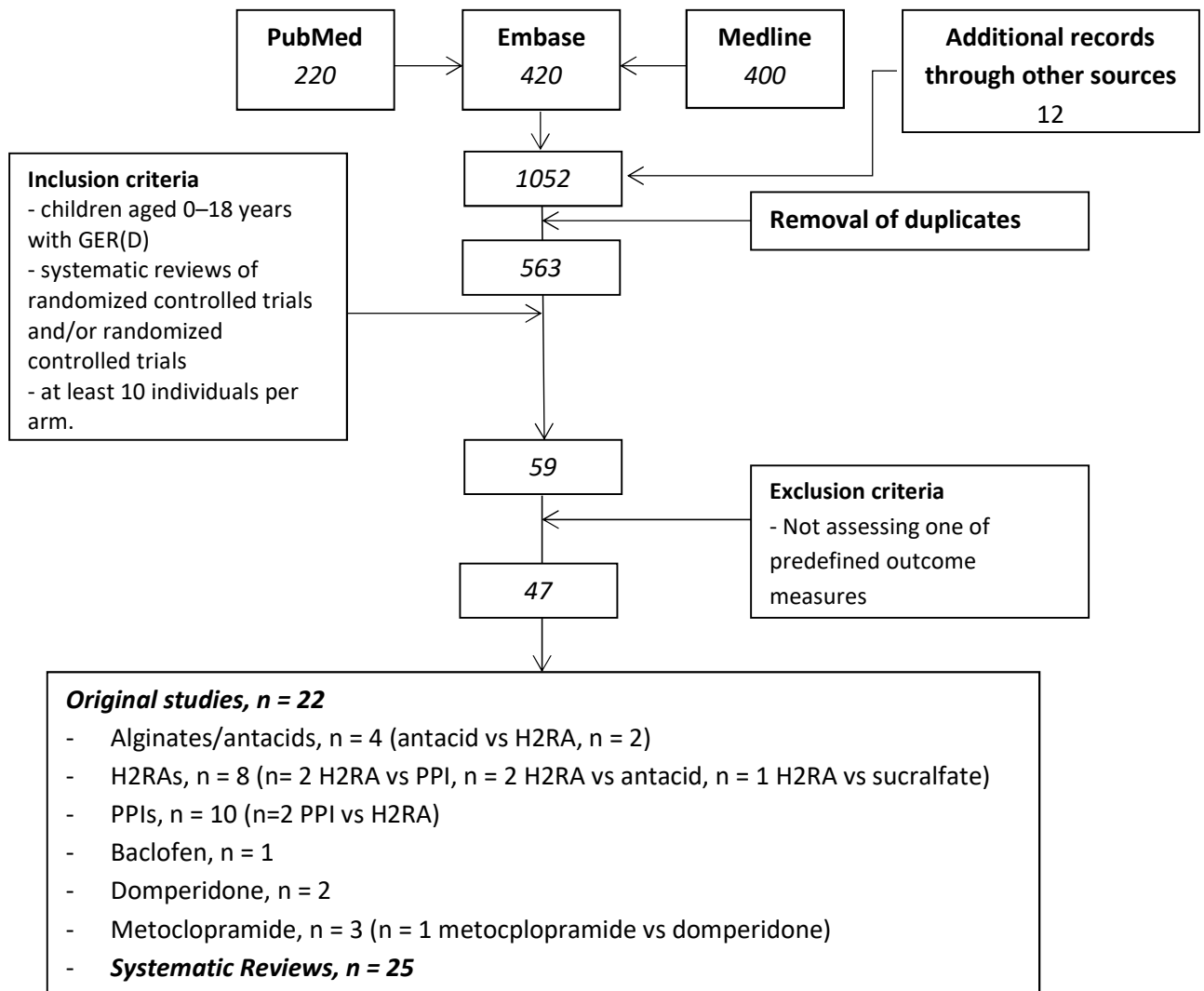


Update van zoekstrategie internationale richtlijn: 01-06-2015 / 25-06-2015

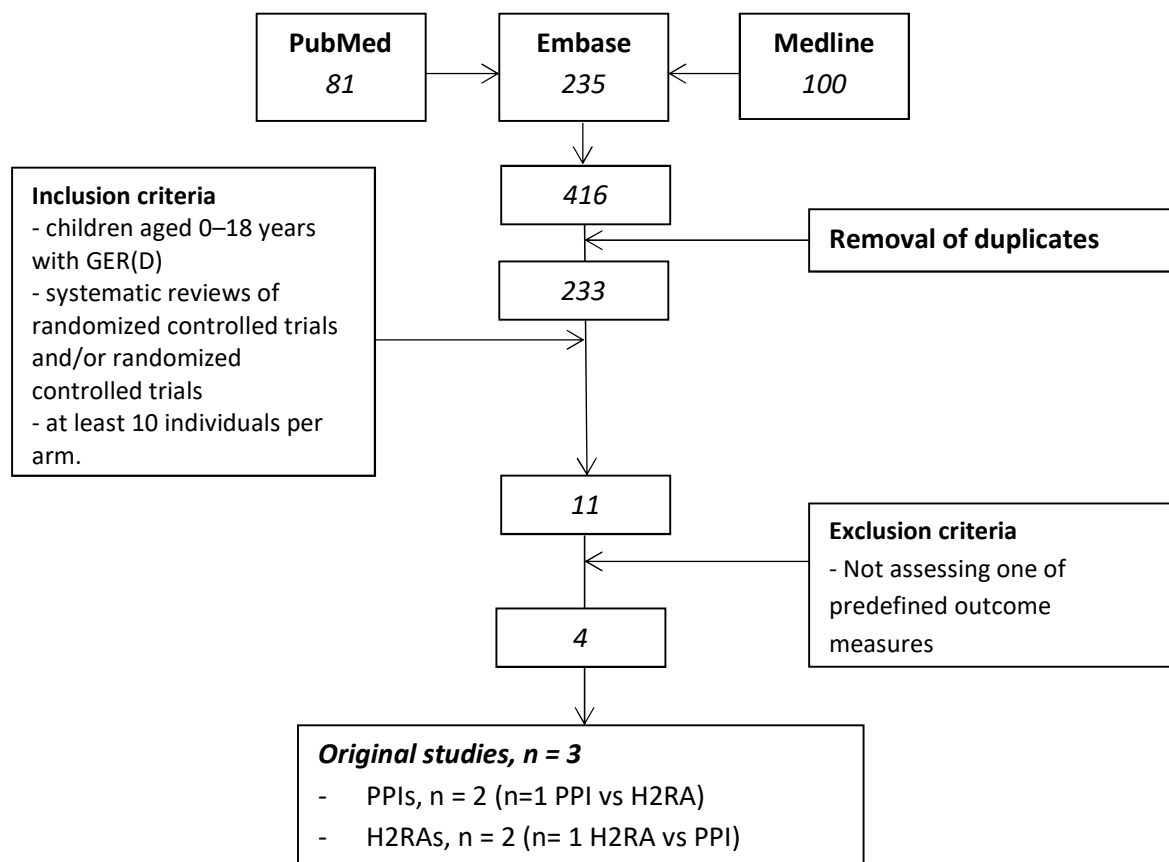


2.3. Uitgangsvraag 3 – Farmacologische therapie

Zoekstrategie van internationale richtlijn: 01-10-2008 / 01-06-2015



Update van zoekstrategie internationale richtlijn: 01-06-2015 / 25-06-2015



3.1. Uitgangsvraag 1 – Diagnostiek

Study	Population				Index test	Index test cut-off/positivity	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV	NPV	Remarks
	Subjects	Age	N	Patients/controls (reference standard)							
pH-METRY											
Boix-Ochoa (1980)(1)	Patients	2 – 18 mo	44	History of recurrent GER, and/or failure to thrive, and/or weight loss and/or feeding difficulties (not further specified)	8h pH-metry – glass probe, position manometrically determined (electrode 2.5cm above LES), supine, prone and semi-seated position, symptoms recorded.	pH in distal esophagus <4. Overall score computed from seven components, 1SD from score of each component in controls used as 1 scoring unit, final score total of all single score components: 1) the percent time pH<4 in 24h (RI, for each position); 2) total number of single refluxes pH <4; 3) number of refluxes longer than 5 minutes; 4) duration of longest episode.	Not calculable: no p-values or cut-off values for test-positivity provided. Final score calculated based on data of controls.* Final score was highest in patient group (27,4 ± 9,2 vs 7,39 ± 4,6).				Definition of GER(D) not further specified. Older children included in control group compared to patient group. No maximal value nor unit of measurement provided for the final score
	Controls	2 mo – 3 yrs	20	No history of GER (not further specified)							
Da Dalt (1989)(2)	Patients	9.3 mo (1 mo – 13.5 yrs)	111	Admitted patients with signs and symptoms typical of GER (vomiting (n=69), failure to thrive (n=29), feeding difficulties (n=20), hematemesis (n=15), recurrent wheezing (n=12) chronic cough	24h pH-metry – glass probe, position determined by formula of Strobel (tip of catheter 87% of the distance from nares to upper limit of LES. Normal feeding and daily activities were remained.	Drop in esophageal pH <4 for >8 seconds. Percent time pH<4 in 24h (RI), total number of reflux in 24h, number of refluxes longer than 5 minutes, duration of longest episode.	Reflux time and two other measurements abnormal: 41 (45/111)	Not calculable: values of controls used as normal values.			For this population, no cut-off values have been established nor validated for pH-metry. Cut-off value for test-positivity therefore arbitrarily.

				(n=11), apnea (n=11), iron deficiency anemia (n=10), epigastric pain (n=10), irritability (n=7)		mean duration of all reflux episode. Upper limit of normal based on 2SD from score of each component in controls. Measurement abnormal if percentage of reflux time and two other measurements abnormal.					This study includes children with recurrent or persistent wheezing (>3 attacks requiring hospital visit or almost daily wheezing for >4 wks). Within this specific patient group, a division between children with and without a history suggestive or reflux is made. Therefore this study was included, but results should be interpreted in the light of the patient group (wheezers and not the general pediatric population) the study focuses on.
	<i>Controls</i>	12.5 mo (3 – 68 mo)	14	No history or symptoms suggestive of GER							
Cucchiara (1990)(3)	<i>Patients</i>	GERD: 26.6 mo (2 mo – 10 yrs). GERD and esophagitis : 41.3 mo (1 mo – 12 yrs)	114	Infants and children referred for symptoms suggestive of GE, all with well-documented history of vomiting/regurgitation, some with additional complications (weight failure (n=45), hematemesis (n=17), chronic respiratory symptoms (n=19). Based on	24h pH-metry – glass probe, position determined by manometry or formula of Strobel (tip of catheter 87% of the distance from nares to upper limit of LES. Position confirmed by fluoroscopy. Normal feeding and daily activities were remained. Variables evaluated for entire period, wakefulness, sleep and postprandial.	Distal esophageal pH <4 for >20 seconds, or additional decrease of >1 pH unit during period of pH <4. Percent time pH<4 in 24h (RI), total number of reflux in 24h, number of refluxes longer than 5 minutes, duration of longest episode, mean duration of all reflux episode.	RI: 81 (92/114) Number of refluxes > 5 min: 70 (80/114) (data on other parameters not provided)	Not calculable: values of controls used as normal values.			Definition of GER(D) not further specified. In this study, infants presenting with apnea and upper respiratory infection are considered as controls, despite that these symptoms can be regarded as reflux-related. It remains that these control

				endoscopy with biopsy: n=45 GERD only and n=69 GERD and esophagitis.		Normal acid exposure time/clearance time defined as <2SD from control means.					children were not admitted/referred and did not have a clinical history suggesting GERD based on the information provided in the paper.
	Controls	24.02 mo (2 mo – 12 yrs)	63	Absence of typical GER symptoms, but presenting with functional abdominal pain (n=5), functional constipation (n=9), IBS (n=11), feeding problems due to maternal inexperience/anxiety (n=19), apnea (n=10), upper respiratory infections (n=9)							
Kahn (1990)(4)	Patients	9 wks (4 – 25 wks)	10	(Full-term) infants that had been found apneic, pale or cyanotic, loss of tone and consciousness and had received vigorous resuscitation, with no cause of apparent life threatening event (ALTE) after diagnostic work-up.	8.5h pH-metry – glass probe, position radiologically confirmed (3cm above cardia).	Reflux episode if pH < 4. Total number of reflux in 8.5h, number of refluxes longer than 5 minutes, acid duration time (time spent with pH < 4).	Not calculable: no p-values or cut-off values provided.				Definition of GER(D) not further specified. This study includes children with ALTE. This study was included because ALTE was regarded by the authors as a possible presentation of GERD.
	Controls	7 (4 – 16 wks)	10	Infants with no history related to apnea or ALTE.							
pH-METRY & ENDOSCOPY											
Cucchiara (1993) (5)	Patients	32.9 mo (2 – 141 mo)	81	Children referred for evaluation of GERD, symptoms and signs including recurrent emesis/regurgitation	24h pH-metry – glass probe, position determined by formula of Strobel (patients < 1 yr, tip of catheter 87% of the distance from nares to upper limit of	Distal esophageal pH <4 for >20 seconds. Percent time pH<4 in 24h (RI), total number of reflux in 24h, number of	Not calculable: no p-values or cut-off values provided. No data on number of patients with				

				on (n=63), hematemesis (n=5), asthma (n=4), pneumonia (n=10), poor weight gain (n=23), apnea (n=2), irritability (n=13), anorexia (n=12), dysphagia (n=6), chest pain (n=5), heartburn (n=3), epigastric pain (n=17)	LES) or position confirmed by fluoroscopy (patients >1 yr or >1 meter height). Patients provided with standardized meals. Endoscopy – Olympus panendoscope (2.8mm diameter bioptic channel), >2 biopsies taken from distal esophagus (avoiding lower 20%) performed under general anesthesia.	refluxes longer than 5 minutes. Normal acid exposure time/clearance time defined as <2SD from control means. Aberrant macroscopy: friability, granularity, erosions, ulcerations. Aberrant histology: basal zone hyperplasia, papillar elongation, increased number of eosinophils and/or neutrophils, mucosal erosions.	abnormal test provided. Macroscopy: 33 (27/81) Histology: 88 (71/81)				
	Controls	7 mo (3 – 154 mo)	16	Children selected for absence of symptoms of GERD, including feeding problems due to maternal inexperience/anxiety (n=5), functional abdominal pain (n=4), previous respiratory complaints (n=4), transient decreased food intake (n=3)				Macroscopy: : no data on controls provided. Histology: 100 (16/16)	Macroscopy: : no data on controls provided. Histology: 100 (71/71)	Macroscopy: no data on controls provided. Histology: 62 (16/26)	In all controls, histology as defined by the authors was normal .
Ravelli (2006) (6)	Patients	3.95 yrs (2 mo – 11.9 yrs)	48	Patients referred for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy for symptoms suggestive of GERD: vomiting, regurgitation, epigastric pain, heartburn and/or dysphagia (n=26), crying, fussiness, back arching at meals (n=5), nocturnal cough, wheezing, recurrent	24h pH-metry – antimony probe, positioned confirmed between 9 th and 10 th dorsal vertebra by fluoroscopy. Method not further specified. Endoscopy – Standard videoendoscopes (outer diameters 5.3, 7.4 and 9 mm), performed under general anesthesia. 2-4 biopsies from distal esophagus 3-5cm above Z-line.	Percent time pH<4 in 24h (RI), total number of reflux in 24h, number of refluxes longer than 5 minutes, duration of longest episode. Aberrant macroscopy: erosive lesions. Aberrant histology: basal zone hyperplasia, papillar	RI: 52 (15/29) Macroscopy: 15 (7/48) Histology: 83 (40/48)	No controls underwent pH-metry Macroscopy: : no data on controls provided.	Macroscopy: : no data on controls provided.	Macroscopy: no data on controls provided.	Definition of GER(D) not further specified. Control group includes patients with potential abnormal macroscopy and/or histology. In all controls, histology as defined by the authors was normal. No information on other possible detected

				pneumonia or apnea (n=17).		elongation, mucosal erosions, dilatation of interpapillary vascular spaces, increased number of neutrophils, eosinophils and lymphocytes, erosions or ulcerations and granulation tissue.		Histology: 100 (22/22)	Histology: 100 (40/40)	Histology: 73 (22/30)	macroscopic and/or histologic abnormalities provided by the authors.
	<i>Controls</i>	5.58 yrs (1 - 16.9 yrs)	22	Other manifestations, not compatible with GERD: food sensitive enteropathy (n=11), <i>H. pylori</i> infection with positive stool antigen or breath test (n=6), IBD (n=4), nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy (n=1)							
pH-METRY & GE SCINTIGRAPHY											
Patra (2011)(7)	<i>Patients</i>	10.4 mo (3 -24 mo, ± 5.24)	16	Children 0-2 yrs with recurrent or persistent wheezing (>3 attacks requiring hospital visit or almost daily wheezing for >4 wks) with a history suggestive or reflux (not further specified)	GE scintigraphy – dose of Tc-99m by nasogastric tube, infant placed supine, low-energy high sensitivity collimator anteriorly and posteriorly 24h pH-metry – glass probe, position radiologically confirmed, position, feeding and medication recorded (reflux medication prohibited)	Refluxing into the esophagus on both cine images and on the time activity curve, on at least two or three consecutive frames. RI > 10% in infants <1 yr and RI > 5% in children > 1 yr	69 (11/16)	78 (28/36)	58 (11/19)	85 (28/33)	Standards of interpretation of scintigraphy are poorly established.
	<i>Controls</i>		36	Children 0-2 yrs with recurrent or persistent wheezing (>3 attacks requiring hospital visit or almost daily wheezing for >4 wks) without a history suggestive or reflux (not further specified)			RI: 50 (8/16)	RI: 82 (29/36)	RI: 53 (8/15)	RI: 78 (29/37)	Criteria for pathologic GER defined based on studies of Patwari et al. (2002) and VandenPlas et al. (1992). For this population, no cut-off values have been established nor validated for pH-metry. The two studies referred to do not support the cut-off values used by the authors

											as a clinical diagnostic tool. Cut-off therefore arbitrary.
pH-METRY & UPPER GI SERIES & GE SCINTIGRAPHY & ENDOSCOPY											
Arasu (1980)(8)	<i>Patients</i>	5.3 yrs (3 mo - 17 yrs)	30	Infants/children referred with symptoms and signs suggestive of GER (not further specified)	pH-metry – probe not specified, position based on manometry (tip of catheter 85% of the distance from nares to upper limit of LES), 5-10 minutes in supine, left lateral and right lateral decubitus positions. Total time of measurement not clear. If no spontaneous reflux observed, manual abdominal compression was performed. Total time of measurement not clear.	Intra-esophageal pH < 4 for >2 occasions (duration of event not specified)	97 (29/30)	100 (15/15)	100 (29/29)	94 (15/16)	Definition of GER(D) not further specified.
	<i>Controls</i>	3.8 yrs (4 mo – 14 yrs)	15	Infants/children with failure to thrive (n=6), choking with feeding (n=2), pulmonary disease (n=2), vomiting from identifiable causes apart from GER (n=5), high intestinal obstructions (n=2)	Upper GI series Fluoroscopy after barium swallow (volume of normal feeding), EGJ evaluated with intermittent fluoroscopy while rolling the patient from side to side, encountering maximum extent of reflux. GE scintigraphy - dose of Tc-99m by nasogastric tube, infant upright and supine position, one minute camera pictures in both positions.	Test positivity not further specified	Not calculable: no cut-off values for test-positivity provided.				Positivity of pH-metry not based on any evidence. For this population, no cut-off values have been established nor validated for pH-metry. Cut-off therefore arbitrary. Test positivity not further specified.

					Endoscopy – Olympus panendoscope (outer diameter of 7.2mm < 4 yrs and 10 mm > 4 yrs), performed under general anesthesia.	Esophageal activity (not further specified) Friability, erosion, ulceration or thickened mucosa with fine nodularity.	Not calculable: no cut-off values for test-positivity provided. 71 (15/21)	100 (3/3)	100 (15/15)	33 (3/9)	Test positivity not further specified
SALIVARY PEPSIN											
Farhath (2013)(9)	<i>Patients</i>	GA 29 wks (24 - 35)	36	Premature infants, BW <2000g. Diagnosed with clinical GER if: (1) attending the neonatologist involved in clinical care and infants were on medication for GER at the time of sample collection or (2) presence of signs and symptoms of GER at the time of sample collection (persistent vomiting, apnea, bradycardia and desaturation attributed to GER, infant on prolonged or thickened feeding)	Salivary pepsin Mouth swab samples were collected from the cheek and below the tongue at one, two and three hours after feeding. Pepsin detected by an enzymatic assay and Western blot analysis for pepsin A and C. (29/36 infants were on anti-reflux medication at time of sampling)	Enzymatic assay positive for pepsin if concentration <12.5ng/ml. Test considered positive in case of >1 positive mouth swab sample.	72 (26/36)	71 (46/65)	58 (26/45)	82 (46/56)	
	<i>Controls</i>	GA 30 wks (23 - 35)	65	Premature infants, BW <2000g, not fulfilling the above criteria for clinical GER.							

IBS = irritable bowel syndrome; IBD = inflammatory bowel disease; GER = gastroesophageal reflux; GERD = GER disease; LES = lower esophageal sphincter; EGJ = esophageal gastric junction; GE = gastro-esophageal; GI = gastrointestinal; ALTE = apparent life-threatening event; GA = gestational age, BW = birth weight; RI = reflux index, percentage of time that the esophageal pH <4; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value. *As values of controls are used as normal values, specificity will always be 100%.

3.2. Uitgangsvraag 2 – Niet-farmacologische therapie

Author	Design	Population			Cochrane Risk of Bias Tool						Dure	Intervention	Control	Outcome of interest	Outcome measures
		N	Age	Inclusion	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding intervention	Blinding outcome	Selective reporting	Follow-up					
FEED MODIFICATIONS															
Vander Hoof (2003) (10)	RCT; parallel	110	14 - 120 d	≥ 5 regurgitations per day for 2 days	Yes	Not Clear	Yes	Yes	Yes	81/110	5 wk	Rice starch pre-thickened formula (n=55)	Standard formula (n=49)	Crying distress Significant decrease in feedings followed by trouble sleeping (p=0.030). Trend towards decrease in feedings followed by pain (ns). No differences in fussiness (no data) Visible regurgitation/vomiting: Intervention vs control Regurgitation frequency per day Baseline: 13 ± 1 vs 11 ± 1 MD at 1 wk: -6 ± 1 vs -6 ± 1 MD at 5 wks: -7 ± 1 vs -5 ± 1 Regurgitation frequency (% of feeds) Baseline: 87 ± 2 vs 85 ± 2 MD at 1 wk: -34 ± 5 vs -22 ± 5 MD at 5 wks: -38 ± 5 vs -24 ± 5 Side effects Three SAEs: 1/55 vs 2/49 (intervention vs control) Discontinuation rates: 13% (7/55) intervention, 20% (10/49) control group No differences in constipation/diarrhea (reported as ns, no data)	Frequency of regurgitation based on diary Volume of regurgitation based on diary Volume of formula consumed based on diary

Chao (2007 ^b) (11)	RCT; parallel	80	2-6 mo	≥ 3 regurgitations per day	Not clear	Not clear	Not clear	No clear	Yes	63/80	8 wk	Cereal thickened formula (hydrolyzed rice > 90%, cornstarch <5%) (n=31)	Regular formula postural therapy (n=32)	Side effects No significant difference in stool frequency in diaries. Diarrhea >2 d: n=6 (2 in intervention, 4 in control group) N=2 with abdominal distension, N=1crying (intolerance)	Episodes of regurgitation/vomiting as reported by parent Weight gain Gastric emptying by milk scintigraphy
Hegar (2008) (12)	RCT; parallel	60	1-3 mo	≥ 4 episodes of regurgitation/vomiting per day	Not clear	Yes	Not clear	Not clear	Yes	60/60	4 wk	Standard formula with B; 5g rice cereal/100ml (n=20) or C; bean gum (n=20) + parental reassurance	Parental reassurance + standard formula (n=20)	Side effects – diarrhea No statistical differences in consistency/frequency (diary based) of stools. No data. Crying distress No difference in sleeping disturbance. No data.	Parent reported frequency of regurgitation and symptoms Weight
Iacono (2002) (13)	RCT; parallel	166	< 4 mo (median: 1.5 mo)	Frequent regurgitation / vomiting by uncomplicated GER	Not clear	Not Clear	Not Clear	Not clear	Yes	166/166 14 drop out, not clear if excluded from analysis	8 wk	Formula thickened with carob flour (locust bean gum) (n=82)	Standard formula (n=84)	Side effects – diarrhea 14 patients in intervention group dropped out in first 2 wks	Frequency and entity of regurgitation + symptoms by scoring system Growth
Chao (2007 ^a) (14)	RCT; parallel	100	2-4 mo	≥ 3 regurgitations per day	Not clear	Not clear	Not Clear	Not Clear	Yes	81/100	8 wk	Cornstarch thickened formula (n=41)	25% thickened formula (n=40)	Crying distress Crying (intervention vs control group) Baseline: 4/41 vs 5/40 Wk 4: 1/41 vs 3/40 Wk 8: 1/41 vs 2/40 Irritability (intervention vs control group) Baseline: 12/41 vs 12/40 Wk 4: 4/41 vs 10/40 Wk 8: 1/41 vs 8/40 Significant decrease in intervention group, no p-value provided. Side effects – diarrhea (not further specified) N = 8 (not specified in what arm of study) 19 drop-outs due to side-effects	Gastric emptying using scintigraphy Regurgitation/vomiting as reported by parents Reflux symptoms

Miyaza wa (2006) (15)	RCT; cross-over	27	<6 mo	≥ 3 regurgitations per day	Not Clear	Not Clear	Not Clear	Not Clear	Yes	24/27	1 wk	Locust bean gum 0.45g/100ml (n=14) OR 0.35g/100ml (n=13)	Standard formula (n=27)	Visible regurgitation/vomiting: Intervention vs control mean (SD) during treatment (1wk) HL-350 vs standard: 12.9 (3.5) vs 22.6 (3.9) HL-450 vs standard 12.8 (3.0) vs 29.8 (3.6) (no baseline scores) Side effects – diarrhea (increase in bowel movements) N = 3 (reported by mother) in intervention groups (no severe diarrhea)	Regurgitation episodes as reported by parent Gastric emptying measurements
Miyaza wa (2004) (16)	RCT; cross-over	30	<6 mo	≥ 3 regurgitations per day	Not Clear	Not Clear	Not Clear	Not Clear	Yes	27/30	1 wk	A; Locust bean gum 0.45g/100ml (n=16) or B; 0.35g/100ml (n=11)	Standard formula (n=27)	Side effects No complications reported Trouble sucking the formula 11 infants Visible vomiting/regurgitation Intervention vs control, median (IQR) HL-450 vs standard: 1.6 (IQR 0.8 to 2.0) vs 3.5 (IQR 2.3 to 4.9) HL-350 vs standard: 1.3 (IQR 0.6 to 2.3) vs 2.9 (IQR 2.0 to 3.2) Side effects – diarrhea (bowel movement): Group A: SF: 1.4 (1.0-1.5) HL-450: 1.4 (1.1-1.6), p 0.48 Group B: SF: 1.4 (0.8-1.6) HL350: 1.6 (1.1-2.3), p=0.02	Episodes of regurgitation reported by parents Growth Number of stools
Ostrom (2006) (17)	RCT; parallel	179	13-32d	Regurgitation in >25% of feedings (mean 7.8 times/day)	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	135/179	4 wk	Soy formula with soy fiber (6g/L) (n=66/89)	Standard formula + placebo (not soy based) (n=67/90)	Side effects 6 SAEs, 4 in control and 1 in intervention group Crying/distress Parent reported on 5-point frequency scale. No significant differences. Crying: day 0 vs day 14 significant less likely to cry (p=0.055) and less likely to cry >30min (p=0.092) in CM	Daily incidence of regurgitation (mean average during study period based on parent reports). Mean average number of feeds associated with regurgitation. Percentage of infants with reflux not associated with feeding

														group. More likely to be in good mood at day 14 (p=0.007) and day 34 (p=0.044). No absolute numbers provided. Visible vomiting/regurgitation Intervention vs control group mean, SD: Number of regurgitations/day: Baseline = 3.9 (1.9), 3.6 (1.9) Day 7 = 2.3 (1.9), 3.4 (1.8) Day 28 = 2.0 (1.6), 2.4 (2.4), p = 0.029 % of feeds associated with regurgitation: Baseline = 50.9 (28.9), 48.6 (28.5) Day 7 = 31.0 (22.4), 48.3 (38.7) Day 28 = 28.8 (31.1), 36.0 (34.1), p = 0.015 (SD calculated manually) Number of infants with any regurgitation: Baseline = 87/87, 90/90 Day 7 = 86/87, 85/85 Day 28 = 56/67, 63/66, p = 0.027	Percentage of subjects with any regurgitation Volume of intake Mean size of regurgitation Parent response to questionnaire on regurgitation and tolerance Infant weight.
Ummari no (2015) (18)	RCT; parallel	50	1-12 mo	Infant regurgitation according to ROME III	Yes	Not clear	Not clear	Yes	Yes	40/50	8 wk	Rice starch thickened (14.3g/100ml or 14.2g/100ml for infants < 6 mo) + conservative therapy (n=25)	Conservative therapy (=life style changes + reassurance) (n=25)	I-GERQ-R scores Significant reduction in symptom score in intervention group (p<0.001) at wk 8 (4 vs 0 pt symptom free) (no subscores provided) Visible regurgitation/vomiting Number of infants with regurgitation and vomiting, intervention vs control group: Baseline = 25/25 vs 25/25 4 wk = 25/25 vs 17/17 8 wk = 13/23 vs 15/17 Side effects (reported in diary) No SAEs reported.	I-GERQ-R scores, <7 no clinical symptoms Side effects reported in diary
Xinias (2005) (19)	RCT; parallel	96	93 +/- 35d	Excessive regurgitation and/or vomiting (mean 5x	Not clear	Not clear	Yes	Yes	Yes	96/96	4wk	Cornstarch-thickened casein predominant	Standard formula (n=45)	Visible regurgitation/vomiting Intervention vs control, episodes of regurgitation/day 2.57 (2.71) vs 4.31 (2.01),	Reflux index Number of reflux episodes per hour - Number of reflux episodes > 5 minutes

				regurgitation, 3.5x vomiting)								formula (n=51)		Intervention vs control, episodes of vomiting/day 1.45 (1.65) vs 2.74 (1.37), Side effects – diarrhea (number of stools) Intervention group: Baseline: 3.80 +/- 2.34 4wk: 3.54 +/- 2.03 (p=0.78) Control group: Baseline: 2.62 +/- 0.77 4wk: 2.60 +/- 0.81(p=0.82) Baseline: Intervention vs control group: p=0.05 4 wk: Intervention vs control group: p=0.08 Side effects No side effects due to intervention recorded	Duration of longest reflux episode Parent reported outcomes: regurgitation episodes, vomiting, stools, weight gain
Moukarzel (2007) (20)	RCT; parallel	74	3.24 ± 1.28 mo	Diagnosis of GER based on Orenstein criteria, cut-off not specified	Not clear	No	No	No	No	60/74	4 wk	Pre-thickened formula, not further specified, viscosity 10x that of regular formula (Wyeth Nutritional) (n=28)	Normal milk formula, not further specified (Wyeth Nutritional) (n=32)	Visible vomiting/regurgitation Incidence of vomiting: Regular vs Thickened; mean (SD) Baseline: 2.1 (3.0), 2.6 (2.6) 4 wks: 1.2 (1.1), 0.5 (0.8) , baseline vs 4 wks p=0.0009 in intervention group, NS in control group Incidence of regurgitation: Regular vs Thickened; mean (SD) Baseline: 6.5 (3.7), 7.1 (3.9) 4 wks: 52 (3.1), 2.3 (2.0), baseline vs 4 wks p=0.0003 in intervention group, NS in control group	Outcome of pH-monitoring (longest reflux episode, number of reflux episodes >5 min, reflux index). ECG procedure outcomes
Miyazawa (2007) (21)	RCT; cross-over	20	36 ± 13 days	Infants evaluated for frequent episodes of regurgitation or vomiting (>3 episodes per day)	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	20/20	2 wk	Formula thickened with locust bean gum 0.35g/100ml (n=20)	Standard formula (n=20)	Visible vomiting/regurgitation Intervention vs control group, episodes of regurgitation per day: 2.3 (1.6 to 3.6) vs 5.2 (3.7 to 7.8) Side effects: diarrhea Intervention vs control group, Bowel movements per day 1.8 (1.2 to 2.4) vs 1.2 (0.9 to 1.6) No data provided at moment of cross-over	

Vanden Plas (1994) (22)	RCT; parallel	20	1-4 mo of age	Infants presenting with frequent regurgitation (>5 times per day) and pH-monitoring results pH<4 between 10-30% of time	Not clear	Not clear	Yes	Yes	No	20/20	1 wk	Antiregurgitation formula, positional treatment and reassurance (n=10)	Standard formula, positional treatment and reassurance (n=10)	Visible regurgitation/vomiting Regurgitation severity score, intervention vs control group, mean +/- SD: Before: 4.60 ± 0.84 vs 4.40 ± 0.84 During (1wk): 2.20 ± 1.92 vs 3.30 ± 1.16 Difference between groups before and during treatment NS. Difference before and during treatment within groups significant ($p=0.002$ vs $p=0.03$)	pH-monitoring results: reflux index, duration of longest reflux, number of reflux episodes > 5 min, regurgitation severity score
Orenstein (1987) (23)	RCT; cross-over	21	4-34 wks	Diagnosis of GER based on symptoms and/or abnormal test results from pH monitoring or endoscopy	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	No	20/21	90 mins	Infants regular formula with dry rice cereal (15ml/30ml formula)	Infants regular formula	Visible regurgitation/vomiting: Episodes in 90 minutes, mean (SD): thickened, unthickened, 1.2 (0.7) vs 3.9 (0.9)	Frequency of emesis in 90 minutes, crying time, sleep time, gastric emptying, gastric reflux by scintigraphy
POSITIONING THERAPY															
Loots (2014) (24)	RCT; parallel	66	13.6 (2-26) wks	GERD symptoms > 5 days or increasing in frequency or severity for 3 days	Yes	Not clear	No	Not clear	Yes	51/66	2 wks	Left-side positioning with PPI (n=12) or AA (n=13)	Head of cot elevation with PPI (n=14) or AA (n=12)	Infants with PPI Crying (total crying time) Intervention vs control group: Baseline: 92 ± 34.6 vs 71 ± 41.2 2 wk: 92 ± 34.6 vs 81 ± 37.4 MD = 11.00 (95% CI -16.7 – 38.70) MD _{change} = -10.00 (95% CI -32.34 – 12.34) Crying (number of cries) Intervention vs control group: Baseline: 48 ± 31.2 vs 30 ± 26.2 2 wk: 48 ± 27.7 vs 49 ± 26.2 MD = -1.00 (95% CI -21.83 – 19.83) MD _{change} = -12.00 (95% CI -33.90 – 9.90) Side effects (SAE): 2 SAEs in control group. RR = 0.23 (95% CI 0.01 – 4.38) Infants with AA Crying (total crying time) Intervention vs control group:	I-GERQ-R GER monitoring (pH-MII) Gastric emptying Physiological monitoring

														Baseline: 106 ± 68.5 vs 74 ± 69.3 2 wk: 88 ± 36.1 vs 66 ± 45.0 MD = 22.00 (95% CI -10.15 – 54.15) MD_{change} = -9.00 (95% CI -52.51 – 34.51) Crying (number of cries) Intervention vs control group: Baseline: 60 ± 43.3 vs 38 ± 34.6 2 wk: 54 ± 32.5 vs 35 ± 24.2 MD = 19.00 (95% CI -3.35 – 41.35) MD_{change} = -2.00 (95% CI -34.14 – 30.14) Side-effects (SAEs) No side effects in either of the treatment arms	
MASSAGE THERAPY															
Neu, 2014	RCT; parallel	43	4-12 wk	I-GERQ-R score ≥ 16	Yes	Yes	Yes	Yes	No	36/43	6 wk	Massage therapy (n=18)	Sham therapy (non-massage treatment)(n=18), intention to treat n=1	I-GERQ-R scores Intervention vs control Baseline: 22±4 vs 23.5±4 Wk 4: 15.0±4 vs 15.1±5 Wk 6: 14.4±4 vs 13.7±6 Crying Crying < 10 min: RR = 0.71 (95%CI 0.50-0.99) Crying < 1 h, < 3 h or > 3 h: RR = 1.00 Distress (salivary cortisol) Geometric mean 60% lower after 6 wks of treatment, adjusting for baseline (p=0.003). Hodges-Lehmann point estimate of between group difference: 18µgr.hr/dl (95% CI -44 to 9µgr.hr/dl, p=0.11)	Weight Actigraphy Salivary Cortisol level (samples on 3 consecutive days at baseline and after 6 wk by mothers and at baseline, wk 4 and wk 6 by therapist) Maternal anxiety and depression

AA = antacid; AE = adverse event; CI = confidence interval; GER = gastroesophageal reflux; GERD = GER disease; I-GERQ-R = infant gastroesophageal reflux questionnaire revised; MD = mean difference; MD_{change} = change in mean difference; PPI = proton pump inhibitor; RCT = randomized controlled trial; RR = relative risk; SAE = serious adverse event

3.3. Uitgangsvraag 3 - Farmacologische therapie

Author	Desig n	Population			Cochrane Risk of Bias Tool						Dure	Intervention	Control	Outcome of interest	Outcome measures	
		N	Age	Inclusion	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding intervention	Blinding outcome	Selective reporting	Follow-up						
ANTACID VS PLACEBO																
Miller (1999) (25)	RCT; parall el	90	4 ± 0.28 mo (3.9 ± 0.40 vs 4.1 ± 0.39)	Persistent , unmanageabl e vomiting/regu rgitation or vomiting/regu rgitation >2x day for 2 days prior to the start of the study	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	68/90	14 d	Sodium alginate (225mg sodium alginate and magnesium alginate 87.5mg) in a total 0.65g. One sachet/day (<4.54kg) or two sachet/day (>4.54kg) (n=42)	Matching placebo (n=48)	Visible regurgitation/vomiting: Number of vomiting/regurgitation episodes in 24 hours, intervention vs control (medians): Baseline; 8.5 (2-50) vs 7.0 (2-36) 14 days: 3.0 (0-22) vs 5.0 (0-37) Mean number of episodes, SD not reported (intervention vs control group) Baseline: 10.2 vs 10.6 Wk 2: 10.6 vs 6.2, p = 0.056 Side effects - AEs AE: 57% of patients >1 AE (55% vs 59%) . Withdrawal from study because of AE: 4/42 vs 7/46. SAE: 2/42 vs 2/46 (not related to treatment). No statistically significant differences in the incidence of these adverse events were observed between treatment groups (p>0.1 in all cases).	Frequency/cessation of regurgitation, patient reported improvement, safety analysis	
ANTACID + SIMETHICONE VS NON-PHARMACOLOGICAL INTERVENTION (Feed thickeners/conservative treatment)																
Ummari no (2015) (18)	RCT; parall el	75	1-12 mo	Infant regurgitation according to ROME III	Yes	Not clear	Not clear	Yes	Yes	67/75	8 wk	Magnesium alginate aluminum- free formulation plus	Rice starch thickened (14.3g/100ml or 14.2g100ml for infants < 6 mo) + conservative therapy (A, n=25)	I-GERQ-R scores Symptom scores, A vs B vs C Baseline: 15 (8-24) vs 13 (8-19) vs 13 (7-10), p = 02 Wk 4: 7 (1-20) vs 10 (5-16) vs 12 (7-14), p = 0.2	I-GERQ-R scores, <7 no clinical symptoms Side effects reported in diary	

												simethicone, 2.5mL 3x/day (weight <5kg) or 5mL 3x/day (weight >5 kg), 10 minutes after feeding + conservative therapy (A, n=25)	Conservative therapy (=life style changes + reassurance) (A, n=25)	Wk 8: 1 (0-19) vs 5 (0-15) vs 8 (2-14), p =0.01 Median I-GERQ-R scores significantly lower in all groups (A p<0.002, B p<0.038, C p<0.03) at week 8 compared to baseline. No comparison between groups at week 8. Median I-GERQ-R scores more significantly reduced in intervention group vs control group (A vs B p<0.002, A vs C p<0.0001). (no subscores provided) Visible regurgitation/vomiting Number of infants with regurgitation and vomiting, intervention vs thickened formula vs conservative treatment: Baseline = 25/25 vs 25/25 vs 25/25 4 wk = 21/25 vs 25/25 vs 17/17 8 wk = 6/24 vs 13/23 vs 15/17 Side effects (reported in diary) No SAEs reported. AEs: 1/25 patients in group A presented with constipation	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---	--	--

AE = adverse event; CI = confidence interval; GER = gastroesophageal reflux; GERD = GER disease; I-GERQ-R = infant gastroesophageal reflux questionnaire revised; MD = mean difference; MD_{change} = change in mean difference; NS = not significant; PPI = proton pump inhibitor; RCT = randomized controlled trial; RI = reflux index; RR = relative risk; SAE = serious adverse event.

Author	Design	Population	Cochrane Risk of Bias Tool	Dure	Intervention	Control	Outcome of interest	Outcome measures
--------	--------	------------	----------------------------	------	--------------	---------	---------------------	------------------

		N	Age	Inclusion	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding intervention	Blinding outcome	Selective reporting	Follow-up					
LANSOPRAZOLE															
Orenste in (2009) (26)	RCT; parallel	162	16, 4- 51 wks	Infants with symptomatic GERD who remained symptomatic with crying, fussing or irritability during/within 1 hour after feeding despite at least 1 wk conservative non- pharmacologi c management (1-2 wks before randomization)	Yes	Yes	Yes	Not clear	Yes	96/162	4 wks	Lansoprazole 0.2-0.3mg/kg day for infants ≤10 wks and 1.0- 1.5mg/kg/day for infants >10 wks (n=49)	Placebo formulated identically dosed comparably (n=47)	Side effects – (S)AEs Intervention vs control AE: 50 (62%); (46%); p = 0.058 SAE: 10 (12%); 2 (2%); p = 0.032 Crying/distress Intervention vs control - Percentage of feeds Baseline: 51.0 ± 20.39 vs 52.4 ± 20.46 4 wk: 31.0 ± 25.41 vs 32.4 ± 28.13 Change: -19.9 ± 23.10 vs -19.9 ± 23.83 (p=0.794) - Mins postfeed Baseline: 7.9 ± 6.05 vs 9.0 ± 7.25 4 wk: 4.3 ± 5.52 vs 4.9 ± 6.20 Change: -3.6 ± 5.4 vs -4.1 ± 6.63 (p=0.830) Mins/ day Baseline: 47.0 ± 37.30 vs 55.4 ± 46.11 4 wk: 22.1 ± 29.96 vs 27.6 ± 36.57 Change: -25.0 ± 31.86 vs -27.8 ± 41.41 (p=0.963) Visible regurgitation/vomiting: % of feeds with regurgitation per wk Mean (ie, averaged across infants) change from pretreatment baseline, intervention vs control group: -14% vs -10% (NS)	Primary endpoint: efficacy scores (not assessed by I-GERQ-R), total scores and individual domains
ESOMEPRAZOLE															

Loots (2014) (27)	RCT; parallel	57	13.6 (2-26) wks	GERD symptoms > 5 days or increasing in frequency or severity for 3 days	Yes	Not clear	No	Not clear	Yes	51/57	2 wks	Esomeprazole 1mg/kg/day 1x/day 2 hrs postprandially (all infants received positioning therapy, ie LLP or head of cot elevation to 20 degrees; (HE)n=12 in LLP, n=14 in HE)	Antacid Mylanta, 1.5 (0-2mo), 3 (2-4 mo) or 6mL (4-6mo) once daily (all infants received positioning therapy, ie LLP or head of cot elevation to 20 degrees; n=13 in LLP, n=12 in HE)	Crying/distress <u>- In infants in LLP, PPI vs AA</u> 1. Total crying time (mins) Baseline: 92 ± 24.2 vs 106 ± 68.5 2 wk: 92 ± 34.6 vs 88 ± 36.1 (difference: -1 ± 24.2 vs -17 ± 64.9) 2. No of cry Baseline: 48 ± 31.2 vs 60 ± 43.3 2 wk: 48 ± 27.7 vs 54 ± 32.4 (difference: 5 ± 17.3 vs -7 ± 46.9) <u>- In infants in HE, PPI vs AA</u> 1. Total crying time (mins) Baseline: 71 ± 41.2 vs 74 ± 69.4 2 wk: 81 ± 37.4 vs 66 ± 45.0 (difference: 9 ± 37.7 vs -8 ± 45.0) 2. No of cry Baseline: 30 ± 26.2 vs 38 ± 34.6 2 wk: 49 ± 26.2 vs 35 ± 24.2 (difference: 17 ± 37.4 vs -5 ± 34.6) Side effects – AEs 5 AEs (not specified what treatment arm) 2 SAEs in PPI + HE group: 1 hospital admission for rota virus 1 hospital admission for reduced oral intake + weight loss	I-GERQ-R GER monitoring (pH-MII) Gastric emptying Physiological monitoring
Davidson (2013) (28)	RCT; parallel	52	48.1 ± 29.8 vs 46.5 ± 31.2 days	Suspected of having any two of (after 8h video monitoring): apnea with or without bradycardia and with or without oxygen desaturations, vomiting or gagging, and irritability or pain >1x every second	Yes	Yes	Not clear	Not clear	No	51/52	2 wks	Esomeprazole 0.5mg/kg in 2ml/kg of sodium bicarbonate solution (n=25)	Placebo, not further specified, 0.5mg/kg in 2ml/kg of sodium bicarbonate solution (n=26)	Crying/irritability No of events, intervention vs control Baseline: 88.87 ± 24.71 vs 89.46 ± 22.71 2 wk: 88.83 ± 19.84 vs 88.85 ± 20.18 Change from baseline: -0.05 ± 17.27 vs -0.61 ± 22.85 Side effects – AEs Intervention group: 6 patients experienced 10 AEs, no SAEs Placebo group: 9 patients experienced 14 AEs, 4 SAEs Visible regurgitation/vomiting:	Change from baseline in total GERD symptoms (video recording) and GERD-related signs (cardiorespiratory monitoring). Secondary: mean difference in change of signs and symptoms, pH-metry, adverse events, laboratory assessment

				feed or >2x in 8 hours										Number of vomiting, Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 5.79 ± 7.14 vs 4.17 ± 4.31 2 wk: 5.21 ± 6.75 vs 4.87 ± 5.93 Mean difference at 2 wks: MD: 0.34 (95%CI -3.15 - 3.83) MD _{change} : -1.28 (95%CI -4.42 - 1.86)	
Winter (2012) (29)	RCT; parallel	80	4.9 ± 2.6 vs 4.9 ± 3.2 mo	GERD suspected based on symptoms or endoscopically proven. >1 of symptoms of (extra-esophageal) GERD (vomiting/regurgitation, irritability, [cough, wheezing and/or stridor, labored breathing], respiratory symptoms triggered by feeding, feeding difficulties [food refusal, gagging/choking, hiccups for >1 hour/day]) > 2x/wk in 4-wks	Yes	Not clear	Yes	Not clear	Yes	77/80	4 wks	Esomeprazole 2.5mg (weight 3-5kg), 5mg (weight 5-7.5kg), 10mg (weight 7.5-12kg) once a day (n= 39)	Placebo, sachets containing inactive granulate dissolved into water (n=41)	Crying/irritability Mean (SD) change from baseline in symptom score. Esomeprazole vs placebo: 0.06 ± 0.58 vs 0.19 ± 0.59 (no mean scores provided) Visible regurgitation/vomiting: Severity score (0-3, 3 = most severe). Mean ± SD, change from baseline in symptom score, intervention vs control group: 0.04 ± 0.56 vs 0.09 ± 0.61. Change in mean difference at 4 wks: MD _{change} : = -0.13 (95%CI -0.39 – 0.13) Side effects – (S)AEs Esomeprazole vs placebo: AE: 23/39 vs 27/41 patients, NS SAE: 4/39 vs 1/41	Time from randomization to discontinuation Treatment success Daily symptoms PGA symptom severity Safety and tolerability
RABEPRAZOLE															
Hussain (2014) (30)	RCT; parallel	268	4.7 ± 2.54 vs 4.7 ± 2.65 mo	GERD: recurrent vomiting or regurgitation in infants unresponsive	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	231/268	5 wks	Rabeprazole 5mg/day (A, n=90) or 10mg/day (B, n=88)	Placebo (C, n=178)	I-GERQ-R score Data only displayed in figure, insufficient information to calculate manually. No data on subscores. Side effects – AEs	- Frequency of regurgitation - Weight for age z-score - I-GERQ-R weekly score

				to conservative interventions, and >1 of: poor weight gain as defined by failure to thrive; irritability, excessive crying, or disturbed sleep, or refusal to eat even if hungry, or arching back at meals. During screening, score >16 on I-GERQ-R within 6 days of the first dose										Intervention vs control AE: no infants > 1 TEAE reported: 47% vs 47% SAE: 4.5% vs 2.2% infants SAE Visible regurgitation/vomiting: Frequency of regurgitation, no data reported, authors report results as non-significantly different.	- I-GERQ-R daily score - Adverse events
OMEPRAZOL															
Zohalin ezhad (2015)(25)	RCT; parallel	89	0-18 yrs 67.66 (7-216) mo.	At least two of the following symptoms at least for one month, without improvement with routine treatments: • vomiting • restlessness • apnea and respiratory distress • poor weight gain	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	79/89	7 wks	Omeprazole (syrup) 1 ml/kg/day	Quince syrup 0,6 ml/kg/day	Composed clinical score (by authors). Questionnaires to assess frequency and severity of symptoms: 1-11 mo. GSQ-I 1-4 yr. GSQ-YC 5-18 yr. GASP-Q	Infants and young children (<60 months) Visible vomiting/regurgitation Omeprazole vs Quince, individual symptom scores ± (SD) Baseline: 18.87 ± (49.50) vs 18.33 ± (34.92)

				• refusal to eat Also, patients with endoscopic results that proved GERD										Parents indicated the frequency of the symptoms and rate them from 1 (not too severe) – 7 (very severe) Safety via AEs and physical examination, laboratory determinations and vital sign measurements	4 wks: 6.50 ± (24.43) vs 5.14 ± (12.81) 7 wks: 6.38 ± (24.44) vs 2.36 ± (6.70) Irritability Omeprazole vs Quince, individual symptom scores ± (SD) Baseline: 14.12 ± (19.80) vs 18.09 ± (41.10) 4 wks: 12.93 ± (24.95) vs 10.21 ± (25.70) 7 wks: 16.33 ± (38.08) vs 2.97 ± (9.59) Older children and adolescences (60-216 mo.) Visible vomiting/regurgitation Omeprazole vs Quince, individual symptom scores ± (SD)
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	---

															Baseline: 1.95 ± (3.90) vs 1.77 ± (3.20) 4 wks: 0.67 ± (1.71) vs 3.06 (11.48) 7 wks: 2.04 ± (10.00) vs 0.02 ± (0.09) Irritability Omeprazole vs Quince, individual symptom scores ± (SD) Baseline: 27.04 ± (59.20) vs 10.05 ± (26.20) 4 wks: 9.36 ± (25.26) vs 1.04 ± (1.94) 7 wks: 0.00 vs 0.17 ± (0.53) Chest pain/heartburn Omeprazole vs Quince, individual symptom scores ± (SD) Baseline: 4.30 ± (6.96) vs 21.94 ± (35.92) 4 wks: 1.81 ± (7.08) vs 3.15 ± (8.25) 7 wks: 5.87 ± (22.80) vs 3.49 ± (7.07)
Moore (2003) (31)	RCT; cross-over	34	5.4 ± 2.1 mo	Significant GER, RI>5% or esophagitis	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	Yes	30/34	4 wks	Omeprazole 10mg 1x/day (5-10kg) or 10mg 2x/day (>10kg)	Placebo identical appearance to omeprazole	Crying/distress Intervention vs control, Period 1 after 2 wks, period 2 after 4 wks (no wash-out period between treatments) 1. Cry/fuss mins per 24 hours - Baseline: 246 ±105 vs 287 ± 132 (p=0.481) - Period 1: 203 ± 113 vs 204 ± 87 (p=0.604) - Period 2: 179 ± 129 vs 198 ± 115 (p=0.534)	Infant behavior monitored by Barr diary and VAS

													Independent from treatment, baseline vs period 1, p=0.040 and vs period 2, p=0.008 2. VAS for irritability - Baseline: 7.1 ± 1.4 vs 6.6 1.7 (p=0.262) - Period 1: 5.9 ± 2.6 vs 6.0 ± 2.1 (p=0.724) - Period 2: 4.0 ± 3.3 vs 5.7 ± 2.2 (p=0.105) Independent from treatment, baseline vs period 2, p=0.008, vs period 1 p=NS) Side effects – AEs No AEs encountered		
PANTOPRAZOL															
Winter (2010) (32)	RCT; parallel	106	5.15 ± 2.81 vs 5.04 ± 2.81 mo	I-GERQ-R > 16 at screening and baseline and a clinical diagnosis of suspected, symptomatic or endoscopically proven GERD	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	86/106	4 wks	Pantoprazole 1.2mg/kg/day (5 mg/day for infants 2.5-7 kg, or 10 mg/day for infants 7-15 kg)	Placebo, not further specified	Crying/distress Mean (SD) change from base line vs wk 4 Intervention group vs control group -0.39 ± 0.58 (p<0.001 vs baseline) vs -0.55 ± 0.55 (p<0.001 vs baseline) Mean (SD) change from base line vs wk 8 Intervention group vs control group -0.49 ± 0.57 (p<0.001 vs baseline) vs -0.64 ± 0.72 (p<0.001 vs baseline) (no baseline and end of treatment scores provided) Visible regurgitation/vomiting: Number of vomiting, Mean ± SD, change from base line vs wk 4, intervention vs control group: -0.45 ± 0.68 (p<0.001 vs baseline) vs -0.41 ± 0.52 (p<0.001 vs baseline). Mean ± SD, change from base line vs wk 8 intervention vs control group: -0.62 ± 0.72 (p<0.001 vs baseline) vs -0.48 ± 0.87 (p<0.001 vs baseline)	Withdrawal rate due to lack of efficacy, frequency of GERD symptoms, safety via AEs

														Change in mean difference at 4 wks: MD_{change} : -0.04 (95% CI -0.27 - 0.19) Change in mean difference at 8 wks: MD_{change} : -0.14 (95% CI -0.44 - 0.16) Side effects – (S)AEs Data on AEs not sufficient, only AEs described reported in >3% of patients, so no total numbers provided SAE: 8 patients had 1 or 2 serious AEs during the study, of which 5 occurred during treatment with pantoprazole (all considered treatment unrelated)	
OMEPRAZOL VS RANITIDINE															
Azizollahi (2016) (28)	RCT; parallel	76	2-12 mo.	Infants with a GSQ of more than 16 at screening and baseline, and remain symptomatic after receiving 2 weeks of standard treatment of GERD	Yes	Yes	Not clear	Not clear	Yes	60/76	2 wks	Omeprazole capsule 0,5 mg/kg/day (n=30)	Ranitidine syrup 2-4 mg/kg/day (n=30)	Daily form with questions completed by parents, assessing the frequency of five key GERD symptoms: • vomiting/regurgitation • irritability/fussiness • choking/gagging • arching back • refusal to feed. Physical examinations at study visits Safety via AE reported by parents	Visible vomiting/regurgitation Omeprazole vs Ranitidine, change from baseline. 1 wk: 21.74-32.21 vs 17.25-24.53 2 wks: 5.01-11.15 vs 7.5-13.6 (P=0.019) No baseline scores provided. Crying/irritability

															Omeprazole vs Ranitidine, change from baseline. 1 wk: 7.8-12.8 vs 8.20-14.32 2 wks: 1.8-6.5 vs 2.5-6.8 No baseline scores provided AE No AEs were reported
Ummari no, 2012	RCT; parallel	35	40.6 ± 36.4 mo	GERD based on impact of symptoms on general well-being of the children and pH-MII results (SI>50% and SAP>95%); infants with manifestations of extra-esophageal GERD	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	35/35	1 yr	Omeprazole 1.4mg/kg/day (n=19)	Ranitidine 15mg/kg/day (n=16)	Crying/distress Symptom score irritability (score 0-3, 3 = most severe) Intervention vs control Baseline: 0.84 ± 2.19 vs 0.81 ± 1.77 3 mo: 0.16 ± 0.69 vs 0.25 ± 1 (p=0.6 between groups after therapy) Chest pain Symptom score (score 0-3, 3 = most severe) Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 0.68 ± 20.06 vs 0.56 ± 2.25 3 mo: 0.05 ± 0.23 vs 0.56 ± 2.25 (p=0.01 between groups after therapy) Mean difference at 3 mo: MD: -0.51 (95%CI -1.62 – 0.60) Side effects – AEs	Remission of symptoms, not further specified in methods

														No adverse events of treatment were reported	
Cucchia ra, 1993	RCT; parallel	32	6 mo – 13.4 yrs	GOR based on 24h pH monitoring and endoscopy with histology, unresponsive to an antireflux treatment	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	25/32	8 wks	Omeprazole 40mg/day (n=13)	Ranitidine 20mg/kg/day (n=12)	Endoscopy/histology: Healing of esophagitis (score A – E; E = most severe; healing is return to score A or B) intervention vs control: 9/13 vs 9/12	Clinical score for GERD, pH-metry, endoscopy with histology
ESOMEPRAZOLE VS ANTACID															
Loots, 2014	RCT; parallel	57	13.6 (2-26) wks	GERD symptoms > 5 days or increasing in frequency or severity for 3 days	Yes	Not clear	No	Not clear	Yes	51/57	2 wks	Esomeprazole 1mg/kg/day 1x/day 2 hrs postprandially (n=12 in LLP, n=14 in HE)	Antacid, 1.5 (0-2mo), 3 (2-4 mo) or 6mL (4-6mo) once daily (n=13 in LLP, n=12 in HE)	Crying/distress <u>- In infants in LLP, PPI vs AA</u> 1. Total crying time (mins) Baseline: 92 ± 24.2 vs 106 ± 68.5 2 wk: 92 ± 34.6 vs 88 ± 36.1 (difference: -1 ± 24.2 vs -17 ± 64.9) 2. No of cry Baseline: 48 ± 31.2 vs 60 ± 43.3 2 wk: 48 ± 27.7 vs 54 ± 32.4 (difference: 5 ± 17.3 vs -7 ± 46.9) <u>- In infants in HE, PPI vs AA</u> 1. Total crying time (mins) Baseline: 71 ± 41.2 vs 74 ± 69.4 2 wk: 81 ± 37.4 vs 66 ± 45.0 (difference: 9 ± 37.7 vs -8 ± 45.0) 2. No of cry Baseline: 30 ± 26.2 vs 38 ± 34.6 2 wk: 49 ± 26.2 vs 35 ± 24.2 (difference: 17 ± 37.4 vs -5 ± 34.6) Side effects – AEs 5 AEs (not specified what treatment arm) 2 SAEs in PPI + HE group: 1 hospital admission for rota virus 1 hospital admission for reduced oral intake + weight loss	I-GERQ-R GER monitoring (pH-MII) Gastric emptying Physiological monitoring
LANSOPRAZOLE VS FEED INTERVENTION															
Khosho, 2007	RCT; parallel	45	4.8 ± 1.18	Patients referred to	Not clear	Not clear	No	No	Yes	45/45	2 wks	Lansoprazole 15mg once a	Extensively hydrolyzed	I-GERQ-R scores Mean ± SD, Group A vs Group C	No other outcome measures assessed

			vs 4.3 ± 1.01 vs 4.6 ± 0.99 mo (A vs B vs C)	pediatric gastroenterolo gy clinic for evaluation and treatment of GERD, I- GERQ-R scores > 16 for 1 wk							day (A, n=15) or 7.5mg twice a day (B, n=15)	formula (C, n=15), no placebo provided	Baseline: 26.6 ± 2.8 vs 25.9 ± 3.3 2 wks: 20.6 ± 4.2 vs 25.8 ± 3.2 (no subscores provided) Mean ± SD, Group B vs Group C Baseline: 26.9 ± 3.7 vs 25.9 ± 3.3 2 wks: 20.0 ± 3.3 vs 25.8 ± 3.2 Side effects – AEs - No clinical adverse reactions, no drop-outs	
--	--	--	--	---	--	--	--	--	--	--	---	--	---	--

AE = adverse event; CI = confidence interval; GER = gastroesophageal reflux; GERD = GER disease; HE = head elevation; I-GERQ-R = infant gastroesophageal reflux questionnaire revised; LLP = left lateral position; MD = mean difference; MD_{change} = change in mean difference; NS = not significant; PPI = proton pump inhibitor; RCT = randomized controlled trial; RI = reflux index; RR = relative risk; SAE = serious adverse event; SI = symptom index; SAP = symptom association probability; VA = visual analogue

Author	Design	Population			Cochrane Risk of Bias Tool						Dure	Intervention	Control	Outcome of interest	Outcome measures
		N	Age	Inclusion	Random sequence generation	Allocation concealment	Blinding intervention	Blinding outcome	Selective reporting	Follow-up					
RANITIDINE															
Orenste in (2002) (33)	RCT; parallel	29	9.0 (4-11) (8.0 (4-11) vs 9.0	Infants with a history of acid reflux symptoms	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	No	29/29	6h	Ranitidine 75 mg, single dose (n=19)	Placebo, not further specified, single dose (n=10)	Side effects – AEs 12 patients experienced a total of 15 AEs. Ranitidine vs control:	Pharmacokinetics and dynamics, Safety analysis

			(7-11)) mo	over the previous 3 mo										AEs: 12/19 patients vs 0/10 patients (timepoint not clear)	
CIMETIDINE															
Cucchia ra (1989) (34)	RCT; parall el	37	21.7 ± 37.65 vs 29.03 ± 39.73 mo	Established peptic reflux esophagitis, 18-24h intraesopha geal pH monitoring, a drop of the distal esophageal pH <4.00 for >20 seconds	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	Yes	32/37	12 wks	Cimetidine - 30 to 40 mg/kg/day three time a day after meals for 12 wks (n=17)	Placebo - 30 to 40 mg/kg/day three time a day after meals for 12 wks (n=15)	Histologic/endoscopic healing Cimetidine vs placebo Histological score (score 0-9; 9 = most severe) Baseline: 6.35 +/- 2.78 vs 6.80 +/- 2.88 (p<0.01) 12 wks: 1.6 +/- 2.43 vs 5.43 +/- 3.81 (NS) Esophagitis (score mild-severe) Mild or moderate esophagitis: improved or healed: 9/9 vs 4/7(unchanged 3/7) Severe esophagitis: improved or healed: 7/8 vs 2/8 (unchanged or worsened 1/8 vs 6/8) Side effects – AEs No adverse events were reported	Clinical score, histological score, endoscopic healing
NIZATIDINE															
Simeon e (1997) (35)	RCT; parall el	26	2.08 (0.5- 12) vs 1.16 (0.5- 9.5) yrs	Patients with reflux esophagitis	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	24/26	8 wks	Nizatidine 10mg/kg in a tablet of 150mg (n=13)	Matching placebo (n=13)	Histologic/endoscopic healing Esophagitis score (score 0-5; 5 = most severe) Nizatidine vs Placebo: Patients 'cured' based on endoscopy: 9/12 vs 2/13 Histologic improvement: 2/12 vs 3/13 Histologic unchanged: 1/12 vs 6/13 Histologic worsened: 0/12 vs 1/13. Heartburn Chest pain, pyrosis symptom score (score 0-3; 3 = most severe) intervention vs control Baseline: 2.3 ± 1.2 vs 2.2 ± 0.8	pH-metry, parental daily diary, endoscopy

[illegible]

														Baseline: 2.7 ± 0.5 vs 2.7 ± 0.5 4 wks: 1.4 ± 1.1 vs 2.2 ± 1.0 (p<0.01 in intervention group compared to baseline, placebo NS) 8 wks: 0.7 ± 1.2 vs 1.6 ± 1.1 (p<0.01 in intervention group compared to baseline, placebo NS)) MD 4 wks : -0.80 (95%CI -1.64 – 0.04) MD 8 wks : -0.90 (95% CI -1.82 – 0.02)	
H2RA vs Alginate-antacid															
Oderda (1990) (36)	RCT; parallel	49	10 (2-15.5) vs 7.9 (2-15.8) yrs	Children with peptic esophagitis, > grade III or when grade I or II was seen esophagitis had to be histologically confirmed	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	No	47/49	6 mo	Famotidine 1mg/kg before supper at 7 or 8 pm (n=25)	Alginate-antacid mixture, 30min after each meal and at bedtime (0.5gr alginic acid, 0.1gr alluminium hydroxide, 0.025gr magnesium trisilicate and 0.17gr sodium bicarbonate)(n=24)	Histologic/endoscopic healing Famotidine vs alginate-antacid Endoscopy (score 1-3; 3 = most severe): Healed: 10/24 vs 10/23 Improved: 8/24 vs 3/23 Unchanged: 5/24 vs 10/23 Worsened: 1/14 vs 0/23 Histology (mild – severe): Healed: 17/24 vs 12/23 (p<0.001 between groups) Improved: 2/24 vs 6/23 Unchanged: 3/24 vs 3/23 Worsened: 2/24 vs 2/23	Histologic/endoscopic healing, no other outcome measures
Cucchia ra (1984) (37)	RCT; parallel	33	8.9 (2-34) vs 9.4 (2-42) mo	History suggesting GER, shown by radiology (positive if >2 episodes of reflux at fluoroscopy) and acid reflux test (Tuttle test, pH drop <4 for >20 sec). GERD confirmed by endoscopy	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	29/33	12 wks	Cimetidine syrup (20 mg/kg/day) (n=17)	liquid magnesium hydroxide and aluminum hydroxide in a dose of 700 mmol (mEq)/1 -73 ml/day, one and three hours after meals, and at bedtime. (n=16)	Endoscopic/histologic healing Symptom scores (score mild – severe), Cimetidine vs antacid Baseline: 8.14 ± 2.17 vs 8.2 ± 2.39 12 wks: 3.21 ± 3.80 vs 3.4 ± 3.18 (wk 12 vs baseline in both groups p<0.01) (no data on	Clinical, pH-metry and endoscopic assessment

				(esophagitis)											
H2RA vs Sucralfate															
Martin (1989) (38)	RCT; parallel	75	6.1 ± 3.6 yrs	Gastroesophageal reflux symptoms and radiological diagnosis of reflux according to Cleveland criteria, and/or esophageal scintiscanning with a reflux index of >2.5% and endoscopic diagnosis of reflux esophagitis	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	75/75	8 wks	Cimetidine dissolved in water in two doses, daily dose 20mg/kg	1. Sucralfate tablets (<6 yrs: 0.5g 4x day, >6 yrs 1.0g 4x day) one half hour before meals and at bedtime 2. Sucralfate suspension (same dose and scheme)	Endoscopic/histologic healing: Cimetidine vs sucralfate tablets vs sucralfate suspension: Healed: 14/25 vs 14/25 vs 15/25 Improved: 7/25 vs 7/25 vs 7/25 Without change/worsened: 4/25 vs 4/25 vs 3/25. (no baseline scores provided; criteria for healing/improving not further specified) Adverse events: No adverse events reported by any of subjects.	Symptoms during the treatment, symptoms not further specified, no baseline data provided on symptom breakdown, no validated scoring tool used.
H2RA vs Feed intervention															
Famouri (2017) (34)	RCT	50	< 1 yr (2.8 ± 2.5 vs. 3.4 ± 1.8 mo.)	Infants and children with suspected GERD I-GERQ-R score of >7	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	50/50	2 wk	Ranitidine 6 mg/kg daily in two divided doses	Hypoallergenic diet: a diet free of milk and dairy products, cow's meat, peanut, fish and soy	Symptoms were evaluated and recorded by a pediatrician at baseline and after intervention to determine the outcome of intervention. Symptoms were: • irritability • vomiting • anorexia • regurgitation • respiratory symptoms • arching	Vomiting Ranitidine vs. Hypoallergenic Diet. Baseline: 25/25 vs. 25/25 2 wks: 19/25 vs. 19/25 (p=0.01) Irritability

				e, postural advice, feed thickeners, antacids, H2RAs, PPIs)											
DOMPERIDONE															
DeLoore (1997) (40)	RCT; parallel	30	Domperidone 9 mo (3wks – 4 yr); Placebo : 6 mo (1mth – 5 yr)	Clinical diagnosis of GER: pronounced vomiting after meals.	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	30/30	2 wks	Domperidone 0.3 mg kg ⁻¹ three times a day	Placebo three times a day	Side effects No AEs reported Visible vomiting/regurgitation Data only provided in figure and descriptively. No raw data provided. Authors report significant improvement of %patients vomiting in the domperidone vs placebo group (p<0.001).	Symptoms of nausea and vomiting rated by investigator. Evaluation of treatment success (excellent, good, moderate or poor; based on symptom improvement)
Carroccio (1994) (41)	RCT; parallel	40	Domperidone: Age median 5 mo (range 1 - 16 mo), Placebo : Age median 4 mo (range 1 - 16 mo)	GER confirmed by presence of at least 2 reflux episodes during fluoroscopy and 24-hour pH monitoring (RI >5.2%)	No	Not clear	Not clear	Not clear	No	40/40	8 wks	Domperidone (0.3 mg/kg/dose 15 minutes before meal) and placebo, administered 1 and 3 hours after meals (n=20)	two different preparations of placebo administered 1 and 3 hours after meals (n=20)	Side effects No AEs reported	- 24-hour pH monitoring at baseline and 8 weeks (most of the children spent the monitoring period at home) - Reflux time - Number of reflux episodes - Duration of longest reflux (minutes) - Number of reflux episode > 5 minutes - Jolley score
METOCLOPRAMIDE															
Bellissant (1997) (42)	RCT; parallel	44	105 ± 74 (87 ± 67 vs 122 ± 79) days	GER determined by 24h pHmetry by percentage of time pH<4 >5% measurement	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	39/44	14 d	Metoclopramide 2.6mg/ml solution (0.1mg/drop), 2 drops 3x/day before a meal (n=20)	Placebo, not further specified (n=19)	Side effects Treatment discontinued due to side effect Metoclopramide vs placebo: 1/20 vs 3/19	pH-metry, weight, four-class qualitative evaluation of treatment efficacy by parents

DeLoore (1997) (40)	RCT; parallel	32	Metoclopramide : 6 mo (3wks – 8yr); Placebo : 6 mo (1mth – 5 yr)	Clinical diagnosis of GER: pronounced vomiting after meals.	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	32/32	2 wks	Metoclopramide 0.3 mg kg ⁻¹ three times a day	Placebo three times a day	Side effects No AEs reported Visible vomiting/regurgitation Data only provided in figure and descriptively. No raw data provided. Authors report significant improvement of %patients vomiting in the metoclopramide vs placebo group (p<0.001)	Symptoms of nausea and vomiting rated by investigator. Evaluation of treatment success (excellent, good, moderate or poor; based on symptom improvement)
Tolia (1989) (43)	RCT; cross-over	30	Median age 2 mo (range 1 – 9 mo)	pH probe confirmed GER, patients were only included if the pH result was abnormal during the initial 8 hours	Not clear	Not clear	Yes	Not clear	Yes	30/30	2 wks	Metoclopramide 0.1 mg/kg x4 per day 30 minutes before feeding for 1 week (n=15)	Identical vehicle to metoclopramide and prescribed in a volume equal to 0.1mg/kg/dose of active metoclopramide (n=15)	Side effects No side effects observed during either study period	RI, number of reflux episodes < 4, number of episodes > 5 minutes, daily report of all symptoms, gastric emptying rates

DOMPERIDONE VS METOCLOPRAMIDE

DeLoore (1997) (40)	RCT; parallel	32	Domperidone 9 mo (3wks – 4 yr); Metoclopramide : 6 mo (3wks – 8yr)	Clinical diagnosis of GER: pronounced vomiting after meals.	Not clear	Not clear	Not clear	Not clear	Yes	32/32	2 wks	Domperidone 0.3 mg kg ⁻¹ three times a day	Metoclopramide 0.3 mg kg ⁻¹ three times a day	Side effects No AEs reported Visible vomiting/regurgitation Data only provided in figure and descriptively. No raw data provided. Authors report significant improvement of %patients vomiting in the domperidone vs metoclopramide group (p<0.05)	Symptoms of nausea and vomiting rated by investigator. . Evaluation of treatment success (excellent, good, moderate or poor; based on symptom improvement)
---------------------	---------------	----	--	---	-----------	-----------	-----------	-----------	-----	-------	-------	---	--	---	--

AE = adverse event; CI = confidence interval; GER = gastroesophageal reflux; GERD = GER disease; I-GERQ-R = infant gastroesophageal reflux questionnaire revised; MD = mean difference; MD_{change} = change in mean difference; NS = not significant; PPI = proton pump inhibitor; RCT = randomized controlled trial; RI = reflux index; RR = relative risk; SAE = serious adverse event

REFERENTIES

1. Boix-Ochoa J, Lafuenta JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour exophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *Journal of pediatric surgery*. 1980;15(1):74-8.
2. Da Dalt L, Mazzoleni S, Montini G, Donzelli F, Zacchello F. Diagnostic accuracy of pH monitoring in gastro-oesophageal reflux. *Archives of disease in childhood*. 1989;64(10):1421-6.
3. Cucchiara S, Staiano A, Gobio Casali L, Bocchieri A, Paone FM. Value of the 24 hour intraoesophageal pH monitoring in children. *Gut*. 1990;31(2):129-33.
4. Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M, Blum D, Yasik EA. Sleep apneas and acid esophageal reflux in control infants and in infants with an apparent life-threatening event. *Biology of the neonate*. 1990;57(3-4):144-9.
5. Cucchiara S, Bortolotti M, Minella R, Auricchio S. Fasting and postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences*. 1993;38(1):86-92.
6. Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C, et al. Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2006;42(5):510-5.
7. Patra S, Singh V, Chandra J, Kumar P, Tripathi M. Diagnostic modalities for Gastro-esophageal reflux in infantile wheezers. *J Trop Pediatr*. 2011;57(2):99-103.
8. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, Franken EA, Siddiqui AR, Lehman GA, et al. Gastroesophageal reflux in infants and children comparative accuracy of diagnostic methods. *The Journal of pediatrics*. 1980;96(5):798-803.
9. Farhath S, He Z, Saslow J, Soundar S, Amendolia B, Bhat V, et al. Detection of pepsin in mouth swab: correlation with clinical gastroesophageal reflux in preterm infants. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2013;26(8):819-24.
10. Vanderhoof JA, Moran JR, Harris CL, Merkel KL, Orenstein SR. Efficacy of a pre-thickened infant formula: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux. *Clinical pediatrics*. 2003;42(6):483-95.
11. Chao HC, Vandenplas Y. Effect of cereal-thickened formula and upright positioning on regurgitation, gastric emptying, and weight gain in infants with regurgitation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2007;23(1):23-8.
12. Hegar B, Rantos R, Firmansyah A, De Schepper J, Vandenplas Y. Natural evolution of infantile regurgitation versus the efficacy of thickened formula. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;47(1):26-30.
13. Iacono G, Vetrano S, Cataldo F, Ziino O, Russo A, Lorello D, et al. Clinical trial with thickened feeding for treatment of regurgitation in infants. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2002;34(7):532-3.
14. Chao HC, Vandenplas Y. Comparison of the effect of a cornstarch thickened formula and strengthened regular formula on regurgitation, gastric emptying and weight gain in infantile regurgitation. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2007;20(2):155-60.
15. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Morikawa A. Effect of formula thickened with locust bean gum on gastric emptying in infants. *Journal of paediatrics and child health*. 2006;42(12):808-12.
16. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Morikawa A. Effect of locust bean gum in anti-regurgitant milk on the regurgitation in uncomplicated gastroesophageal reflux. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;38(5):479-83.
17. Ostrom KM, Jacobs JR, Merritt RJ, Murray RD. Decreased regurgitation with a soy formula containing added soy fiber. *Clinical pediatrics*. 2006;45(1):29-36.
18. Ummarino D, Miele E, Martinelli M, Scarpato E, Crocetto F, Sciorio E, et al. Effect of magnesium alginate plus simethicone on gastroesophageal reflux in infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;60(2):230-5.
19. Xinias I, Mouane N, Le Luyer B, Spiroglou K, Demertzidou V, Hauser B, et al. Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2005;37(1):23-7.
20. Moukarzel AA, Abdelnour H, Akatcharian C. Effects of a prethickened formula on esophageal pH and gastric emptying of infants with GER. *Journal of clinical gastroenterology*. 2007;41(9):823-9.
21. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Arakawa H, Morikawa A. Effect of formula thickened with reduced concentration of locust bean gum on gastroesophageal reflux. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2007;96(6):910-4.
22. Vandenplas Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, Mahler T, Loeb H. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *European journal of pediatrics*. 1994;153(6):419-23.
23. Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *The Journal of pediatrics*. 1987;110(2):181-6.
24. 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59(2):237-43.
25. Miller S. Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free paediatric alginate preparation and placebo in infants with recurrent gastro-oesophageal reflux. *Current medical research and opinion*. 1999;15(3):160-8.
26. 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. *The Journal of pediatrics*. 2009;154(4):514-20.e4.

27. 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59(2):237-43.
28. 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. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(3):692-8.e1-2.
29. Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker PN, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 mo. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(1):14-20.
30. Hussain S, Kierkus J, Hu P, Hoffman D, Lekich R, Sloan S, et al. Safety and efficacy of delayed release rabeprazole in 1- to 11-month-old infants with symptomatic GERD. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(2):226-36.
31. 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. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(2):219-23.
32. 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 mo old with symptomatic GERD. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(6):609-18.
33. Orenstein SR, Blumer JL, Faessel HM, McGuire JA, Fung K, Li BU, et al. Ranitidine, 75 mg, over-the-counter dose: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in children with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(5):899-907.
34. Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, Magazzu G, Staiano A, Astolfi R, et al. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1989;8(2):150-6.
35. Simeone D, Caria MC, Miele E, Staiano A. Treatment of childhood peptic esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1997;25(1):51-5.
36. Oderda G, Dell'Olio D, Forni M, Farina L, Tavassoli K, Ansaldi N. Treatment of childhood peptic oesophagitis with famotidine or alginate-antacid. *The Italian journal of gastroenterology*. 1990;22(6):346-9.
37. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Auricchio S. Antacids and cimetidine treatment for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Archives of disease in childhood*. 1984;59(9):842-7.
38. Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *The American journal of medicine*. 1989;86(6a):73-6.
39. Omari TI, Benninga MA, Sansom L, Butler RN, Dent J, Davidson GP. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(4):468-74.
40. De Loore I, Van Ravensteyn H, Ameryckx L. Domperidone drops in the symptomatic treatment of chronic paediatric vomiting and regurgitation. A comparison with metoclopramide. *Postgraduate medical journal*. 1979;55 Suppl 1:40-2.
41. Carroccio A, Iacono G, Montalto G, Cavataio F, Soresi M, Notarbartolo A. Domperidone plus magnesium hydroxide and aluminum hydroxide: a valid therapy in children with gastroesophageal reflux. A double-blind randomized study versus placebo. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1994;29(4):300-4.
42. Bellissant E, Duhamel JF, Guillot M, Pariente-Khayat A, Olive G, Pons G. The triangular test to assess the efficacy of metoclopramide in gastroesophageal reflux. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1997;61(3):377-84.
43. Tolia V, Calhoun J, Kuhns L, Kauffman RE. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *The Journal of pediatrics*. 1989;115(1):141-5.

Appendix 4 – Risk of Bias

4.1. Uitgangsvraag 1 - Diagnostiek

QUADAS items	Salivary pepsin	pH-metry								Endoscopy			GI scintiscan		Upper GI series
	Farhath (2013) (1)	Boix-Ocha (1980) (2)	Arasu (1980) (3)	Da Dalt (1989) (4)	Kahn (1990) ¹ (5)	Cucchiara (1990) (6)	Cucchiara (1993) (7)	Ravelli (2006) (8)	Patra (2011) ² (9)	Cucchiara (1993) (7)	Ravelli (2006) (8)	Arasu (1980) (3)	Arasu (1980) (3)	Patra (2011) (9)	Arasu (1980) (3)
Was the spectrum of patients representative of the patients who will receive the test in practice?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? (yes if reference test was a clinical definition of GERD) ²	No*	No	No	No*	No	No	No*	No	No	No*	No	No	No	No	No
Was the execution of the index test described in sufficient detail?	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference test?	Unclear	No	Unclear	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Histology: unclear Macroscopy: yes	Histology: unclear Macroscopy: yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Were the reference test results interpreted without knowledge of the results of the index test?	Yes	No	Unclear	No	Yes	Yes	Unclear	Yes	Unclear	Histology: unclear Macroscopy: yes	Histology: unclear Macroscopy: yes	Unclear	Unclear	Unclear	Unclear
Were withdrawals from the study explained?	No	No	No	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No
Quality of evidence (Oxford Centre level of Evidence) ⁴	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C

1. This study includes children with ALTE. This study was included because ALTE was regarded as a possible presentation of GERD.

2. This study includes children with recurrent or persistent wheezing (>3 attacks requiring hospital visit or almost daily wheezing for >4 weeks). Within this specific patient group, a division between children with and without a history suggestive of reflux is made. Therefore this study was included, but results should be interpreted in the light of the patient group (wheezers and not the general pediatric population) the study focuses on.

3. Since GERD signs and symptoms are not distinctive, and therefore, difficult to diagnose, it is not clear if the reference standard (signs and symptoms) used in the included studies was correctly classifying the target condition. Studies marked with an (*) however did provide a clear definition/description of GERD.

4. All studies are case-control study, poor or non-independent reference standard and thus level 4 studies: grade of recommendation C.

References

1. Farhath S, He Z, Saslow J, Soundar S, Amendolia B, Bhat V, et al. Detection of pepsin in mouth swab: correlation with clinical gastroesophageal reflux in preterm infants. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2013;26(8):819-24.
2. Boix-Ochoa J, Lafuenta JM, Gil-Vernet JM. Twenty-four hour exophageal pH monitoring in gastroesophageal reflux. *Journal of pediatric surgery.* 1980;15(1):74-8.
3. Arasu TS, Wyllie R, Fitzgerald JF, Franken EA, Siddiqui AR, Lehman GA, et al. Gastroesophageal reflux in infants and children comparative accuracy of diagnostic methods. *The Journal of pediatrics.* 1980;96(5):798-803.
4. Da Dalt L, Mazzoleni S, Montini G, Donzelli F, Zacchello F. Diagnostic accuracy of pH monitoring in gastro-oesophageal reflux. *Archives of disease in childhood.* 1989;64(10):1421-6.
5. Kahn A, Rebuffat E, Sottiaux M, Blum D, Yasik EA. Sleep apneas and acid esophageal reflux in control infants and in infants with an apparent life-threatening event. *Biology of the neonate.* 1990;57(3-4):144-9.
6. Cucchiara S, Staiano A, Gobio Casali L, Bocchieri A, Paone FM. Value of the 24 hour intraoesophageal pH monitoring in children. *Gut.* 1990;31(2):129-33.
7. Cucchiara S, Bortolotti M, Minella R, Auricchio S. Fasting and postprandial mechanisms of gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease. *Digestive diseases and sciences.* 1993;38(1):86-92.
8. Ravelli AM, Villanacci V, Ruzzenenti N, Grigolato P, Tobanelli P, Klersy C, et al. Dilated intercellular spaces: a major morphological feature of esophagitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition.* 2006;42(5):510-5.
9. Patra S, Singh V, Chandra J, Kumar P, Tripathi M. Diagnostic modalities for Gastro-esophageal reflux in infantile wheezers. *J Trop Pediatr.* 2011;57(2):99-103.

Appendix 5 – Evidence tabellen

4.1. Uitgangsvraag 2 – Niet-farmacologische therapie

4.1.1. – 4.1.3 Voedingsinterventies

Quality assessment						Summary of findings				Importance
						No of patients		Effect	Quality	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Thickened feeds	Standard formula			
I-GERQ-R questionnaire (total score 0-42)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Not serious	Very serious ²	25	25	Median symptom score, range (intervention vs control group): Baseline: 13 (8-19) vs 13 (7-19) Wk 4: 10 (5-16) vs 12 (7-14) Wk 8: 5 (0-15) vs 8 (2-14) Median I-GERQ-R scores significantly lower in intervention (p<0.038) and control (p<0.03) group at week 8 compared to baseline. No comparison between groups at week 8. Median I-GERQ-R scores more significantly reduced in intervention group vs control group (p<0.001). ³ (1)	Very low	Critical
Crying/distress (various definitions)										
2	RCT; parallel	Serious ¹	Serious ⁴	Serious ⁵	Serious ⁶	225	199	1. Infants in intervention group are significantly more likely to be in good mood at day 14 (p=0.007) and day 34 vs day 0 (p=0.044) (parent-reported) compared to control group. No significant difference in sudden fits of crying (p=0.055) nor crying episodes >30min (p=0.092) at day 14 vs day 0 between both groups. ⁷ (2) 2. Crying (number of children, intervention vs control group) Baseline: 4/41 vs 5/40 Wk 4: 1/41 vs 3/40 Wk 8: 1/41 vs 2/40	Very low	Critical

								At wk 8: RR = 0.49 (95% CI 0.05-5.17) Irritability (number of children, intervention vs control group) Baseline: 12/41 vs 12/40 Wk 4: 4/41 vs 10/40 Wk 8: 1/41 vs 8/40 At wk 8: RR = 0.12 (0.02-0.93) ⁸ (3) 3. No difference in sleeping disturbance. No data. ⁹ (4) 4. Significant decrease in feedings followed by trouble sleeping (p=0.030). No differences in fussiness. No data. ¹⁰ (5)		
Visible regurgitation/vomiting: episodes of regurgitation per day										
3	RCT; parallel	Serious ^{1, 11}	Serious ¹²	Not serious ¹³	Serious ⁶	145	145	Pooled estimated effect end of study periods (4 weeks): MD: -1.18 (95% CI -1.69 - -0.66) FEM: I ² = 85%, p = 0.002 (2, 6, 7)	Very low	Critical
1	RCT; cross-over ¹⁴	Serious ¹	N/A	Not serious	Serious ⁶	27	27	Intervention vs control mean ± SD during treatment with both formulas (1wk) HL-350 vs standard (n=13): 12.9 ± 3.5 vs 22.6 ± 3.9 HL-450 vs standard (n=14): 12.8 ± 3.0 vs 29.8 ± 3.6 [#] (8)	Low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: episodes of vomiting per day										
2	RCT; parallel	Serious ^{1, 11}	Not serious	Not serious	Serious ⁶	79	77	Pooled estimated effect end of study periods (4 weeks): MD: -0.93 (-1.31 - -0.55) FEM: I ² = 55%, p = 0.13 (6, 7)	Low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: episodes of regurgitation per day (change at 1 and 5 weeks)										
1	RCT; parallel	Serious ^{1, 15}	N/A	Not serious	Serious ⁶	55	49	Regurgitation frequency per day, intervention vs control group: Baseline: 13 ± 1 vs 11 ± 1 Change from baseline at 1 week: -6 ± 1 vs -6 ± 1 Change from baseline at 5 weeks: -7 ± 1 vs -5 ± 1 ¹⁵ (5)	Low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: frequency of regurgitation per day (median, IQR)										
2	RCT; cross-over ¹⁴	Serious ¹	Not serious	Not serious	Serious ⁶	47	47	Intervention vs control, median (IQR) during treatment (1wk): HL-450 vs standard (n=16): 1.6 (IQR 0.8 - 2.0) vs 3.5 (IQR 2.3 - 4.9) [#] (9) HL-350 vs standard (n=31): 1.3 (IQR 0.6 - 2.3) vs 2.9 (IQR 2.0 - 3.2) [#] (9) 2.3 (IQR 1.6 - 3.6) vs 5.2 (IQR 3.7 - 7.8) [#] (10)	Low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: percentage of feeds with regurgitation										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Not serious ¹³	Serious ⁶	66	67	Intervention vs control, % of feeds associated with regurgitation: Baseline = 50.9 ± 28.9 vs 48.6 ± 28.5 Day 7 = 31.0 ± 22.4 vs 48.3 ± 38.7	Low	Critical

								Day 28 = 28.8 ± 31.1 vs 36.0 ± 34.1, p = 0.015 ^{1,16} MD day 7: -17.30 (95% CI -26.78 - -7.82) MD day 28: -7.20 (95% CI -18.30 - 3.90) (2)		
Visible regurgitation/vomiting: percentage of feeds with regurgitation (change at 1 week)										
1	RCT; parallel	Serious 1	N/A	Not serious	Serious 6	55	49	% of feeds with regurgitation, intervention vs control group: Baseline: 87 ± 2 vs 85 ± 2 Change from baseline at 1 week: -34 ± 5 vs -22 ± 5 Change from baseline at 5 weeks: -38 ± 5 vs -24 ± 5 ¹⁵ (5)		Critical
Visible regurgitation/vomiting: number of infants with regurgitation (1 week and 4 weeks)										
1	RCT; parallel	Serious 1	N/A	Not serious 13	Serious 6	66	67	RR at 1 week: 0.99 (95%CI 0.96 – 1.02) RR at 4 weeks: 0.88 (95%CI 0.78 – 0.99) (2)	Low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: number of infants with regurgitation and/or vomiting (4 week and 8 weeks)										
1	RCT; parallel	Serious 1	N/A	Not serious	Very serious 2	25	25	RR at 4 weeks = not estimable (25/25 vs 17/17) RR at 8 weeks: 0.17 (95% CI 0.03 – 0.94) (1)	Very low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: grade of severity of regurgitations (symptom score, 0-6, 6=most severe) ¹⁷										
1	RCT; parallel	Serious 18	N/A	Serious 18	Serious 6	10	10	Regurgitation severity score, intervention vs control group, mean +/- SD: Before: 4.60 ± 0.84 vs 4.40 ± 0.84 During (1wk): 2.20 ± 1.92 vs 3.30 ± 1.16 MD: -1.10 (95%CI -2.49 – 0.29) (11)	Low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: episodes of emesis over 90 mins time-period										
1	RCT; cross- over	Serious 20	N/A	Serious 21	Serious 6	10	10	Episodes in 90 minutes, mean (SD), intervention vs control group: 1.2 ± 0.7 vs 3.9 ± 0.9 (p=0.015) [*] (12)	Low	Critical
Side effects: diarrhea, aspect of stools (diary-based)										
2	RCT; parallel	Serious 1	Serious 4	Very serious 22	Serious 6	106	101	No data provided. (4, 5)	Very low	Critical
Side effects: diarrhea, occurrence of diarrhea (number of patients, parent-reported/diary-based)										
3	RCT; parallel	Serious 1	Serious 23	Serious 24	Serious 6	16/113	4/116	RR = 3.44 (95%CI 0.04 – 318.38) REM, I ² = 87%, p = 0.005 ^{25, 26} (3, 13, 14)	Very low	Critical
1	RCT; cross- over	Serious 1	N/A	Not serious	Serious 6	3/27	0/27	RR = 7.00 (95%CI 0.38 – 129.34) [#] (8)	Low	Critical
Side effects: diarrhea, number of stools per day (parent-reported/diary-based)										

1	RCT; parallel	Serious 17	N/A	Not serious	Serious 6	51	45	Mean $\pm$ SD, intervention vs control group: Baseline: 3.80 ± 2.34 vs 2.62 ± 0.77 , ($p=0.05$) 4 wk: 3.54 ± 2.03 vs 2.60 ± 0.81 , ($p=0.08$) MD = 0.94 (95% CI 0.33 – 1.55) MD _{change} = -0.24 (95% CI -2.06 – 1.58) (7)	Low	Critical
Side effects: diarrhea, number of stools per day (parent-reported/diary-based; median, IQR)										
1	RCT; cross- over ¹⁴	Serious 1	Not serious	Not serious	Serious 6	47	47	Intervention vs control group, median (IQR) during treatment (1wk): HL-450 vs control group: 1.4 (1.0-1.5) vs 1.4 (1.1-1.6), (p 0.48)* HL-350 vs control group: 1.8 (1.2 to 2.4) vs 1.2 (0.9 to 1.6), ($p<0.01$)*# (10) 1.4 (0.8-1.6) vs 1.6 (1.1-2.3), ($p=0.02$)*, #, 27 (9)	Low	Critical
Side effects: SAE's (number of events)										
3	RCT; parallel	Serious 1	Not serious 28	Not serious 29	Serious 6	6/169	3/164	RR= 1.92 (95% CI 0.50 – 7.40) ³⁰ FEM, I^2 = 56%, p = 0.13 (1, 2, 5)	Low	Critical
Side effects: discontinuation rates due to intolerance ³¹										
5	RCT; parallel	Serious 1	Not serious 32	Not serious 33	Serious 6	49/308	35/300	RR = 1.37 (95% CI 0.93 – 2.03) ³⁴ FEM, I^2 = 63%, p = 0.05 (2, 5, 7, 13, 14)	Low	Critical
1	RCT; cross- over	Serious 1	N/A	Not serious	Serious 6	3/27	0/27	RR = 7.00 (95% CI 0.38 – 129.34) [#] (9)	Low	Critical

* As reported by authors, #It is unclear how these studies are linked. Numbers in each arm differ.

RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; MD = mean difference at end of study period; MD_{change} = MD in change from baseline to end of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; NS = not significant; N/A = not applicable; FEM = fixed effects model; REM = random effects model; SAE = serious adverse event.

1. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High loss to follow up due to discontinuation. High chance of bias due to selective reporting.
2. Limited number of patients and events.
3. No sub-scores on different domains of I-GERQ-R questionnaire provided.
4. Results are not uniformly pointing in the same direction across studies (i.e. neutral, positive or negative result of intervention)
5. *Intervention*: One study recorded symptoms for 3 days at baseline and for 7 days during study period. This may mask a natural decrease in symptoms with time. Interventions not directly comparable due to differences in treatment regimen. One study compared soy formula with soy fiber with standard formula (not soy-based), thereby assessing two interventions. *Comparison*: In one study the control group received 25% thickened formula. *Outcome*: Heterogeneity between definitions of outcome measures between studies. In none of the studies a further specification or cut-off for definition of the outcome measures has been provided.
6. Limited number of patients and events.
7. Parent reported on 5-point frequency scale, reported after 7 days with intervention. No absolute numbers provided.
8. Clinical parameters recorded by parents, no further specification when a parameter was considered positive in an infant. Parameters expressed as means. Authors report a significant decrease in the whole set of clinical regurgitation symptoms in the intervention group, significance of individual items not reported, no p-value provided.
9. Only baseline data provided, no further data provided. Not clear at what time-points analysis was performed.

10. Only baseline data provided, no further data provided. Unclear what presented figures represent.
11. In the study of Moukarzel et al, 14 infants were excluded from the study after being randomized (n=6 normal milk, n=8 thickened milk) because they needed medical therapy for GERD due to symptom development.
12. Heterogeneity between studies, however results pointing into same direction and confidence intervals are overlapping. Therefore we decided not to downgrade for inconsistency.
13. *Intervention:* Study compared soy formula with soy fiber with standard formula (not soy-based), thereby assessing two interventions. We decided not to downgrade for this.
14. Study in a cross-over setting, no interim analysis at cross-over point. Therefore results cannot be pooled with data from the parallel studies.
15. Children assessed at 1 week and some given further treatment. Results as reported in study, no mean data provided at week 1 and week 5.
16. Children assessed at 1 week and some given further treatment. At day 7, n=87 patients in intervention and n=85 patients in control group included for analysis. At day 28, n=66 patients in intervention and n=67 patients in control group included for analysis.
17. Symptom score based on both the frequency and volume of regurgitation.
18. Randomization and allocation concealment process unclear.
19. Not clear at what time point the 'before' treatment scores were assessed. Prospective diary of 3 (2-4) days, not clear at what days of the intervention this diary was taken.
20. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded.
21. *Patients:* No information on patient characteristics provided. *Intervention:* Only a single feed for each arm.
22. *Outcome:* Visible emesis during pH-metry. Scintigraphy performed as well, methods of monitoring invasive. *Patients:* In one study infants with excessive crying, when not present at baseline, were excluded. *Intervention:* One study compared soy formula with soy fiber with standard formula (not soy-based), thereby assessing two interventions. *Comparison:* In one study the control group received 25% thickened formula. In one study the control group received positioning therapy.
23. Results are not uniformly pointing in the same direction across studies, and $I^2 = 56\%$. However, 95CI% intervals are overlapping. We therefore decided to downgrade the level of evidence with one step.
24. *Comparison:* The control group received positioning therapy. We hypothesized that this would not influence the outcome of diarrhoea and therefore decided not to downgrade the level of evidence.
25. In one study not clear in what study arm diarrhoea occurred (Chao, 2007^a), so calculations based on n=3 studies.
26. Random effects model used to better take into account the sources of error in the estimation of the distribution of effects.
27. No baseline data provided.
28. Results are not uniformly pointing in the same direction across studies, however 95% confidence intervals are overlapping and $I^2 = 56\%$. Therefore we decided not to downgrade for inconsistency.
29. *Intervention:* One study compared soy formula with soy fiber with standard formula (not soy-based), thereby assessing two interventions. We hypothesized that this would not influence the occurrence of SAEs and therefore chose not to downgrade the level of evidence.
30. In one study (Ummarino, 2015) there were no SAEs in the intervention nor in the control group. This study was therefore not used in the relative risk calculation.
31. We chose to define discontinuation due to intolerability as: development of diarrhea, serious enteritis or (upper) airway infection.
32. Results are not uniformly pointing in the same direction across studies, however study deviating the most from others is the study with lowest weight, furthermore 95% confidence intervals are overlapping and $I^2 = 59\%$. Therefore we decided not to downgrade for inconsistency.
33. *Intervention:* One study compared soy formula with soy fiber with standard formula (not soy-based), thereby assessing two interventions. *Comparison:* The control group received positioning therapy. We hypothesized that these factors would not influence the discontinuation rates and therefore decided not to downgrade the level of evidence.
34. One study (Chao, 2007^a) did not specify discontinuation rates to treatment or intervention group. This study was therefore not included in the analysis.

4.1.4. Houdingsadviezen

RCT = randomized controlled trial; LLP = left lateral position; HE = head elevation; SD = standard deviation; MD = mean difference end of study period; MD_{change} = MD in change from baseline to end

Quality assessment						Summary of findings ¹				Importance
						No of patients		Effect	Quality	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Positioning therapy (LLP)	Control group (HE)			
Crying (total crying time, min)										
1	RCT; parallel	Serious ²	N/A	Very serious ³	Very serious ⁴	12	14	Mean ± SD ⁵ , intervention vs control group: Baseline: 92 ± 34.6 vs 71 ± 41.2 2 wk: 92 ± 34.6 vs 81 ± 37.4 MD = 11.00 (95% CI -16.7 – 38.70) MD _{change} = -10.00 (95% CI -32.34 – 12.34)	Very low	Critical
Crying (number of cries)										
1	RCT; parallel	Serious ²	N/A	Very serious ³	Very serious ⁴	12	14	Mean ± SD ⁵ , intervention vs control group: Baseline: 48 ± 31.2 vs 30 ± 26.2 2 wk: 48 ± 27.7 vs 49 ± 26.2 MD = -1.00 (95% CI -21.83 – 19.83) MD _{change} = -12.00 (95% CI -33.90 – 9.90)	Very low	Critical
Side effects (SAEs, number of events)										
1	RCT; parallel	Serious ²	N/A	Very serious ³	Very serious ⁴	0/12	2/14	RR = 0.23 (95% CI 0.01 – 4.38) ⁶	Very low	Critical

of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable.

- Study in infants treated with esomeprazole.
- Allocation concealment process unclear. No blinding for outcome, blinding for intervention not clear. High loss to follow up due to discontinuation. High chance of bias due to selective reporting.
- Population:* all infants were treated with a proton pump inhibitor during study time
Comparison: all infants in the control group were positioned with the head of cot in 20 degrees elevation
Outcome: duration of study limited to two weeks.
- Limited number of patients and events.
- Standard deviations, mean differences and mean differences in change calculated manually from standard error of mean and number of study subjects.
- None of the adverse events were considered to be treatment-related by the treating physicians, i.e. one patient admitted to the hospital with reduced oral intake and weight loss and one patient with rotavirus infection.

Quality assessment						Summary of findings ¹				Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	No of patients		Effect	Quality	
						Positioning therapy (LLP)	Control group (HE)			
Crying (total crying time, min)										
1	RCT; parallel	Serious ²	N/A	Very serious ³	Very serious ⁴	13	12	Mean ± SD ⁴ : intervention vs control group: Baseline: 106 ± 68.5 vs 74 ±69.3 2 wk: 88 ± 36.1 vs 66 ± 45.0 MD = 22.00 (95% CI -10.15 – 54.15) MD _{change} = -9.00 (95% CI -52.51 – 34.51)	Very low	Critical
Crying (number of cries)										
1	RCT; parallel	Serious ²	N/A	Very serious ³	Very serious ⁴	13	12	Mean ± SD ⁵ : intervention vs control group: Baseline: 60 ± 43.3 vs 38 ± 34.6 2 wk: 54 ± 32.5 vs 35 ± 24.2 MD = 19.00 (95% CI -3.35 – 41.35) MD _{change} = -2.00 (95% CI -34.14 – 30.14)	Very low	Critical
Side effects (SAEs)										
1	RCT; parallel	Serious ²	N/A	Very serious ³	Very serious ⁴	0/13	0/12	RR = not estimable. ⁶	Very low	Critical

RCT = randomized controlled trial; LLP = left lateral position; HE = head elevation; SD = standard deviation; MD = mean difference end of study period; MD_{change} = MD in change from baseline to end of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable.

- Results in infants treated with Mylanta, antacid containing the following active agents per 5ml: 200mg aluminium hydroxide, 200mg magnesium hydroxide and 20 mg simethicone.
- Allocation concealment process unclear. No blinding for outcome, blinding for intervention not clear. High loss to follow up due to discontinuation. High chance of bias due to selective reporting.
- Population:* all infants were treated with an antacid during study time
Comparison: all infants in the control group were positioned with the head of cot in 20 degrees elevation
Outcome: duration of study limited to two weeks.
- Limited number of patients and events.
- Standard deviations calculated manually from standard error of mean and number of study subjects.
- Relative risk not estimable due to n=0 events in both of the treatment arms.

4.1.4. Leefstijladviezen

Quality assessment						Summary of findings				Importance
						No of patients		Effect	Quality	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Massage therapy	Non-massage therapy			
I-GERQ-R questionnaire (total score 0-42)										
1	RCT; parallel	Not serious	N/A	Serious ²	Very serious ¹	18	18	Mean scores ± SD; intervention vs control Baseline: 22.0 ± 4 vs 23.5 ± 4 Wk 4: 15.0 ± 4 vs 15.1 ± 5 Wk 6: 14.4 ± 4 vs 13.7 ± 6 MD = 0.70 (95%CI -2.63 – 4.03) ³	Very low	Critical
Crying time (categorized, number of infants crying <10min, 10min-1h, 1h-3h and >3h)										
1	RCT; parallel	Not serious	N/A	Serious ²	Very serious ¹	18	18	Crying > 3 h: RR = 1.00 (95%CI 0.07 – 14.79) ⁴	Very low	Critical
Distress (cortisol levels, µg/dl)										
1	RCT; parallel	Not serious	N/A	Serious ²	Very serious ¹	18	18	Geometric mean 60% lower in intervention compared to control group after 6 weeks of treatment, adjusting for baseline (p=0.003). ⁵ Hodges-Lehmann point estimate of between group difference (AUC): 18µgr.hr/dl (95% CI -44 to 9µgr.hr/dl, p=0.11). ⁶	Very low	Critical

RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; MD = mean difference end of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable; AUC = area under the curve.

- Limited number of patients and events.
- Population:* 91% of infants included in the study used some kind of proton pump inhibitor during study time.
Comparison: Control group received sham therapy (non-massage treatment), similar to rocking and touching and holding mothers typically perform.
Outcome: Surrogate outcome measure for distress used: cortisol levels in saliva at baseline, 4 weeks and 6 weeks.
- Mean difference in change not calculable from provided data.
- Data on crying time categorized into <10min, 10min-1h, 1h-3h and >3h. For clinical relevance, we provided calculations on RR for the category >3h of daily crying.
- No absolute numbers provided at baseline.
- Hodges-Lehman estimator to assess between-group difference in post-intervention AUC change of daily cortisol. This finding suggests that that the massage group had a greater decrease in cortisol than the non-massage group after 6 weeks of therapy.

4.2. Uitgangsvraag 4 – Farmacologische therapie

A – Antacida en alginaten

Quality assessment						Summary of findings				Importance
						No of patients		Effect	Quality	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Antacid	Placebo / Feed intervention			
ALGINATES VS PLACEBO or NO TREATMENT*										
I-GERQ-R questionnaire (total score 0-42, 42 = most severe, ≥16 suggestive for GERD)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Not serious ²	Very serious ³	24	17	Median symptom score, range (intervention vs control group): Baseline: 15 (8-24) vs 13 (7-19) Wk 4: 7 (1-20) vs 12 (7-14) Wk 8: 1 (0-19) vs 8 (2-14) Median I-GERQ-R scores significantly lower in intervention (p<0.002) and control (p<0.03) group at week 8 compared to baseline. No comparison between groups at week 8. Median I-GERQ-R scores more significantly reduced in intervention group vs control group (p<0.0001) at week 8. ⁴ (1)	Very low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: number of infants with regurgitation and/or vomiting (4 week and 8 weeks)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Not serious	Very serious ²	25	25	RR at 4 weeks: 0.14 (95%CI 0.01 – 2.71) RR at 8 weeks: 0.04 (95% CI 0.01 – 0.25) (1)*	Very low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: number of vomiting/regurgitation episodes in previous 24 hours										

1	RCT; parallel	Serious ₁	N/A	Not serious ²	Very serious ₃	42	46	Median number of episodes, range (intervention vs control group): Baseline: 8.5 (2-50) vs 7.0 (2-36) Wk 2: 3.0 (0-22) vs 5.0 (0-37), p = 0.009 (15)	Low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: mean frequency of vomiting/regurgitation episodes after 14 days										
1	RCT; parallel	Serious ₁	N/A	Not serious ²	Very serious ₃	42	46	Mean number of episodes, SD not reported (intervention vs control group) Baseline: 10.2 vs 10.2 Wk 2: 4.5 vs 6.2, p = 0.056 (15)	Low	Critical
Side-effects: AEs (number of infants experiencing ≥1 AE)										
2	RCT; parallel	Serious ₁	None	Not serious ²	Serious ₃	24/66	27/63	RR : 1.30 (95%CI 0.87 – 1.93) (1, 15) ^{a,b*} FEM, I ² = 0%, p=0.74.	Low	Critical
Side-effects: SAEs (number of infants experiencing ≥1 SAE)										
2	RCT; parallel	Serious ₁	N/A	Not serious ²	Serious ₃	2/66	2/63	RR : 1.10 (95%CI 0.16 – 7.43) ⁵ (1, 15)*	Low	Critical
Side-effects: withdrawal of study due to AEs										
1	RCT; parallel	Serious ₁	N/A	Not serious ²	Very serious ₃	4/42	7/46	RR : 0.63 (95%CI 0.20 – 1.99) (15)	Low	Critical

RCT = randomized controlled trial; H2RA = H2 receptor antagonist; SD = standard deviation; MD = mean difference end of study period; RR = relative risk; FEM = fixed effects model; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable, NR = not reported in study, NS = not significant, AE = adverse event, SAE = severe AE.

*There was no placebo administered to the control group in the study of Ummarino, 2015. Both groups received conservative therapy.

a. Reported events were: functional diarrhea, teething syndrome, emesis, constipation, colic, nasopharyngitis, pyrexia.

b. One patient treated with Mg alginate plus simethicone presented with constipation.

1. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High loss to follow up due to discontinuation. High chance of bias due to selective reporting.

2. *Patients*: Study in infants only

3. Limited number of patients and events.

4. No sub-scores on different domains of I-GERQ-R questionnaire provided.

5. In one study no events in both treatment arms, therefore RR not estimable (Ummarino, 2015).

Quality assessment						Summary of findings				Importance
						No of patients		Effect	Quality	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Antacid	Placebo / Feed intervention			
ALGINATES VS FEED INTERVENTION										
I-GERQ-R questionnaire (total score 0-42, 42 = most severe, ≥16 suggestive for GERD)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Not serious ²	Very serious ³	24	23	Median symptom score (antacid vs feed intervention): Baseline: 15 (8-24) vs 13 (8-19) Wk 4: 7 (1-20) vs 10 (5-16) Wk 8: 1 (0-19) vs 5 (0-15) Median I-GERQ-R scores significantly lower in antacid intervention (p<0.002) and feed intervention (p<0.038) group at week 8 compared to baseline. No comparison between groups at week 8. Median I-GERQ-R scores more significantly reduced in intervention group vs control group (p<0.002) at week 8. ⁴ (1)	Very low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: number of infants with regurgitation and/or vomiting (4 week and 8 weeks)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Not serious	Very serious ²	25	25	RR at 4 weeks: 0.09 (95%CI 0.00 – 1.84) RR at 8 weeks: 0.26 (95% CI 0.26 – 0.88) (1)	Very low	Critical
Side-effects: AEs (number of infants experiencing ≥1 AE)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Not serious ²	Very serious ³	1/24	0/23	RR : 2.88 (95%CI 0.12 – 67.29) (1)	Very low	Critical

Side-effects: SAEs (number of infants experiencing ≥1 SAE)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Not serious ²	Very serious ³	0/24	0/23	RR not estimable. ⁵ (1)	Very low	Critical

RCT = randomized controlled trial; H2RA = H2 receptor antagonist; SD = standard deviation; MD = mean difference end of study period; RR = relative risk; FEM = fixed effects model; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable, NR = not reported in study, NS = not significant, AE = adverse event, SAE = severe AE.

a. Reported events were: functional diarrhea, teething syndrome, emesis, constipation, colic, nasopharyngitis, pyrexia.

b. One patient treated with Mg alginate plussimethicone presented with constipation

1. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High loss to follow up due to discontinuation. High chance of bias due to selective reporting.

2. *Patients*: Study in infants only

3. Limited number of patients and events.

4. No sub-scores on different domains of I-GERQ-R questionnaire provided.

5. In one study no events in both treatment arms, therefore RR not estimable (Ummarino, 2015).

B - Zuurremmers

Quality assessment						Summary of findings				Importance				
						No of patients		Effect	Quality					
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	PPI	Placebo							
PPI vs PLACEBO														
I-GERQ-R questionnaire (total score 0-42, 42 = most severe, ≥16 suggestive for GERD)														
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Serious ²	Serious ₃	Rabeprazole; 178 ⁴	90	NR; NS ^{5 (16)}	Very low	Critical				
Crying/distress (crying time, minutes of crying per day)														
2	RCT; parallel and cross-over ⁶	Serious ^{7, 8}	No	Serious ^{9, 10}	Serious ₃	Lansporazole; 81, Omeprazole; 15	96	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 47.0 ± 37.30 vs 55.4 ± 46.11 4 weeks: 22.1 ± 29.96 vs 27.6 ± 36.57 MD _{change} : 2.80 (95% CI -8.58 - 14.18) (17) Baseline: 246 ± 105 vs 287 ± 132 2 weeks: 203 ± 113 vs 204 ± 87 MD: -1.00 (95%CI -73.17 – 71.17) (18) ¹¹ Pooled estimated effect end of study periods: ¹² MD: -5.50 (95%CI -15.80 - 4.80)	Very low	Critical				
Crying/distress (% of feeds)														

1	RCT; parallel	Serious ⁷	N/A	No ⁹	Serious ₃	Lansoprazole; 81	81	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 51.0 ± 20.39 vs 52.4 ± 20.46 4 wk: 31.0 ± 25.41 vs 32.4 ± 28.13 Mean difference at 4 weeks: MD: -1.40 (95% CI -9.66 - 6.86) MD _{change} : 0.00 (95%CI -7.23 - 7.23) (17)	Low	Critical
Crying/distress (number of cries per day) ¹³										
1	RCT-parallel	Serious ¹⁴	N/A	No ¹⁵	Serious ₃	Esomeprazol; 25	26	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 88.87 ± 24.71 vs 89.46 ± 22.71 2 wk: 88.83 ± 19.84 vs 88.85 ± 20.18 Mean difference at 2 weeks: MD: -0.02 (95%CI -11.00 - 10.96) MD _{change} : 0.56 (95%CI -10.53 - 11.65) (19)	q	Critical
Crying/distress (Visual Analogue Scale by parents of infants irritability, total score 0-10, 10 = most severe)										
1	RCT; cross-over ⁸	Serious ⁸	N/A	Serious ¹⁰	Very serious ₃	Omeprazole; 15	15	Mean ± SD, intervention vs control group Baseline: 7.1 ± 1.4 vs 6.6 ± 1.7 2 weeks: 5.9 ± 2.6 vs 6.0 ± 2.1 Mean difference at 2 weeks: MD: -0.10 (95%CI -1.79 – 1.59) (18)	Very low	Critical
Crying/distress (crying <1h after a feed, number of cries)										
1	RCT; parallel	Serious ¹⁶	N/A	Serious ¹⁷	Serious ₃	Pantoprazole; 54	52	Mean ± SD, change from base line vs wk 4, intervention vs control group: -0.39 ± 0.58 (p<0.001 vs baseline) vs -0.55 ± 0.55 (p<0.001 vs baseline. Mean ± SD, change from base line vs wk 8 intervention vs control group: -0.49 ± 0.57 (p<0.001 vs baseline) vs -0.64 ± 0.72 (p<0.001 vs baseline) Change in mean difference at 4 weeks: MD _{change} : 0.16 (95%CI -0.06 – 0.38) Change in mean difference at 8 weeks:	Very low	Critical

								MD _{change} : 0.15 (95%CI -0.10 – 0.40) (20) ¹⁸		
Crying/distress (crying time after a feed, minutes of crying)										
1	RCT; parallel	Serious ⁷	N/A	No ⁹	Serious ₃	Lansoprazole; 81	81	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 7.9 ± 6.05 vs 9.0 ± 7.25 4 wk: 4.3 ± 5.52 vs 4.9 ± 6.20 Mean difference at 4 weeks: MD: -0.60 (95%CI -2.41 - 1.21) MD _{change} : 0.50 (95%CI -1.36 - 2.36) (17)	Low	Critical
Crying/distress (symptom severity score, 0-3, 3 = most severe)										
1	RCT; parallel	Serious ¹⁹	N/A	Serious ²⁰	Serious ₃	Esomeprazole; 37	40	Mean ± SD, change from baseline in symptom score, intervention vs control group: 0.06 ± 0.58 vs 0.19 ± 0.59. (21) ¹⁸ Change in mean difference at 4 weeks: MD _{change} : = -0.13 (95%CI -0.39 – 0.13)	Very low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: % of feeds with regurgitation per week										
1	RCT; parallel	Serious ⁷	N/A	No ⁹	Serious ₃	Lansoprazole; 81	81	Mean (ie, averaged across infants) change from pretreatment baseline, intervention vs control group: -14% vs -10% (NS) ²¹ (17)	Very low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: Frequency of regurgitation										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Serious ²	Serious ₃	Rabeprazole; 178 ⁴	90	NR; NS ²⁴ (16)	Very low	Critical

Visible regurgitation/vomiting: Number of vomiting ¹⁵										
1	RCT-parallel	Serious ¹⁴	N/A	No ¹⁵	Serious ₃	Esomeprazole; 25	26	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 5.79 ± 7.14 vs 4.17 ± 4.31 2 wk: 5.21 ± 6.75 vs 4.87 ± 5.93 Mean difference at 2 weeks: MD: 0.34 (95%CI -3.15 - 3.83) MD _{change} : -1.28 (95%CI -4.42 - 1.86) (19)	Low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: Number of vomiting										
1	RCT; parallel	Serious ¹⁶	N/A	Serious ¹⁷	Serious ₃	Pantoprazole; 54	52	Mean ± SD, change from base line vs wk 4, intervention vs control group: -0.45 ± 0.68 (p<0.001 vs baseline) vs -0.41 ± 0.52 (p<0.001 vs baseline. Mean ± SD, change from base line vs wk 8 intervention vs control group: -0.62 ± 0.72 (p<0.001 vs baseline) vs -0.48 ± 0.87 (p<0.001 vs baseline) Change in mean difference at 4 weeks: MD _{change} : -0.04 (95% CI -0.27 - 0.19) Change in mean difference at 8 weeks: MD _{change} : -0.14 (95% CI -0.44 - 0.16) (20) ¹⁸	Very low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: severity of vomiting/regurgitation (total score 0-3, 3 = most severe)										
1	RCT; parallel	Serious ¹⁹	N/A	Serious ²⁰	Serious ₃	Esomeprazole; 37	40	Mean ± SD, change from baseline in symptom score, intervention vs control group: 0.04 ± 0.56 vs 0.09 ± 0.61. (21) ¹⁸ Change in mean difference at 4 weeks: MD _{change} : = -0.13 (95%CI -0.39 – 0.13)	Very low	Critical
Side-effects: AEs (number of infants experiencing ≥1 AE)										
2	RCT; parallel	Serious ¹⁴ , ¹⁹	No	Serious ¹⁵ , ²⁰	Serious ₃	Esomeprazole; 29/64	36/77	RR : 0.84 (95% CI 0.61 – 1.18) FEM, I ² = 0%, p = 0.58 (19) ^a (21) ^b	Very low	Critical
Side-effects: SAEs (number of infants experiencing ≥1 SAE)										

4	RCT; parallel	Serious ¹ , 14,16, 19	No ² 3	Serious ² , 5,17,20	Serious 3	7/205 ²⁴	13/299	RR : 0.79 (95% CI 0.32 – 1.91) FEM, I ² = 41%, p = 0.16 (19) ^c (21) ^d (20) ^e (16) ^f	Very low	Critical
Side-effects: TAEs (number of infants experiencing ≥1 TAE)										
4	RCT; parallel	Serious ¹ , 7,14,19	No	Serious ² , 9,15,20	Serious 3	94/234 ^{25,26}	121/326	RR : 1.16 (95% CI 0.95 – 1.41) FEM, I ² = 16%, p = 0.31 (19) ^g (21) ^h (16) ⁱ (17) ^j	Very low	Critical
Side-effects: TSAEs (number of infants experiencing ≥1 TSAE)										
2	RCT; parallel	Serious ⁷	Serious ²⁷	Serious ⁹	Serious 3	10/81	2/81	RR = 0.50 (95%CI 0.11 – 2.31) (17) ^{j,28}	Very low	Critical
Side-effects (not predefined)										
1	RCT; cross- over ⁸	Serious ¹ , 8	N/A	Serious ¹⁰	Very serious 3	15	30	No adverse events of treatment were reported.(18) ²⁹	Very low	Critical

RCT = randomized controlled trial; PPI = proton pump inhibitor; H2RA = H2 receptor antagonist; SD = standard deviation; MD = mean difference between groups at end of study period; MD_{change} = MD in change from baseline to end of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable, NR = not reported in study, NS = not significant, AE = adverse event, SAE = serious adverse event, TAE = treatment emergent AE, TSAE = treatment emergent SAE.

- The most commonly reported AEs by organ system class were gastrointestinal disorders, infections/infestations, and investigations.
 - Reported events were: upper respiratory tract infection, pyrexia, rhinitis, diarrhea, cough and nasopharyngitis
 - In placebo group only, reported events were: neonatal bradycardia, cyanosis, inappropriate device signal detection, and infantile apneic attack
 - Reported events in intervention group were: respiratory syncytial virus bronchiolitis, bronchospasm, poor peripheral circulation, gastroenteritis, apnea, and chlamydial infection. In placebo-group: urinary tract infection in 1 patient.
 - Reported events were: gastroenteritis and failure to thrive.
 - In the rabeprazole groups, 5 infection-related SAEs were reported. No infection-related SAEs were observed in the placebo group
 - Neonatal anemia.
 - Reported events were: abdominal pain, regurgitation, tachypnea, and alanine aminotransferase increase
 - Reported events were: *Infection – URI, ear, LRTI, viral, constipation, eczema, fever, respiratory tract congestion, rhinorrhea, candidiasis, diarrhea, vomiting.*
 - Reported events were: *Lower respiratory infection, diarrhea, ileua, dehydration, otitis media, upper respiratory infection, epididymal infection, arachnoid cyst, febrile convulsion, klebsiella infection.*
- Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting. No washout period between open label and blinded part of study.
 - Patients:* Study conducted in infants only. Only included patients in whom PPIs were effective in a pre-randomization phase. Patients included if I-GERQ-R score >16 within ≤ 6 days of first dose of study drug.
Intervention: Two different treating regimens of rabeprazole (5mg or 10mg once daily).
Comparison: Continued use of conservative management including thickened feeds allowed. Other PPI/H2RAs discontinued, motility influencing drugs prohibited
 - Limited number of patients and events.
 - Rabeprazole 5 mg, n=90; Rabeprazole 10 mg, n =88.
 - Data on I-GERQ-R scores only provided as total scores in a figure, no further data provided, no further analysis possible.
 - Cross-over design of one study, data of period 1 (two weeks of treatment, intervention vs placebo in n=15 patients) were used.

7. Not clear if personnel and participants were blinded for the outcome. In intervention group N=32 and N=34 in control group discontinued after 1 week, no subanalysis performed to assess between group differences. Open label initial visit served as the double blind termination visit (Orenstein, 2009).
8. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting. No wash-out period between treatments. 64 patients were assessed for inclusion, not clear why 30 patients were not eligible for the study. Patient characteristics not reported per treatment group (Moore et al, 2003).
9. *Patients:* Study conducted in infants only, in whom non-pharmacological treatment had failed. Infants with persistence of symptoms after 1 week of double-blind treatment were eligible for open-label lansoprazole.
Intervention: Two different treating regimens according to weight, with a large spread in dose (0.2-0.3mg/kg/day for infants ≤10wks and 1.0-1.5mg/kg/day for infants > 10wks. No between group analysis made).
Comparison: Non-pharmacological treatment was continued in both arms.
 Based on above-mentioned, no down-grading was performed.
10. *Patients:* All infants received empirical pharmacologic treatment for GER/irritability, 87% cisapride, 73% H2RA, 67% antacid, 20% thickening agents
11. MD_{change} not calculable from data provided.
12. End of treatment, evaluation at 2 and 4 weeks respectively.
13. Outcomes assessed during 8h video monitoring period. No 24h monitoring.
14. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting. Groups were unbalanced at baseline (Davidson et al, 2013).
15. *Patients:* Study conducted in infants only. Number of patients who did not meet inclusion criteria not reported. Patients were included if symptoms were reproducible during an 8-hour monitoring period. No down-grading was performed.
16. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High risk of bias due to selective reporting. No washout period be open label and blinded part of study.
17. *Patients:* Study conducted in infants only. Only included patients in whom PPIs were effective in the open-label phase. *Intervention:* Specified study calcium-containing rescue antacid (MYLANTA Supreme or local country equivalent) was allowed.
18. No base-line or end-of-treatment data provided. MD not calculable.
19. Two methods of randomization are outlined, plus stratification, it is unclear which was used. Not clear if personnel and participants were blinded. Only included patients in whom PPIs were effective in the open-label phase. Placebo not described. No washout period between open label and blinded part of study.
20. *Patients:* Study conducted in infants only, in whom non-pharmacological treatment had failed. *Intervention:* Maalox or non-bismuth containing liquid antacid was allowed as rescue medication.
21. Wilcoxon test for changes from baseline in percent of feedings with individual symptoms. Baseline data provided, but mean change from pretreatment baseline averaged across infants. Therefore no further analysis possible.
22. No data provided.
23. Results are not uniformly pointing in the same direction across studies , however 95% confidence intervals are overlapping and $I^2 = 41\%$. Therefore we decided not to downgrade for inconsistency.
24. N=64 patients esomeprazole, n=52 patients pantoprazole, n=178 patients rabeprazole. .
25. Two different treatment regimens per group (Rabeprazole 5mg/day and Rabeprazole 10mg/day). Pooled results for total number of children in intervention group used for analysis.
26. N=64 patients esomeprazole, n=81 patients lansoprazole, and n=178 patients rabeprazole.
27. Results are not uniformly pointing in the same direction across studies , $I^2 = 78\%$ and $p=0.03$. We downgraded for inconsistency.
28. In one study no events in both intervention and control group (Winter, 2012). RR therefore not estimable and not used in pooled analysis.
29. *Outcome:* Side-effects not predefined as outcome measure in methods section.

Quality assessment						Summary of findings				Importance			
						No of patients		Effect	Quality				
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	H2RA	Placebo / Antacid						
H2RA vs PLACEBO													
Crying/distress: abdominal colic (clinical score 0-3, 3 = most severe) ^{1,2}													
1	RCT; parallel	Serious ³	N/A	Serious ⁴	Very serious ⁵	Nizatidine; 12	12	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 2.7 ± 0.5 vs 2.7 ± 0.5 4 wks: 1.4 ± 1.1 vs 2.2 ± 1.0 (p<0.01 in intervention group compared to baseline, placebo NS) 8 wks: 0.7 ± 1.2 vs 1.6 ± 1.1 (p<0.01 in intervention group compared to baseline, placebo NS)) Mean difference at 4 and 8 weeks: MD 4 wks : -0.80 (95%CI -1.64 – 0.04) MD 8 wks : -0.90 (95% CI -1.82 – 0.02) (22)	Very low	Critical			
Heartburn (clinical score 0-3, 3 = most severe) ²													
1	RCT; parallel	Serious ³	N/A	Serious ⁴	Very serious ⁵	Nizatidine; 12	12	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 2.3 ± 1.2 vs 2.2 ± 0.8 4 wks: 1.7 ± 1.1 vs 1.8 ± 0.8 (p<0.01 in intervention group compared to baseline, placebo NS) 8 wks: 1.0 ± 1.7 vs 1.6 ± 0.9 (p<0.01 in intervention group compared to baseline, placebo NS)) Mean difference at 4 and 8 weeks: MD 4 wks : -0.10 (95%CI -0.87 – 0.67) MD 8 wks : -0.60 (95%CI -1.69 – 0.49) (22)	Very low	Critical			

Visible regurgitation/vomiting: severity of regurgitation (total score 0-3, 3 = most severe)										
1	RCT; parallel	Serious ³	N/A	Serious ⁴	Very serious ₅	Nizatidine; 12	12	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 2.4 ± 1.0 vs 2.5 ± 0.8 4 wks: 1.3 ± 1.1 vs 2.2 ± 1.3 (NS compared to baseline for placebo and intervention group) 8 wks: 0.3 ± 1.7 vs 1.7 ± 1.4 (p<0.01 in intervention group compared to baseline, placebo NS)) Mean difference at 4 and 8 weeks: MD 4 wks : -0.90 (95%CI -1.86 - 0.06) MD 8 wks : -1.40 (95%CI -2.29 - -0.51) (22)	Very low	Critical
Visible regurgitation/vomiting: severity of vomiting (total score 0-3, 3 = most severe)										
1	RCT; parallel	Serious ³	N/A	Serious ⁴	Very serious ₅	Nizatidine; 12	12	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 2.4 ± 0.7 vs 2.6 ± 0.5 4 wks: 0.8 ± 0.9 vs 2.1 ± 1.1 (p<0.01 in intervention group compared to baseline, placebo NS) 8 wks: 0.4 ± 0.7 vs 1.6 ± 1.9 (p<0.01 in intervention and placebo group compared to baseline) Mean difference at 4 and 8 weeks: MD 4 wks : -1.30 (95%CI -2.10 - -0.50) MD 8 wks : -1.20 (95%CI -2.24 - -0.16) (22)	Very low	Critical
Endoscopy (macroscopically)healed (number of patients)										
1	RCT; parallel	Serious ³	N/A	Serious ⁴	Very serious ₅	Nizatidine; 5/12	2/12	RR : 2.50 (95%CI 0.60 – 10.46) (22)	Very low	Critical
Histology healed (number of patients)										
1	RCT; parallel	Serious ³	N/A	Serious ⁴	Very serious ₅	Nizatidine; 9/12	3/12	RR : 3.00 (95%CI 1.07 – 8.43) (22)	Very low	Critical
Histology improved (number of patients, normal, mild or moderate esophagitis)										

1	RCT; parallel	Serious ³	N/A	Serious ⁴	Very serious 5	Nizatidine; 11/12	5/12	RR : 2.20 (95%CI 1.10 – 4.39) (22)	Very low	Critical
Esophagitis score (total score 0-9, 9 = most severe)										
1	RCT; parallel	Serious ⁶	N/A	Serious ⁷	Very serious 5	Cimetidine; 17	15	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 6.35 +/- 2.78 vs 6.80 +/- 2.88 (p<0.01) 12 wks: 1.6 +/- 2.43 vs 5.43 +/- 3.81 (NS) Mean difference at 12 weeks: MD : -3.83 (95%CI -6.08 – -1.58) (23)	Very low	Critical
Esophagitis score improved (number of patients, based on category: normal, mild-moderate or severe esophagitis)										
1	RCT; parallel	Serious ⁶	N/A	Serious ⁷	Very serious 5	Cimetidine; 16/17	7/15	RR : 2.02 (95%CI 1.16 – 3.51) (23)	Very low	Critical
Side-effects: AEs (number of patients with ≥ 1 event)										
1	RCT; parallel	Serious ⁸	N/A	Serious ⁹	Very serious 5	Ranitidine: 12/19	0/10	RR: 13.75 (95%CI 0.90 – 210.7) (24) ^a	Very low	Critical
Side-effects: TAEs (number of patients with ≥ 1 event)										
1	RCT; parallel	Serious ⁸	N/A	Serious ⁹	Very serious 5	Ranitidine: 4/19	0/10	RR: 4.95 (95%CI 0.29 – 83.68) (24)	Very low	Critical

RCT = randomized controlled trial; H2RA = H2 receptor antagonist; SD = standard deviation; MD = mean difference end of study period; MD_{change} = MD in change from baseline to end of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable, NR = not reported in study, NS = not significant, AE = adverse event, TAE = treatment emergent AE.

a. Reported events were: vomiting, nausea and abdominal pain, dizziness, intermittent headache and lightheadedness, nasal discomfort and dehydration.

1. Defined as 'abdominal pain colic (in infants)' by authors. We interpreted this as the typical colicky symptom, i.e. the presence of prolonged crying.

2. Score based on symptoms per week, symptom score ranging from 0-3. Therefore, data cannot be analyzed as a continuous variable. However, authors reported data as means ± SD, we therefore did calculate the mean differences.

3. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting. Not clear to what group patients improved or came from, i.e. the extent of improvement not specified. High drop-out rate (26%).

4. *Patients:* Both infants and children (range 6 months – 8 years). Groups too small to perform analysis for both infants and children separately. Only included children with peptic esophagitis, > grade III or when grade I or II was seen esophagitis had to be histologically confirmed. *Intervention:* In all patients, positional therapy and dietary manipulation with thickened feeds (dry rice cereal) were recommended. *Comparison:* Placebo not further specified. Based on the abovementioned, we decided to downgrade one level for indirectness.

5. Limited number of patients and events.

6. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting. Treatment group of patients that failed to complete the study not reported.
7. *Patients*: Both infants and children (range 1 month – 14 years), no subanalysis performed or possible from reported results. Included children with established peptic reflux esophagitis, 18-24h intraesophageal pH monitoring, a drop of the distal esophageal pH <4.00 for >20 seconds. *Intervention*: All patients received intensive postural therapy. Based on the abovementioned, we decided to downgrade one level for indirectness.
8. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. Not clear why 5 patients did not complete study. No data on individual symptoms provided. Study duration only 6h (time of pH-monitoring). End-point of assessment of AEs not specified.
9. *Patients*: Study in children only. Children with a history of acid reflux symptoms over the previous 3 months were included, inclusion criteria not further specified.
Intervention: Single dose only. Intervention vs placebo in a 2:1 ratio.
Comparison: Placebo not further specified. Based on the abovementioned, we decided to downgrade one level.

Quality assessment						Summary of findings				Importance
						No of patients		Effect	Quality	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	PPI	H2RA			
PPI VS H2RA										
Crying/distress (symptom severity score, 0-3)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Serious ²	Very serious ₃	Omeprazole; 19	Ranitidine; 16	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 0.84 ± 2.19 vs 0.81 ± 1.77 3 mo: 0.16 ± 0.69 vs 0.25 ± 1 (p=0.6 between groups after therapy) Mean difference at 3 months: MD: -0.09 (95%CI -0.67 – 0.49) (25)	Very low	Critical
Crying/distress (symptom frequency change from baseline)										
1	RCT; parallel	Serious ⁴	N/A	Serious ⁵	Very Serious ₃	Omeprazole; 30	Ranitidine; 30	Frequency change from baseline, intervention vs control group: 1 wk: 7.8-12.8 vs 8.20-14.32 2 wk: 1.8-6.5 vs 2.5-6.8 (26)	Very low	Critical
Visible vomiting/regurgitation (symptom frequency change from baseline)										

1	RCT; parallel	Serious ⁴	N/A	Serious ⁵	Very Serious ₃	Omeprazole; 30	Ranitidine; 30	Frequency change from baseline, intervention vs control group: 1 wk: 21.74-32.21 vs 17.25-24.53 (p=0.01) 2 wk: 5.01 -11.25 vs 7.5-13.6 (26)	Very low	Critical
Chest pain (symptom severity score, 0-3)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Serious ²	Very serious ₃	Omeprazole; 19	Ranitidine; 16	Mean ± SD, intervention vs control group: Baseline: 0.68 ± 20.06 vs 0.56 ± 2.25 3 mo: 0.05 ± 0.23 vs 0.56 ± 2.25 (p=0.01 between groups after therapy) Mean difference at 3 months: MD: -0.51 (95%CI -1.62 – 0.60) (25)	Very low	Critical
Side-effects (not predefined)										
2	RCT; parallel	Serious ¹	No	Serious ² , ₆	Very serious ₃	Omeprazole; 49	Ranitidine; 46	No adverse events of treatment were reported. (25, 26)	Very low	Critical
Endoscopic/histologic healing (grade 0 to 2 on histology score)										
1	RCT; parallel	Serious ⁷	N/A	Serious ⁸	Very serious ₃	Omeprazole, 9/13	Ranitidine; 8/12	RR : 0.92 (95% CI 0.57 – 1.50) (27)	Very low	Critical

RCT = randomized controlled trial; PPI = proton pump inhibitor; H2RA = H2 receptor antagonist; SD = standard deviation; MD = mean difference between groups at end of study period; MD_{change} = MD in change from baseline to end of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable, NR = not reported in study, NS = not significant, AE = adverse event, SAE = serious adverse event, TAE = treatment emergent AE, TSAE = treatment emergent SAE.

- Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting. At baseline, low prevalence of pathologic symptom scores in both treatment arms.
- Patients:** The diagnosis of GERD was based on the impact of symptoms on the general well-being of the children and positive MII/pH monitoring (SI >50% and SAP>95% defined as pathologic). Patients had to have both esophageal and extra-esophageal symptoms. Study in infants and children (range 1-181 months), no sub analysis for age performed.
- Limited number of patients and events.
- Not clear if personnel and participants were blinded. High change of bias due to selective reporting.
- Patients:** Study performed in infants who had failed previous standard treatment of two weeks. Outcome: Baseline scores are not provided
- Outcome:** Side-effects not predefined as outcome measure in methods section.
- Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting. High dropout rate and small sample size. Inclusion criteria not further specified.

8. *Patients:* Study performed in children who had failed previous treatment. *Outcome:* Outcome of definition of endoscopic healing not provided.

Quality assessment						Summary of findings				Importance		
						No of patients		Effect	Quality			
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	PPI	Antacid					
PPI VS ANTACID ¹												
Crying/distress (crying time, minutes of crying)												
1	RCT; parallel	Serious ²	N/A	No	Very serious ₃	Esomeprazole; 26 ⁴	Antacid; 25 ^{4,5}	Mean ± SD, intervention vs control group: ⁶ <i>In infants in left lateral position:</i> 1. Total crying time (mins) Baseline: 92 ±24.2 vs 106 ± 68.5 2 wk: 92 ± 34.6 vs 88 ± 36.1 Mean difference at 2 weeks: MD: 4.00 (95%CI -23.71 – 31.72) MD _{change} : 16.00 (95%CI -21.84 – 53.84) <i>In infants in head of cot elevation position:</i> 1. Total crying time (mins) Baseline: 71 ± 41.2 vs 74 ± 69.4 2 wk: 81 ± 37.4 vs 66 ± 45.0 Mean difference at 2 weeks: MD: 15.00 (95%CI -17.13 – 47.13) MD _{change} : 17.00 (95%CI -15.22 – 49.22) (28)	Very low	Critical		
Crying/distress (number of cries)												

1	RCT; parallel	Serious ²	N/A	No	Very serious ³	Esomeprazole; 26 ⁴	Antacid; 25 ^{4,5}	Mean $\pm$ SD, intervention vs control group:⁶ <i>In infants in left lateral position:</i> Baseline: 48 $\pm$ 31.2 vs 60 $\pm$ 43.3 2 wk: 48 $\pm$ 27.7 vs 54 $\pm$ 32.4 Mean difference at 2 weeks: MD: -6.00 (95%CI -29.58 – 17.58) MD_{change}: 12.00 (95%CI -15.31 – 39.31) <i>In infants in head of cot elevation position:</i> Baseline: 30 $\pm$ 26.2 vs 38 $\pm$ 34.6 2 wk: 49 $\pm$ 26.2 vs 35 $\pm$ 24.2 Mean difference at 2 weeks: MD: 14.00 (95%CI -5.39 – 33.39) MD_{change}: 22.00 (95%CI -5.70 – 49.70) (28)	Very low	Critical
---	---------------	----------------------	-----	----	---------------------------	-------------------------------	----------------------------	---	----------	----------

RCT = randomized controlled trial; PPI = proton pump inhibitor; H2RA = H2 receptor antagonist; SD = standard deviation; MD = mean difference between groups at end of study period; MD_{change} = MD in change from baseline to end of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable, NR = not reported in study, NS = not significant, AE = adverse event, SAE = serious adverse event, TAE = treatment emergent AE, TSAE = treatment emergent SAE. *As reported by study

1. This study consisted of 4 treatments arms, also assessing positioning therapy (left lateral positioning vs head of cot elevation) next to PPI vs antacid.
2. Allocation concealment process unclear. No blinding for outcome, blinding for intervention not clear. High loss to follow up due to discontinuation. High chance of bias due to selective reporting.
3. Limited number of patients and events
4. PPI and left lateral position, n=12; PPI and head of cot elevation, n=14; antacid and left lateral position, n=13; antacid and head of cot elevation, n=12.
5. Anacid Mylanta.
6. Standard deviations calculated manually from standard error of mean and number of study subjects.

Quality assessment						Summary of findings				Importance				
						No of patients		Effect	Quality					
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	PPI	Quince							
PPI vs. Quince syrup														
Visible vomiting/regurgitation (individual symptom score)														
1	RCT; parallel I	Not Serious	N/A	Serious ¹	Very serious ²	Omeprazole; 40	Quince; 40	Mean ± SD, intervention vs control group: Infants and young children: age <60 mo. Baseline: 18.87 ± (49.50) vs. 18.33 ± (34.92) 4 wk: 6.50 ± (24.43) vs. 5.14 ± (12.81) 7 wk: 6.38 ± (24.44) vs. 2.36 ± (6.70) Children and adolescents: age 60-216 mo. Baseline: 1.95 ± (3.90) vs. 1.77 ± (3.20) 4 wk: 0.67 ± (1.71) vs. 3.06 ± (11.48) 7 wk: 2.04 ± (10.00) vs. 0.02 ± (0.09) (29)	Low	Critical				
Heartburn (individual symptom score)														
1	RCT; parallel I	Not Serious	N/A	Serious ¹	Very Serious ²	Omeprazole; 24/40 ³	Quince; 18/40 ³	Mean ± SD, intervention vs control group: Children and adolescents ³ Baseline: 4.30 ± (6.96) vs. 21.94 ± (35.92) 4 wk: 1.81 ± (7.08) vs. 3.15 ± (8.25) 7 wk: 5.87 ± (22.80) vs. 3.49 ± (7.07) (29)	Low	Critical				
Side-effects: AEs (not pre-defined)														

1	RCT; parallel	Not serious	N/A	Serious	Very Serious	Omeprazole; 40	Quince; 40	No adverse events of treatment were reported (29)	Low	Critical
---	------------------	----------------	-----	---------	-----------------	-------------------	---------------	---	-----	----------

RCT = randomized controlled trial; PPI = proton pump inhibitor; H2RA = H2 receptor antagonist; SD = standard deviation; MD = mean difference between groups at end of study period; MD_{change} = MD in change from baseline to end of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable, NR = not reported in study, NS = not significant, AE = adverse event, SAE = serious adverse event, TAE = treatment emergent AE, TSAE = treatment emergent SAE. *As reported by study

1. Two different groups were made (<60 months and 60-216 months) and no subanalysis for each group was performed
2. Limited number of patients and events
3. The outcome measure heartburn was only investigated in the group of children and adolescents (age 60-216 months)

Quality assessment						Summary of findings				Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	No of patients		Effect	Quality	
						H2RA	Placebo / Antacid			
H2RA VS ANTACID										
Esophagitis score (total score 0-12, three category scale, 12 = most severe)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	No ²	Very serious ₃	Cimetidine: 14	Antacid ⁴ : 15	Mean ± SD, H2RA vs antacid: Baseline: 8.14 ± 2.17 vs 8.2 ± 2.39 12 wks: 3.21 ± 3.80 vs 3.4 ± 3.18 (wk 12 vs baseline in both groups p<0.01) Mean difference at 12 weeks: MD: -0.19 (95%CI -2.75 – 2.37) (30)	Very low	Critical
Endoscopy (macroscopically) healed (total score 0-3, 3 = most severe)										
1	RCT; parallel	Serious ⁵	N/A	No ⁶	Very serious ₃	Famotidine: 10/24	Alginate antacid ⁷ : 10/23	RR: 0.96 (95%CI 0.49 – 1.86) (31)	Very low	Critical
Endoscopy (macroscopically) improved (total score 0-3, 3 = most severe)										
1	RCT; parallel	Serious ⁵	N/A	No ⁶	Very serious ₃	Famotidine: 18/24	Alginate antacid: 13/23	RR: 1.33 (95%CI 0.87 – 2.03) (31)	Very low	Critical
Histology healed (no esophagitis, mild or severe esophagitis)										

1	RCT; parallel	Serious ⁵	N/A	No ⁶	Very serious 3	Famotidine: 17/24	Alginate antacid: 12/23	RR: 1.36 (95%CI 0.85 – 2.17) (31)	Very low	Critical
Histology improved (no esophagitis, mild or severe esophagitis)										
	RCT; parallel	Serious ⁵	N/A	No ⁶	Very serious 3	Famotidine: 19/24	Alginate antacid: 18/23	RR: 1.01 (95%CI 0.75 – 1.36) (31)	Very low	Critical

RCT = randomized controlled trial; H2RA = H2 receptor antagonist; SD = standard deviation; MD = mean difference end of study period; MD_{change} = MD in change from baseline to end of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable, NR = not reported in study, NS = not significant, AE = adverse event, TAE = treatment emergent AE.

1. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting. Data on laboratory measurements not provided, therefore incompleteness of data regarding safety management. Authors mention that symptom score was increased with 3 points in presence of hiatal hernia. Not clear if this was also applied for individual score for endoscopy findings or only in total scoring system. Only improvement of score provided, not clear how many patients healed or improved.
2. *Patients:* Both infants and children (range 2 – 42 months). No subanalysis performed or possible from results provided. Infants included with a history suggesting GER, shown by radiology (positive if >2 episodes of reflux at fluoroscopy) and acid reflux test (Tuttle test, pH drop <4 for >20 sec).
Intervention: All children underwent positional therapy and received fractionated feeds. In infants, formula milk was thickened by adding cereals or Nestargel (1%). Based on the abovementioned, we decided not to downgrade for indirectness.
3. Limited number of patients and events.
4. Antacid: liquid magnesium hydroxide and aluminum hydroxide.
5. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. Baseline imbalance between groups.
6. *Patients:* Study in children only. Included only children with peptic esophagitis, > grade III or when grade I or II was seen esophagitis had to be histologically confirmed. No downgrading.
7. Alginate-antacid: 0.5g alginic acid, 0.1g aluminum hydroxide, 0.025g magnesium trisilicate and 0.17g sodium bicarbonate.

Quality assessment						Summary of findings				Importance			
						No of patients		Effect	Quality				
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	PPI	Antacid						
PPI VS FEED INTERVENTION													
I-GERQ-R questionnaire (total score 0-42, 42 = most severe, ≥16 suggestive for GERD)													
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Serious ²	Very serious ₃	Lansoprazole; 30 ⁴	15	Mean ± SD, lansoprazole 15mg/day (A) vs lansoprazole 7.5mg/2xday (B) vs hydrolyzed formula (C) Baseline: 26.6 ± 2.8 vs 26.9 ± 3.7 vs 25.9 ± 3.3 2 weeks: 20.6 ± 4.2 vs 20.0 ± 3.3 vs 25.8 ± 3.2 Mean difference at 2 weeks: MD = 0.60 (95% CI -2.10 – 3.30, A vs B) MD = -5.20 (95% CI -7.98 – -2.53, A vs C) MD = -5.80 (95% CI -5.80 – -3.47, B vs C) (32)	Very low	Critical			
Crying/distress (number of cries)													
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Serious ²	Very serious ₃	30	15	No adverse events of treatment were reported. (32)	Very low	Critical			

RCT = randomized controlled trial; PPI = proton pump inhibitor; H2RA = H2 receptor antagonist; SD = standard deviation; MD = mean difference between groups at end of study period; MD_{change} = MD in change from baseline to end of study period; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable, NR = not reported in study, NS = not significant, AE = adverse event, SAE = serious adverse event, TAE = treatment emergent AE, TSAE = treatment emergent SAE.

- Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting. No washout period between open label and blinded part of study.
- Patients:** Study conducted in infants only. N=68 patients were screened for inclusion to provide the 30 consecutive patients for the study, not clear why 38 patients did not fulfill inclusion criteria and were not randomized. Mothers of all included patients had to have high school or higher education. Patients included if I-GERQ-R score ≥ 16 over 1-week period.
Intervention: Two different treating regimens of lansoprazole (15mg once or 7.5mg twice daily).

Comparison: Control group (C) used a extensively hydrolyzed formula. No formula or feeding schedules were made in groups A and B.

3. Limited number of patients and events.
4. Lansoprazole 15mg once daily, n=15; Lansoprazole 7.5mg twice daily, n=15.

Quality assessment						Summary of findings				Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	No of patients		Effect	Quality	
						H2RA	Sucralfate			
H2RA VS SUCRALFATE										
Endoscopy (macroscopically) healed (definition NFS)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	No ²	Very serious ₃	Cimetidine 14/25	Sucralfate tablets: 14/25 Sucralfate suspension: 15/25	RR: 1.00 (95%CI 0.61 – 1.63) (33) RR: 0.93 (95%CI 0.58 – 1.50) (33)	Very low	Critical
Endoscopy (macroscopically) improved (definition NFS)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	No ²	Very serious ₃	Cimetidine 7/25	Sucralfate tablets: 7/25 Sucralfate suspension: 7/25	RR: 1.00 (95%CI 0.61 – 1.63) (33)	Very low	Critical
Side-effects (AE, NFS)										
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	No ²	Very serious ₃	0/25	Sucralfate tablets: 0/25	No adverse events of treatment were reported.(33) ⁴	Very low	Critical

							Sucralfate suspension: 0/25			
--	--	--	--	--	--	--	--------------------------------	--	--	--

RCT = randomized controlled trial; H2RA = H2 receptor antagonist; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; NFS = not further specified, AE = adverse event

1. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting.
2. *Patients*: all included patients had an endoscopic diagnosis of reflux esophagitis. Patients with gastroduodenal ulcer, kidney disease and those who had taken H2RAs, antacids, sucralfate, ulcer agents or antirheumatic drugs were excluded. Study in children only. *Outcome*: Side-effects not predefined as outcome measure in methods section.
3. Limited number of patients and events.
4. RR therefore not estimable and not used in pooled analysis.

Quality assessment						Summary of findings				Importance
						No of patients		Effect	Quality	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	H2RA	Hypoallergenic diet			
H2RA vs. feeding intervention										
Visible vomiting/regurgitation: % of patients vomiting at end of treatment										
1	RCT	Serious ¹	N/A	Serious ²	Very serious ³	25	25	Frequency (%), intervention vs control group: Baseline: 25 (100) vs 25 (100) 2 wks: 19 (76) vs 19 (76) (P=0.01)(34)	Very low	Critical
Crying/irritability: % of patients with irritability at end of treatment										
1	RCT	Serious	N/A	Serious	Very serious	25	25	Frequency (%), intervention vs control group: Baseline: 23 (93) vs 18(72) 2 wks: 21(84) vs 15(60) P <0.05 between groups(34)	Very low	Critical

RCT = randomized controlled trial; N/A = not applicable, AE = adverse event.

1. Randomization process and allocation concealment unclear. Not clear if personnel or patients were blinded.
2. Patients: Inclusion via I-GERQ-R, this is not a good diagnostic test. Outcome: percentages in frequency table are not well calculated.
3. Limited number of patients and events

C – Prokinetica

Quality assessment						Summary of findings				Importance			
						No of patients		Effect	Quality				
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Baclofen	Placebo						
BACLOFEN vs PLACEBO													
Side-effects: AEs (number of adverse events)													
1	RCT; parallel	Serious ¹	N/A	Serious ²	Very serious ³	15	15	Intervention vs placebo, total number of AEs: 5 vs 4.(35) ^{a, 4,5}	Very low	Critical			

RCT = randomized controlled trial; N/A = not applicable, AE = adverse event.

a. Reported events were: breathlessness, tiredness, nausea, sore nostril/throat.

- Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. Measurement of symptoms up to 48h after each visit (in total n = 2 visits), but total duration of study not clear and not clear from what time-point the 48h were measured.
- Patients:** Study in children only. Children with severe GERD were included, children were referred for further investigation who failed to improve after routine therapeutic measures (ie, parental reassurance, postural advice, feed thickeners, antacids, H2-antagonists, and proton pump inhibitors [PPIs]). Inclusion criteria not further specified. **Intervention:** One test dose of baclofen was given to assess toleration, second session performed > 72h after safety session. Study assesses only 2 doses of Baclofen. **Outcome:** methods and definitions of measurement of adverse events not predefined in methods section.
- Limited number of patients and events.
- Measured during and up to 48 hours after second visit. Symptoms after first visit not split out for intervention or placebo.
- Only total number of AEs reported, no data on number of AEs per patient.

Quality assessment						Summary of findings				Importance			
						No of patients		Effect	Quality				
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Domperidone	Placebo						
DOMPERIDONE VS PLACEBO													
Visible regurgitation/vomiting: % of patients vomiting at end of treatment													
1	RCT; parallel	Very serious ¹	N/A	Not serious ²	Very serious ₃	15	15	Data only provided in figure, no raw data provided. Authors report significant improvement of %patients vomiting in the domperidone vs placebo group (p<0.001). (36)*	Very low	Critical			
Side-effects: number of patients with AEs													
2	RCT; parallel	Very serious ^{1,4}	No	Not serious ⁵	Very serious ₃	0/35	0/35	RR = not estimable.(36) ⁶ (34)	Very low	Critical			

RCT = randomized controlled trial; RR = relative risk.

*As reported by study

- Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting. Groups not comparable at baseline.
- Patients*: Study conducted in infants and children, no subanalysis performed according to age.
- Limited number of patients and events.
- In one study stratified and successive block randomization of patients. Therefore constrained randomization.
- Patients*: Study conducted in infants and children, no subanalysis performed according to age. *Intervention*: All infants received additional treatments: fractionated feeding, thickened milk formulas for unweaned infants and positional management. All infants were treated with another dose of placebo administered 1 and 3 h after meals alongside domperidone and first dose of placebo. No downgrading was performed.
- RR not estimable as there were no events in both treatment arms.

Quality assessment						Summary of findings				Importance			
						No of patients		Effect	Quality				
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Metoclopramide	Placebo						
METOCLOPRAMIDE VS PLACEBO													
Visible regurgitation/vomiting: % of patients vomiting at end of treatment													
1	RCT; parallel	Very serious ¹	N/A	Not serious ²	Very serious ₃	17	15	Data only provided in figure, no raw data provided. Authors report significant improvement of %patients vomiting in the metoclopramide vs placebo group (p<0.001).(36)*	Very low	Critical			
Side-effects: number of patients with AEs													
2	RCT; cross-over	Very serious ⁴	N/A	Not serious ⁵	Very serious ₃	0/15	0/15	RR = not estimable.(37) ⁶	Very low	Critical			
1	RCT; parallel	Very serious ¹	N/A	Not serious ²	Very serious ₃	0/17	0/15	RR = not estimable.(36) ⁶	Very low	Critical			
Side-effects: any AE leading to discontinuation													
1	RCT; parallel	Very serious ¹	N/A	Not serious ⁸	Very serious ₃	3/19	1/20	RR = 3.16 (95%CI = 0.36 - 27.78) (38)	Very low	Critical			

RCT = randomized controlled trial; SD = standard deviation; RR = relative risk; 95% CI = 95% confidence interval; N/A = not applicable.

*As reported by study

1. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting.
2. *Patients:* Study conducted in infants and children, no subanalysis performed according to age.

3. Limited number of patients and events.
4. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel was blinded for outcome of investigations. High chance of bias due to selective reporting.
5. No washout period between cross-over. Individual periods not reported so reanalysis could not be undertaken. No complete overview of baseline characteristics provided.
6. *Patients*: Study conducted in infants and children, no subanalysis performed according to age. *Intervention*. Positioning or thickening of feeding, were kept constant during the pretreatment and both feeding periods. Not clear how many infants received conservative treatment. No downgrading was performed.
7. RR not estimable as there were no events in both treatment arms.
8. *Patients*: Study conducted in infants and children, no subanalysis performed according to age. *Intervention*. All patients received positional therapy. No other treatments for GERD allowed. No downgrading was performed. *Outcome*: 'Triangular test' (statistical approach) used on main endpoint, but no further specification provided on what authors define as the main endpoint.

Quality assessment						Summary of findings				Importance
						No of patients		Effect	Quality	
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Domperidone	Metoclopramide			
DOMPERIDONE VS METOCLOPRAMIDE										
Visible regurgitation/vomiting: % of patients vomiting at end of treatment										
1	RCT; parallel	Very serious ¹	N/A	Not serious ²	Very serious ₃	15	17	Data only provided in figure, no raw data provided. Authors report significant improvement of %patients vomiting in the domperidone vs metoclopramide group (p<0.05).(36)*	Very low	Critical
Side-effects: number of patients with AEs										
1	RCT; parallel	Very serious ¹	N/A	Not serious ²	Very serious ₃	0/15	0/17	RR = not estimable.(36) ⁴	Very low	Critical

RCT = randomized controlled trial; RR = relative risk.

*As reported by study

1. Allocation concealment and/or randomization process unclear. Not clear if personnel and participants were blinded. High chance of bias due to selective reporting.
2. *Patients*: Study conducted in infants and children, no subanalysis performed according to age.
3. Limited number of patients and events.
4. RR not estimable as there were no events in both treatment arms.

Referenties

1. Ummarino D, Miele E, Martinelli M, Scarpato E, Crocetto F, Sciorio E, et al. Effect of magnesium alginate plus simethicone on gastroesophageal reflux in infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;60(2):230-5.
2. Ostrom KM, Jacobs JR, Merritt RJ, Murray RD. Decreased regurgitation with a soy formula containing added soy fiber. *Clinical pediatrics*. 2006;45(1):29-36.
3. Chao HC, Vandeplass Y. Comparison of the effect of a cornstarch thickened formula and strengthened regular formula on regurgitation, gastric emptying and weight gain in infantile regurgitation. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus / ISDE*. 2007;20(2):155-60.
4. Hegar B, Rantos R, Firmansyah A, De Schepper J, Vandeplass Y. Natural evolution of infantile regurgitation versus the efficacy of thickened formula. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;47(1):26-30.
5. Vanderhoof JA, Moran JR, Harris CL, Merkel KL, Orenstein SR. Efficacy of a pre-thickened infant formula: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled parallel group trial in 104 infants with symptomatic gastroesophageal reflux. *Clinical pediatrics*. 2003;42(6):483-95.
6. Moukarzel AA, Abdelnour H, Akatcharian C. Effects of a prethickened formula on esophageal pH and gastric emptying of infants with GER. *J Clin Gastroenterol*. 2007;41(9):823-9.
7. Xinias I, Mouane N, Le Luyer B, Spiroglou K, Demertzidou V, Hauser B, et al. Cornstarch thickened formula reduces oesophageal acid exposure time in infants. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2005;37(1):23-7.
8. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Morikawa A. Effect of formula thickened with locust bean gum on gastric emptying in infants. *Journal of paediatrics and child health*. 2006;42(12):808-12.
9. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Morikawa A. Effect of locust bean gum in anti-regurgitant milk on the regurgitation in uncomplicated gastroesophageal reflux. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2004;38(5):479-83.
10. Miyazawa R, Tomomasa T, Kaneko H, Arakawa H, Morikawa A. Effect of formula thickened with reduced concentration of locust bean gum on gastroesophageal reflux. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2007;96(6):910-4.
11. Vandeplass Y, Hachimi-Idrissi S, Casteels A, Mahler T, Loeb H. A clinical trial with an "anti-regurgitation" formula. *European journal of pediatrics*. 1994;153(6):419-23.
12. Orenstein SR, Magill HL, Brooks P. Thickening of infant feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *The Journal of pediatrics*. 1987;110(2):181-6.
13. Chao HC, Vandeplass Y. Effect of cereal-thickened formula and upright positioning on regurgitation, gastric emptying, and weight gain in infants with regurgitation. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif)*. 2007;23(1):23-8.
14. Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Bragion E, Lorello D, et al. Severe gastroesophageal reflux in children: Effectiveness of different combinations of drugs. *Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental*. 1991;50(4):474-81.
15. Miller S. Comparison of the efficacy and safety of a new aluminium-free paediatric alginate preparation and placebo in infants with recurrent gastro-oesophageal reflux. *Current medical research and opinion*. 1999;15(3):160-8.
16. Hussain S, Kierkus J, Hu P, Hoffman D, Lekich R, Sloan S, et al. Safety and efficacy of delayed release rabeprazole in 1- to 11-month-old infants with symptomatic GERD. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;58(2):226-36.
17. 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. *The Journal of pediatrics*. 2009;154(4):514-20.e4.
18. 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. *The Journal of pediatrics*. 2003;143(2):219-23.
19. 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. *The Journal of pediatrics*. 2013;163(3):692-8.e1-2.
20. 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2010;50(6):609-18.
21. Winter H, Gunasekaran T, Tolia V, Gottrand F, Barker PN, Illueca M. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 months. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2012;55(1):14-20.
22. Simeone D, Caria MC, Miele E, Staiano A. Treatment of childhood peptic esophagitis: a double-blind placebo-controlled trial of nizatidine. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1997;25(1):51-5.
23. Cucchiara S, Gobio-Casali L, Balli F, Magazzu G, Staiano A, Astolfi R, et al. Cimetidine treatment of reflux esophagitis in children: an Italian multicentric study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1989;8(2):150-6.

24. Orenstein SR, Blumer JL, Faessel HM, McGuire JA, Fung K, Li BU, et al. Ranitidine, 75 mg, over-the-counter dose: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects in children with symptoms of gastro-oesophageal reflux. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2002;16(5):899-907.
25. Ummarino D, Miele E, Masi P, Tramontano A, Staiano A, Vandenplas Y. Impact of antisecretory treatment on respiratory symptoms of gastroesophageal reflux disease in children. *Diseases of the esophagus : official journal of the International Society for Diseases of the Esophagus*. 2012;25(8):671-7.
26. Azizollahi HR, Rafeey M. Efficacy of proton pump inhibitors and H2 blocker in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease in infants. *Korean journal of pediatrics*. 2016;59(5):226-30.
27. Cucchiara S, Minella R, Iervolino C, Franco MT, Campanozzi A, Franceschi M, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Archives of disease in childhood*. 1993;69(6):655-9.
28. 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. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2014;59(2):237-43.
29. Zohalinezhad ME, Imanieh MH, Samani SM, Mohagheghzadeh A, Dehghani SM, Haghighat M, et al. Effects of Quince syrup on clinical symptoms of children with symptomatic gastroesophageal reflux disease: A double-blind randomized controlled clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*. 2015;21(4):268-76.
30. Cucchiara S, Staiano A, Romaniello G, Capobianco S, Auricchio S. Antacids and cimetidine treatment for gastro-oesophageal reflux and peptic oesophagitis. *Archives of disease in childhood*. 1984;59(9):842-7.
31. Oderda G, Dell'Olio D, Forni M, Farina L, Tavassoli K, Ansaldi N. Treatment of childhood peptic oesophagitis with famotidine or alginate-antacid. *The Italian journal of gastroenterology*. 1990;22(6):346-9.
32. Khoshoo V, Dhume P. Clinical response to 2 dosing regimens of lansoprazole in infants with gastroesophageal reflux. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2008;46(3):352-4.
33. Arguelles-Martin F, Gonzalez-Fernandez F, Gentles MG. Sucralfate versus cimetidine in the treatment of reflux esophagitis in children. *The American journal of medicine*. 1989;86(6a):73-6.
34. Famouri F, Zibanejad N, Kabiri P, Kelishadi R. Comparison of Hypoallergenic Diet vs. Ranitidine in Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease of Infants: A Randomized Clinical Trial. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2017;27(4):e5343.
35. Omari TI, Benninga MA, Sansom L, Butler RN, Dent J, Davidson GP. Effect of baclofen on esophagogastric motility and gastroesophageal reflux in children with gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *The Journal of pediatrics*. 2006;149(4):468-74.
36. De Loore I, Van Ravensteyn H, Ameryckx L. Domperidone drops in the symptomatic treatment of chronic paediatric vomiting and regurgitation. A comparison with metoclopramide. *Postgraduate medical journal*. 1979;55 Suppl 1:40-2.
37. Tolia V, Calhoun J, Kuhns L, Kauffman RE. Randomized, prospective double-blind trial of metoclopramide and placebo for gastroesophageal reflux in infants. *The Journal of pediatrics*. 1989;115(1):141-5.
38. Bellissant E, Duhamel JF, Guillot M, Pariente-Khayat A, Olive G, Pons G. The triangular test to assess the efficacy of metoclopramide in gastroesophageal reflux. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1997;61(3):377-84.

Appendix 6 – Overzicht geneesmiddelen

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

Geneesmiddel	Preparaat	Dosering ¹	Bijwerkingen ²
H2-antagonisten			
Ranitidine <i>Oraal</i>	(Brui)s)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%): overgevoeligheidsreacties.
<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
Protonpompremmers			

Omeprazol <i>Oraal</i>	Caps. maagsapresistent 10 mg, 20 mg, 40 mg Tablet "MUPS" (als Mg-zout) 10 mg, 20 mg, 40 mg	Oraal Off-label: < 1 jaar: 1 mg/kg/dag in 1-2 doses. Max 3mg/kg/dag On-label: 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 20 mg/dag: Off-label > 20 kg: doseringen hoger dan 40 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, huidauitslag, urticaria, malaise, toegenomen transpiratie.
Esomeprazol <i>Oraal</i>	Granulaat voor orale suspensie maagsapresistent (als Mg-zout-3-water) 10 mg Capsule maagsapresistent (als Mg-zout-2-water) 20mg, 40mg Tablet maagsapresistent (als Mg-zout-3-water) 20 mg, 40 mg	Off-label < 1 jr en >= 5kg: 5mg/dag in 1 dosis On label: Oraal 1jr-11jr: ≥10kg 10 mg/dag (= 1 sachet) in 1 dosis. 12jr-18jr: 20mg/dag in 1 dosis	Vaak (1-10%) hoofdpijn, maag-darmstoornissen zoals misselijkheid, braken, diarree, obstipatie, buikpijn en flatulentie. Soms (0,1-1%): perifeer oedeem, slaapstoornissen, paresthesieën, duizeligheid, vertigo, visusstoornissen, dermatitis, jeuk, urticaria, droge mond, stijging van leverenzymwaarden.

<i>Intraveneus</i>	Poeder voor inj.vlst. (als Na-zout) 40 mg	On label Intraveneus 1-11 jaar: 10mg/dag in 1 dosis 12-18 jaar: 20mg/dag in 1 dosis	Idem oraal
Pantoprazol <i>Oraal</i>	Tablet maagsapresistent (als Na-zout-1.5-water) 20 mg, 40 mg	On label: Oraal 12jr-18jr : 20 mg/dag in 1 dosis.	Vaak (1-10%) pijn in de bovenbuik, diarree, obstipatie, flatulentie, hoofdpijn. Soms (0,1-1%): misselijkheid, duizeligheid, visusstoringen, 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 ³	Idem oraal
Antacida			
Algeldraat	Kauwtablet 500 mg	Off label Indicatie: Hyperfosfatemie (on label)	Obstipatie. Misselijkheid en braken.

		1mnd-18jr:40-200 mg/kg/dag in 3-4 doses. Max: 10g/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: Calcium deficiëntie (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.
Prokinetica			
Domperidon	Tablet (als maleaat) 10 mg Susp. oraal 1 mg/ml 200 ml	Off label: < 35 kg: 0,75 mg/kg/dag in 3 doses On-label: >35 kg: 30 mg/dag in 3 doses	Extrapiramidale bijwerkingen vooral bij jonge kinderen omdat bij hen de bloed-hersenbarrière nog niet volledig is ontwikkeld. Naast extrapiramidale stoornissen zijn ook urineretentie en gynaecomastie beschreven.

			Zelden (0,01-0,1%): verhoogde, gastro-intestinale stoornissen.
Metoclopramide <i>Oraal</i>	Tablet (hydrochloride als 1-water) 10 mg Drank (hydrochloride als 1-water) 1 mg/ml 200 ml Zetpil 10mg	Off-label Indicatie: Ernstige misselijkheid en braken waarvan de oorzaak bekend is en indien behandeling met andere middelen onvoldoende effectief is gebleken (on label): Oraal: 1-18jr: 0,3-0,5 mg/kg/dag in 2-4 doses. Max 30 mg/dag. Rectaal: 1-18jr: 0,5mg/kg/dag in 3 doses. Max 30 mg/dag	Extrapiramidale verschijnselen vooral bij kinderen en/of bij hoge doseringen. Slaperigheid, moeheid, obstipatie, diarree, acathisie, acute dystonie en dyskinesie, parkinsonachtige verschijnselen, tardieve dyskinesie.
<i>Intraveneus</i>	Inj.vlst.(hydrochloride als 1-water) 5 mg/ml, 2 ml	On label Indicatie: Ernstige misselijkheid en braken waarvan de oorzaak bekend is en indien behandeling met andere middelen onvoldoende effectief is gebleken (on label):	Idem oraal

		Intraveneus: 1mnd-18jr: 0,3-0,5 mg/kg/dag in 2-4 doses. Max 30 mg/dag.	
Erytromycine <i>Oraal</i>	Gran. voor orale susp. (als ethylsuccinaat) 1 g, 500 mg Tablet maagsapresistent (als steeraat) 250 mg, 500 mg Susp. oraal "granulaat voor" (als ethylsuccinaat) 25 mg/ml 100 ml; 50 mg/ml 100 ml Tablet (als steeraat) 250 mg, (als ethylsuccinaat) 500 mg	Off label Indicatie: gestoorde maaglediging (prokineticum) (off label): Neonaten en prematuren >32wkn: 12mg/kg/dag in 4 doses 1mnd-18jr: 20mg/kg/dag in 2-4 doses.	Gastro-intestinale stoornissen, hypertrofe pylorusstenose, aritmieën, leverfunctiestoornissen
<i>Intraveneus</i>	Poeder voor inj.vlst. (als lactobionaat) 1 g	Off label 3mg/kg/dag in 4 doses ⁴	Idem oraal
Mucosaprotectiva			
Sucralfaat	Granulaat 1 g Susp. oraal 1 g Tablet 1 g	Off-label Indicatie: bescherming maagslijmvlies/slokdarm (off label):	Obstipatie, misselijkheid, droge mond, vol gevoel. Allergische (huid)reacties. Duizeligheid.

		1jr-3jr: 0,25 g/dosis zn, max. 6 dd. 3jr-10jr: 0,5 g/dosis zn, max. 6 dd. 10jr-18jr: 1 g/dosis zn, max. 6 dd.	
Alginazuur (Gaviscon)	• Kauwtablet "250": Alginaatnatrium 250 mg Natriumwaterstofcarbonaat 133.5 mg Calciumcarbonaat 80 mg • Susp. Oraal: (anijs of pepermint): Alginaatnatrium 50 mg/ml Natriumwaterstofcarbonaat 26.7 mg/ml, 200 ml	Off-label Indicatie: bescherming maagslijmvies/slokdarm (on label): 1jr-10jr (drank): 40 ml/dag in 4 doses. 10jr-18jr (kauwtabletten): 8 tabletten in 4 doses. 10jr-18jr (drank): 40-80 ml/dag in 4 doses.	Zelden (0,01-0,1%): overgevoeligheidsreacties (urticaria, bronchospasmen). Bij gebruik van de tabletten kunnen misselijkheid en braken optreden.
Overig			
Baclofen	Tablet 5mg, 10mg, 25mg	Off-label 0,5mg/kg/dag in 3 doses (max 40mg) ⁵	Sedatie (vooral bij begin behandeling), braken en diarree

- 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: november 2019
- 2: Voor uitgebreide informatie wordt verwezen naar de bijsluiter
- 3: 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.
- 4: Bron: British National Formulary Children, ed. 2009.
- 5: 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.