

# Maagzuurremmers voor zuigelingen met reflux(ziekte)

Nr. 2017/06B, Den Haag 21 juni 2017

Achtergronddocument bij:

Maat houden met medisch handelen

Nr. 2017/06, Den Haag 21 juni 2017

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Casus in het kort</b>	<b>3</b>
<b>01 Reflux(ziekte): definitie, diagnostiek en behandeling</b>	<b>5</b>
<b>02 Beantwoording vragen minister van VWS</b>	<b>7</b>
2.1 Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?	7
2.2 Wat zijn in deze casus de mechanismen van medicalisering?	9
2.3 Wat zijn in deze casus de kosten en baten van medicalisering?	13
<b>03 Conclusie</b>	<b>14</b>
<b>Literatuur</b>	<b>15</b>



## casus in het kort

**Bij gezonde zuigelingen vloeit verschillende keren per dag de maaginhoud terug de slokdarm in. Dit is een normaal fysiologisch proces, dat gastro-oesofageale reflux (kortweg reflux) wordt genoemd. Wanneer reflux leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties, spreekt men van refluxziekte.**

**Tussen 2006 en 2012 is het aantal jonge kinderen (voornamelijk zuigelingen) dat in Nederland is behandeld voor refluxziekte, aanzienlijk toegenomen. Hoe is dat te verklaren?**

### Rol van ouders/verzorgers bij de diagnose

Bij het stellen van de diagnose refluxziekte bij zuigelingen is de arts afhankelijk van de subjectieve observaties van ouders/verzorgers. Dit is altijd zo geweest, maar wat ouders/verzorgers als hinderlijke klachten ervaren bij hun pasgeborene, is de laatste twee decennia veranderd. Ouders/verzorgers lijken tegenwoordig sneller ongerust te zijn over symptomen bij hun kind die vroeger niet direct als alarmerend werden ervaren. De veelvuldige uitwisseling van ervaringen met andere ouders via internetforums en sociale media speelt hierbij mogelijk een rol.

Uit ongerustheid over bepaalde symptomen, zoals spugen en huilen na de voeding, besluiten ouders eerder dan voorheen om met hun pasgeborene naar de huisarts te gaan. Deze moet afgaan op de klachten zoals deze worden beschreven door de ouders/verzorgers. Het gaat daarbij vaak om

aspecifieke klachten; ze kunnen ook voorkomen bij gezonde zuigelingen of bij andere ziektebeelden. De diagnose refluxziekte wordt bij zuigelingen zodoende regelmatig gesteld in situaties waarin hierover geen volledige zekerheid bestaat.

De arts zou in een geval als dit ervoor kunnen kiezen het verloop van de klachten even aan te zien, om meer zekerheid te krijgen. In de praktijk wordt echter vaak meteen een behandeling ingezet. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat de arts tegemoet wil komen aan de wens van de ongeruste ouders om het veelal ontroostbaar huilende kind te helpen. Het gevolg is dat er sprake kan zijn van overdiagnose en overbehandeling.

### Behandeling met maagzuurremmers

De standaardbehandeling van refluxziekte bestaat bij volwassenen uit het toedienen van medicijnen die de zuurproductie onderdrukken: maagzuurremmers. De afgelopen twee decennia zijn deze medicijnen in toenemende mate ook toegediend aan zuigelingen. Dit is opmerkelijk, aangezien de effectiviteit van deze medicijnen in het terugdringen van de klachten niet bewezen is onder zuigelingen, de indicatie niet is geformaliseerd en verscheidene richtlijnen adviseren om terughoudend te zijn in het voorschrijven ervan.

De farmaceutische industrie heeft in deze ontwikkeling een niet te onderschatten rol gespeeld. In de Verenigde Staten hebben farmaceutische bedrijven aan het begin van deze eeuw de term ‘zure reflux’ geïntroduceerd onder het algemene publiek, met als oogmerk het verschijnsel te



etiketteren als een medische aandoening die met maagzuurremmende medicijnen kon worden verholpen. Inderdaad is sindsdien de diagnose refluxziekte in toenemende mate gesteld en is ook het toedienen van maagzuurremmers aan zuigelingen significant toegenomen.

De bijwerkingen van maagzuurremmers bij volwassenen zijn in het algemeen mild en infrequent, maar niet onschuldig. Er is nog nauwelijks onderzoek gedaan naar de bijwerkingen van maagzuurremmers onder zuigelingen/kinderen.

### Kenmerken van ongewenste medicalisering in deze casus

Deze casus vertoont een drietal kenmerken van ongewenste medicalisering:

1. De drempel van wat als afwijkend wordt beschouwd, is verlaagd.  
Spugen en huilen na de voeding geldt niet langer als een ‘normaal’ fysiologisch verschijnsel bij zuigelingen. Er is zodoende sprake van *uitbreiding van een bestaande ziekte-definitie*.
2. De diagnose refluxziekte wordt bij zuigelingen gesteld zonder dat hierover zekerheid bestaat. Het gevolg is dat in een deel van de gevallen de diagnose ten onrechte wordt gesteld. Er is zodoende sprake van *overdiagnose*.
3. In de afgelopen twee decennia is bij een steeds grotere groep zuigelingen een (proef)behandeling gestart met maagzuurremmers, hoewel er nauwelijks bewijs is van de baten en er over eventuele bijwerkingen bij zuigelingen weinig bekend is. De behandeling is excessief ten

opzichte van alternatieve behandelingen (in casu ‘actief afwachten’). Er is zodoende sprake van *overbehandeling*.

Tabel 1 vermeldt de verschillende kenmerken van ongewenste medicalisering die in deze casus aan de orde zijn.

**Tabel 1.** Kenmerken van ongewenste medicalisering

Kenmerken van ongewenste medicalisering	Casus reflux(ziekte) bij zuigelingen
Definiëren van nieuwe ziektes of uitbreiding van bestaande ziekte-definities	x
Bijstellen van afkapwaardes	
Overtesten	
Overdiagnose	x
Overbehandeling	●

In de tabel is met een ● weergegeven welke (hoofd)vorm van medicalisering (al dan niet gewenst) de betreffende casus illustreert, en met een x welke overige vormen er verder een rol in spelen.

### Leeswijzer

Voor de beschrijving van deze casus vormen de vragen in de adviesvraag van de minister van VWS de leidraad:

#### 1. *Wat zijn de oorzaken van de volumegroei?*

Zoals hierboven vermeld is het voorschrijven van maagzuurremmers aan zuigelingen toegenomen. We gaan op dit gegeven nader in, waarbij we een verband leggen met de toename die sinds twee decennia waarneembaar is in de (vermeende) incidentie van refluxziekte bij zuigelingen. We zetten de Nederlandse situatie af tegen de situatie in andere landen. Vervolgens bespreken we in hoeverre het



aannemelijk is dat deze toename in volume (gedeeltelijk) wordt veroorzaakt door een verruiming van de indicatie voor een diagnostische procedure of een behandeling.

## 2. *Wat zijn de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?*

Er zijn diverse mechanismen die ongewenste medicalisering in de hand werken. We bespreken in antwoord op de vraag van de minister de mechanismen die in de praktijk waarneembaar zijn bij de behandeling van zuigelingen met refluxklachten, zoals: de afgenomen bereidheid in de samenleving om tekortkomingen te accepteren, de invloed van de (sociale) media en de bevordering van het medicijngebruik door de farmaceutische industrie.

## 3. *Wat zijn de kosten en baten van (ongewenste) medicalisering?*

We gaan in antwoord op de vraag van de minister na of kan worden bepaald tot welke extra zorgkosten de toegenomen incidentie en behandeling van refluxziekte bij zuigelingen (als gevolg van de medicalisering) heeft geleid. Ook gaan we na of het mogelijk is om de kosten en baten van medicalisering tegen elkaar af te zetten.

De beantwoording van de vragen van de minister volgt in hoofdstuk 2.

Daaraan voorafgaand geven we in hoofdstuk 1 eerst enige achtergrondinformatie over reflux(ziekte), de diagnostiek en de behandelingen. Onze conclusies staan in hoofdstuk 3.

# 01 reflux(ziekte): definitie, diagnostiek en behandeling

## Wat is reflux(ziekte)?

Gastro-oesophageale reflux (kortweg reflux) is het terugvloeien van de maaginhoud naar de slokdarm. Reflux wordt meestal veroorzaakt doordat de onderste slokdarm kringpier (het 'maagklepje') zich ontspant. Reflux treedt verschillende keren per dag op bij gezonde zuigelingen, kinderen en volwassenen en is een manier om ingeslikte lucht uit de maag te ventileren (bijvoorbeeld bij een boer).

Er is sprake van gastro-oesophageale refluxziekte (kortweg refluxziekte) wanneer de terugvloed van de maaginhoud leidt tot hinderlijke klachten en/of complicaties. Klachten die optreden bij zuigelingen met refluxziekte zijn onder andere spugen, prikkelbaarheid, overmatig huilen en het weigeren van voedsel.<sup>1</sup>

Klachten als gevolg van refluxziekte bij zuigelingen zijn doorgaans van voorbijgaande aard. Bij 90% van de zuigelingen verdwijnen de symptomen vanzelf voordat ze één jaar oud zijn. Van de kinderen bij wie de klachten niet vanzelf overgaan heeft 80% een achterliggende aandoening, zoals obesitas, een middenrifbreuk (hiatus hernia) of een verstandelijke beperking.



## Diagnostiek

Het is lastig om vast te stellen of een zuigeling refluxziekte heeft.

De kenmerken van de ziekte bij kinderen zijn patiënt- en symptoomgericht beschreven,<sup>2</sup> zodat de invloed van de klachten op de kwaliteit van leven van de patiënt in de diagnose kan worden betrokken. In het geval van zuigelingen is een dergelijke brede definitie echter moeilijk te gebruiken. Hoe hinderlijk klachten zijn is immers bij zuigelingen niet goed na te gaan. De arts zal hiervoor af moeten gaan op de (subjectieve) informatie van de ouders/verzorgers van de pasgeborene, hetgeen de validiteit van de diagnose vermindert. ‘Mondjes teruggeven’ en huilen na de voeding wordt door ouders al snel geassocieerd met iets wat pijn doet, zoals zuur, maar deze verschijnselen hoeven daar niet per se op te wijzen. Daarnaast zijn de klachten bij refluxziekte specifiek; ze kunnen ook voorkomen bij gezonde zuigelingen.

Behalve anamnese en lichamelijk onderzoek bestaan er ook invasieve testen om de diagnose refluxziekte te stellen. De huidige diagnostische mogelijkheden voor refluxziekte zijn *gastroscopie*, *24-uurs pH-meting* en *pH-impedantie*.

Met een gastroscopie kan een arts het slijmvlies in de slokdarm bekijken. Hierbij kan een ontsteking van het slijmvlies van de slokdarm door langdurige blootstelling aan zuur worden vastgesteld. Deze methode leidt echter niet tot een directe observatie van reflux, en geeft geen inzicht in hoe vaak reflux gedurende de dag optreedt.<sup>1,3</sup>

Een pH-meting van de slokdarminhoud kan worden gebruikt voor een directe observatie van reflux. Het principe achter deze test is dat de maaginhoud zuur is en dat reflux leidt tot een verlaging van de pH-waarde in de slokdarm. Op deze manier kan het aantal refluxepisodes tijdens een van te voren vastgestelde duur worden gemeten. Ook deze methode heeft echter zijn beperkingen. Zuigelingen drinken immers vaak melk en dit vormt een sterke buffer die het zuur in de maag tot twee uur neutraliseert. Wanneer in deze periode een reflux optreedt zal er geen substantiële verandering plaatsvinden in de zuurgraad in de slokdarm, waardoor de pH-meter deze refluxepisodes niet signaleert.<sup>1</sup> Daarnaast is de relatie tussen refluxepisodes en het optreden van klachten niet lineair. Voor een valide interpretatie is simultane registratie van reflux en klachten noodzakelijk.

Met pH-impedantie, een techniek die voor het eerst in 1991 werd beschreven, kunnen zowel zure als niet-zure refluxepisodes worden gemeten. Toch blijft het lastig om met deze techniek de diagnose refluxziekte te stellen, omdat er voor kinderen geen referentiewaarden (= normaalwaarden) bestaan. Om dergelijke waarden vast te kunnen stellen zouden ook gezonde kinderen invasieve onderzoeken moeten ondergaan, wat als onethisch wordt beschouwd en waar ouder(s)/verzorger(s) hoogstwaarschijnlijk geen toestemming voor zouden willen geven.<sup>1</sup>

Gegeven de beperkingen van de zojuist beschreven diagnostische methoden en ook omdat artsen de invasieve onderzoeken te belastend voor zuigelingen vinden, wordt de diagnose refluxziekte in de praktijk



vooral aan de hand van anamnese en lichamelijk onderzoek gesteld. Hierbij wordt uitgegaan van de klachten. Dat dit lastig is blijkt uit een onderzoek waarbij een groep kinderen met aanhoudende regurgitatie (terugstromen van maaginhoud naar de mond) naar een maag-darm-leverarts werd doorverwezen voor een invasief diagnostisch onderzoek. Hieruit kwam naar voren dat slechts bij één op de vijf kinderen sprake was van refluxziekte.<sup>4</sup>

Omdat de diagnose refluxziekte in de praktijk dus met onzekerheden is omgeven, kiezen artsen vaak voor een ‘proefbehandeling’ met maagzuurremmers. Als een aantal weken na het stoppen van de proefbehandeling de klachten niet zijn teruggekomen, is het onwaarschijnlijk dat de eerdere klachten samenhangen met refluxziekte. Het kind kan dan uit het medisch circuit worden ontslagen.

### Behandelingen

Er zijn drie typen behandeling mogelijk bij klachten die wijzen op refluxziekte: voorlichting, medicatie en chirurgie.

Bij het geven van *voorlichting* gaat het in de eerste plaats om uitleg over normaal huil- en regurgitatiegedrag bij zuigelingen. Het doel is om hiermee de ouders gerust te stellen en onnodige diagnostiek en behandeling te voorkomen. In de tweede plaats worden adviezen verstrekt: over het frequenter geven van kleinere porties voeding en het verdikken van de voeding, en over rugligging tijdens het slapen.

De *medicatie* voor refluxziekte bestaat uit een aantal veelgebruikte medi-

cijnen. Antacida (zuurbinders) neutraliseren het zuur, waardoor de wand van de slokdarm minder wordt geprikkeld. De bekendste voorbeelden zijn Rennie, Algeldraat en Gaviscon. Daarnaast zijn er middelen die de productie van maagzuur onderdrukken, de zogenaamde maagzuurremmers. De meest voorgeschreven zuurremmers zijn H<sub>2</sub>-antagonisten en protonpompremmers (PPI's). PPI's zijn effectiever dan H<sub>2</sub>-antagonisten (90 versus 60% zuurremming) en met PPI's kan ook de ontsteking van de slokdarm die het gevolg is van de werking van het maagzuur goed worden behandeld.

Ten slotte is er de mogelijkheid van *chirurgische* behandeling. Er bestaan verschillende anti-refluxoperaties voor patiënten met chronische reflux. Meestal wordt met een zogenaamde fundoplicatie een soort ‘manchet’ rond de slokdarm gelegd.

## 02 beantwoording vragen minister van VWS

### 2.1 Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?

*Omvang volumetoename van refluxziekte bij zuigelingen*

Het is niet bekend hoeveel zuigelingen in Nederland refluxziekte hebben, dan wel klachten hebben die gerelateerd zijn aan refluxziekte. Er zijn ook



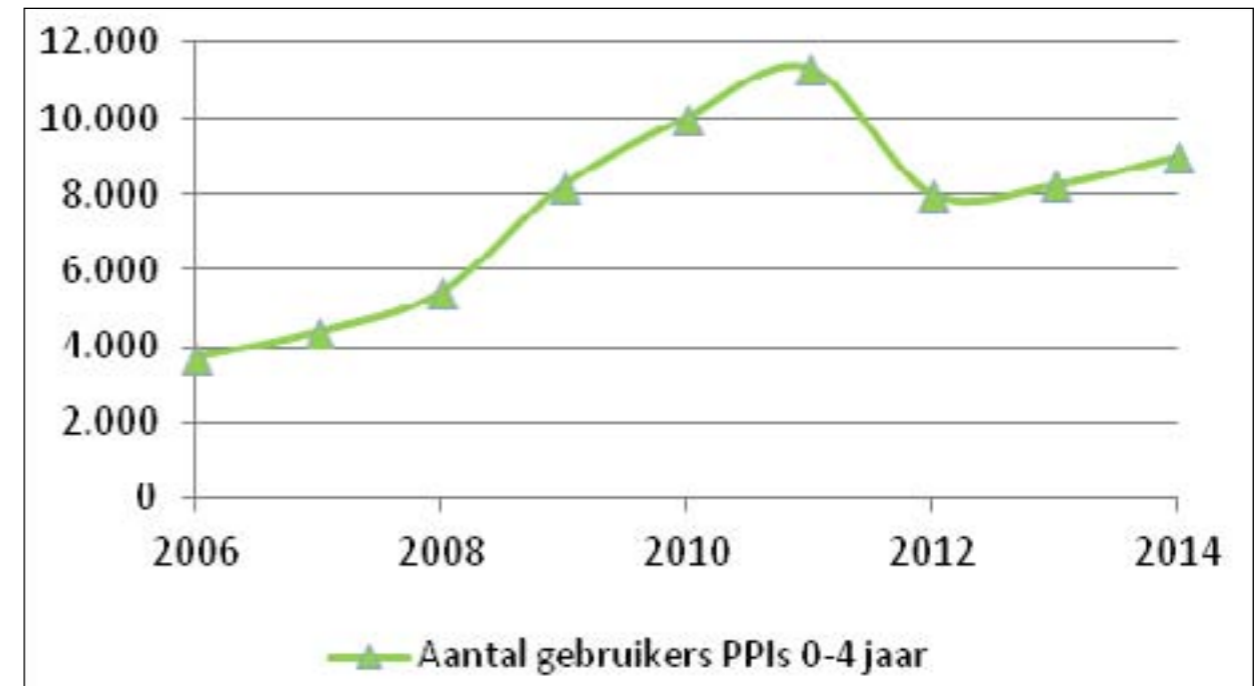
geen openbaar beschikbare gegevens over de mate waarin PPI's aan zuigelingen worden toegediend.

Cijfers van het Zorginstituut Nederland laten wel zien dat het aantal PPI-gebruikers onder 0- tot en met 4-jarigen tussen 2006 en 2011 is verdrievoudigd (zie Figuur 1). Ook in de jaren ervoor was al sprake van een gestage stijging. Deze volumegroei valt niet te verklaren door demografische ontwikkelingen: tussen 2006 en 2011 nam het aantal 0- tot en met 4-jarigen juist af. Ook is de stijging in het aantal gebruikers van PPI's geen gevolg van een toenemende incidentie van maagzweren en/of duodenumzweren (zweren in de twaalfvingerige darm) – andere aandoeningen waarvoor maagzuurremmers worden voorgeschreven. In Nederland komen maagzweren de laatste twee decennia juist veel minder voor sinds de ontdekking van het verband met *helicobacter pylori*.<sup>5</sup> De stijging in aantal PPI-gebruikers doet derhalve vermoeden dat er sprake is van overdiagnose en overbehandeling.

Sinds 2012 is er sprake van een veel lager aantal gebruikers van PPI's (zie Figuur 1). Dit heeft te maken met het feit dat maagzuurremmers sinds dat jaar alleen nog maar door de basisverzekering worden vergoed op voorwaarde van chronisch gebruik (langer dan zes maanden).

Het Zorginstituut houdt alleen gebruiksinformatie bij over middelen die zijn verstrekt op grond van de Zorgverzekeringswet. Het is dus de vraag of het aantal gebruikers van PPI's onder zuigelingen daadwerkelijk is afgenomen nu de ouders/verzorgers zelf moeten betalen voor het medicijn.

NIVEL-onderzoek laat zien dat dit onder volwassen gebruikers niet het geval is.<sup>6</sup>



**Figuur 1.** Aantal gebruikers PPI's onder 0-tot en met 4-jarigen in 2006-2014

Bron: GIP / Zorginstituut Nederland, 2016<sup>a</sup>

#### *Vergelijking met volumeontwikkeling in andere landen*

In de VS is de incidentie van refluxziekte onder zuigelingen tussen 2000 en 2005 sterk toegenomen. In vijf jaar tijd is de incidentie onder deze groep verdrievoudigd van 3,4% naar 12,3%.<sup>7</sup> Ook het gebruik van PPI's

<sup>a</sup> Databank GIP levert informatie over middelen die extramuraal zijn verstrekt en vergoed op grond van de Zorgverzekeringswet. Een gebruiker is gedefinieerd als een patiënt die gedurende een kalenderjaar minstens één uitgifte voor het betreffende middel heeft ontvangen. Doordat iemand in een jaar verschillende middelen kan gebruiken, kunnen gebruikersaantallen niet zomaar worden opgeteld. Hiermee is rekening gehouden in Figuur 1.





nam in deze groep aan het begin van de 21<sup>e</sup> eeuw sterk toe. Het voorschrijven van deze maagzuurremmer aan zuigelingen is in zes jaar tijd (1999-2005) verzevenvoudigd. Het gebruik van een kindvriendelijke vloeibare variant nam in 16-voud toe.<sup>8</sup>

### *Rol van medicalisering in volumetoename*

De volumetoename zoals die in Figuur 1 is weergegeven heeft zich voorgedaan tussen 2006 en 2012. De eerste Nederlandse richtlijn over reflux(ziekte) bij kinderen verscheen in 2012 (zie ook hierna). Het is dus niet waarschijnlijk dat er een directe relatie bestaat tussen hetgeen in Nederlandse richtlijnen is vastgelegd over de indicatie voor een medische behandeling van refluxziekte enerzijds en de groei van het aantal toegevoegde PPI's aan Nederlandse zuigelingen tussen 2006 en 2012 anderzijds.

Een groot deel van de volumetoename is waarschijnlijk toe te schrijven aan het feit dat sinds 2006 vanuit de medische professie in toenemende mate een (proef)behandeling met PPI's wordt ingezet bij een diversiteit aan klachten die zouden kunnen samenhangen met refluxziekte, zoals fysiologisch teruggeven van voeding, voedingsproblemen, gedragsproblemen in relatie tot de voeding enzovoort. Via de media en persoonlijke communicatie worden ook andere ouders hierop geattendeerd; zij benaderen vervolgens actief hun arts over de mogelijkheid tot inzet van PPI's bij hun kind. De mechanismen die hier meespelen worden hierna onder punt 2 verder toegelicht.

## **2.2 Wat zijn in deze casus de mechanismen van medicalisering?**

### **2.2.1 Medicalisering in de richtlijnen rond reflux(ziekte) bij zuigelingen**

In de internationale richtlijn voor de behandeling van refluxziekte bij kinderen uit 2001 werd onder andere een proefbehandeling met PPI's aanbevolen om de diagnose te stellen.<sup>9</sup> In 2009 werd deze richtlijn herzien, om het toenemende gebruik van maagzuurremmers onder zuigelingen terug te dringen. In deze richtlijn hebben invasieve testen de voorkeur boven een proefbehandeling met maagzuurremmers bij zuigelingen en kinderen om de diagnose te stellen.<sup>10</sup>

Uit een studie onder 567 Europese kinderartsen wordt duidelijk dat deze richtlijn slechts mondjesmaat wordt gebruikt.<sup>11</sup> De auteurs houden het op onbekendheid met de richtlijn. Vrij vergaande aanpassingen in een richtlijn kunnen echter ook leiden tot een gebrekkige naleving in de praktijk. In dit geval speelt waarschijnlijk ook de impact van de aanbeveling een rol. De artsen zien zuigelingen en kinderen die niet ernstig ziek zijn, maar wel klachten hebben die verenigbaar zijn met die van refluxziekte. Het voorschrijven van PPI's in plaats van het uitvoeren van een invasieve test weerspiegelt waarschijnlijk de wens van de arts om deze kinderen te helpen zonder hen een belastend onderzoek te laten ondergaan, waarvan de impact niet in verhouding staat tot de klachten.<sup>12</sup> Feit is dat het aantal gebruikers van maagzuurremmers onder kinderen niet is afgenomen na 2009 (zie Figuur 1).



De eerste Nederlandse richtlijn over reflux(ziekte) bij kinderen verscheen in 2012 en was afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeheelkunde (NVK).<sup>13</sup> Hoewel deze richtlijn grotendeels is gebaseerd op de internationale richtlijn uit 2009, beveelt de NVK op basis van nieuwe evidentie en eigen inzichten een proefbehandeling met PPI's onder zuigelingen aan wanneer verdikken van voeding onvoldoende effectief is en de zuigeling minimaal één alarmsymptoom heeft, zoals gallig braken of bloedbraken, voortdurend krachtig spugen, groeivertraging, diarree of juist obstipatie, en koorts.

Drie jaar na het verschijnen van de NVK-richtlijn verscheen de richtlijn van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng1/chapter/Introduction>). Ook deze richtlijn beveelt aan om maagzuurremmers voor zuigelingen voor te schrijven wanneer er sprake is van een alarmsymptoom. Dat laatste wil zeggen: nadat een proefbehandeling met alginaten of antacida niet succesvol is gebleken. Deze medicatie met zuurbinders wordt in de Nederlandse richtlijn niet aanbevolen, aangezien volgens de richtlijnmakers zuurremmers effectiever zijn. De NVK heeft niet gereageerd op de richtlijn van het NICE. We mogen daarom aannemen dat de Nederlandse richtlijn uit 2012 voor artsen leidend blijft.

#### *Argumenten voor medicalisering in de Nederlandse richtlijn*

Dat de Nederlandse versie van de internationale richtlijn voor refluxziekte maagzuurremmers bij zuigelingen adviseert is opmerkelijk, aangezien

recente studies aantonen dat PPI's bij zuigelingen niet effectief zijn in het verminderen van de klachten. Daarnaast zijn studies die de korte- en langetermijn veiligheidseffecten van PPI's bij jonge kinderen evalueren schaars en niet voorzien van duidelijke conclusies.<sup>14,15</sup>

De NVK werpt methodologische bezwaren tegen deze studies op, zoals het feit dat het in de studies vooral gaat om kinderen met volumereflux. Bij volumereflux vloeit maaginhoud terug in de mond zonder dat deze zuur hoeft te zijn. Het includeren van kinderen met volumereflux kan tot ongunstigere resultaten voor de PPI's hebben geleid, omdat PPI's mogelijk alleen effectief zijn bij zure reflux.<sup>13</sup>

#### *Geen overbehandeling als gevolg van medicalisering in richtlijnen*

Doordat er geen openbare cijfers beschikbaar zijn over het gebruik van medicijnen die niet worden vergoed door de Zorgverzekeringswet kunnen we niet vaststellen of de NVK-richtlijn uit 2012, die maagzuurremmers bij zuigelingen adviseert, tot overbehandeling heeft geleid. De indicatie voor het middel is niet geformaliseerd; zodoende is de verwachting gerechtvaardigd dat verstrekking via de drogisterij maar weinig voorkomt.

Overigens zijn er enkele ontwikkelingen die doen vermoeden dat het toedienen van PPI's aan zuigelingen na 2012 is verminderd:

- Ten eerste heeft de NVK samen met de Stichting Kind en Ziekenhuis en het Emma Ziekenhuis/AMC een voorlichtingscampagne ontwikkeld



voor ouders van kinderen met refluxklachten, gericht op bewustwording onder ouders.

- Ten tweede heeft het Nederlands Huisartsengenootschap (NHG) het advies gegeven om geen (proef)behandeling met maagzuurremmers meer aan te bieden in de eerste lijn. In de standaard 'Zwangerschap en kraamperiode' adviseert de NHG huisartsen om zuigelingen met hinderlijke klachten en/of complicaties van reflux door te verwijzen naar de algemeen kinderarts.
- Ten derde zijn er rond 2012 verschillende studies verschenen die erop wijzen dat het gebruik van maagzuurremmers bij zuigelingen met refluxklachten weinig effectief is en gepaard gaat met vervelende bijwerkingen.

#### *Geen patiënten betrokken bij het opstellen van de Nederlandse richtlijn*

Er heeft geen patiëntenvereniging meegewerkt aan de ontwikkeling van de Nederlandse richtlijn. De (ouder van de) patiënt heeft zodoende geen directe stem gehad in de aanbeveling die in de Nederlandse richtlijn is opgenomen om maagzuurremmers voor zuigelingen voor te schrijven wanneer er sprake is van een alarmsymptoom.

#### **2.2.2 Medicalisering buiten richtlijnen om**

In de periode dat het gebruik van PPI's onder zuigelingen sterk steeg in Nederland, was er geen Nederlandse richtlijn over reflux(ziekte) bij kinderen van kracht. De op dat moment geldende internationale richtlijn uit

2001 beval onder bepaalde condities het gebruik van maagzuurremmers onder zuigelingen aan. Het is niet aannemelijk dat de zichtbare groei tussen 2006 en 2012 volledig hierdoor wordt verklaard. Er zijn aanwijzingen dat er ook andere verklaringen zijn voor het aanbieden van maagzuurremmers aan een steeds grotere groep zuigelingen met refluxklachten. We bespreken deze verklaringen hieronder.

#### *Minder bereidheid bij mensen om tekortkomingen te accepteren*

Sinds het begin van de jaren negentig is in de samenleving een ontwikkeling waarneembaar die kan worden omschreven als een groeiend geloof in de 'maakbaarheid' van de mens. Eén van de kenmerken van dit verschijnsel is een afgenomen bereidheid tekortkomingen te accepteren.<sup>16</sup> Voor jonge ouders geldt dit ook. Veel zuigelingen hebben in de eerste drie à vier maanden van hun leven periodes dat ze erg prikkelbaar zijn en onverklaarbaar huilen. Ook geven ze vaak na het voeden een 'mondje melk' terug. De hoeveelheid melk die terugkomt kan sterk variëren. Beide fenomenen zijn heel gewoon bij zuigelingen en verdwijnen met het verstrijken van de tijd. De afgelopen twee decennia wordt het huilen en spugen van zuigelingen door hun ouders steeds vaker als hinderlijke klachten ervaren. De ouders maken zich ongerust en zoeken naar oplossingen voor de gedrags- en voedingsproblemen, ook als die fysiologisch en van voorbijgaande aard zijn. Het gevolg is dat reflux steeds vaker wordt toegeschreven aan pathologie en behandeld met medicatie, zoals maagzuurremmers.<sup>17</sup>



### *Rol van de farmaceutische industrie*

In de VS heeft de farmaceutische industrie veel invloed gehad op de groei van het aantal PPI-gebruikers onder zuigelingen.<sup>8</sup> Vrij snel na de versoepeling van de beperkingen op de ‘direct-to-consumer’-reclame in Amerika, introduceerden marketeers van farmaceutische bedrijven de term ‘zure reflux’ in reclamespotjes over maagzuurremmers. De achterliggende reden is evident; wanneer er mogelijk sprake is van reflux – of het nu fysiologisch is, zuur of niet zuur – en we noemen het steevast ‘zure reflux’, dan is de logische gevolgtrekking dat een zuurremmend medicijn nodig is om het tegen te gaan. Alhoewel de reclame niet specifiek gericht is op zuigelingen (dat is verboden in de VS), is het gebruik van de term ‘zure reflux’ ook doorgesijpeld in de pediatrie. Het gevolg was dat de verkoop van PPI’s onder zuigelingen in een korte tijd verzevenvoudigde in de VS. En wat in de VS gebeurt straalt uit naar de rest van de wereld, zeker ook op medisch gebied.

### *Rol van (sociale) media*

Met de opkomst van sociale media aan het begin van de 21<sup>e</sup> eeuw ontstond er een nieuwe bron van informatie over klachten en ziekten. Blogs en forums gericht op jonge ouders, schrijven regelmatig over reflux(ziekte) bij zuigelingen; de combinatie ‘baby’ en ‘reflux’ op internet levert meer dan vier miljoen hits op.

De informatie in de blogs en op forums is niet altijd even objectief; op forums staan over het algemeen dramatische ervaringen die ouders hebben met hun pasgeborenen met refluxklachten. Hierdoor ontbreekt

een realistische weergave van fysiologische reflux, wat de angst voor refluxziekte doet toenemen. Daarbij worden de jonge ouders via blogs aangespoord om naar de huisarts te gaan en voet bij stuk te houden, want “diagnoses komen soms te laat” (zie bijvoorbeeld <http://www.babytjes.nl/blog/reflux-meer-dan-spugen/>).

In Nederland hebben de acties van onder andere de NVK, de NHG en de resultaten van recente studies naar de effectiviteit en bijwerkingen van PPI’s onder zuigelingen voor meer bewustwording gezorgd bij zowel de ouders als artsen. Mogelijk is als gevolg hiervan het toedienen van PPI’s aan zuigelingen vanaf 2012 afgenomen.

### **2.2.3 Voor- en nadelen van medicalisering in deze casus**

Het aanvankelijke enthousiasme over de mogelijkheden en het nut van PPI’s bij zuigelingen maakt steeds meer plaats voor zorg over de bijwerkingen. Een aantal recente studies laat zien dat PPI’s succesvol zijn in het verminderen van de totale hoeveelheid zuur dat in de maag wordt geproduceerd en het genezen van ontstekingen van de slokdarm.<sup>14,18</sup> Maar Van der Pol<sup>14</sup> en Orenstein<sup>19</sup> vonden geen bewijs dat PPI’s bij zuigelingen effectief zijn in het verminderen van de refluxklachten.

Tighe e.a.<sup>18</sup> concluderen in hun review dat behandeling met PPI’s bij zuigelingen met refluxklachten problematisch is omdat veel zuigelingen reflux hebben (en geen refluxziekte), waardoor er weinig correlatie is tussen de gerapporteerde klachten en de endoscopische bevindingen of



pH-metingen. De auteurs vonden aanwijzingen dat PPI's bij zuigelingen met refluxziekte de klachten verminderen.

Uit een recente review van Cohen<sup>20</sup> blijkt dat minimaal 34% van de kinderen die PPI's krijgen toegediend vervelende bijwerkingen ervaart. Milde bijwerkingen als hoofdpijn, constipatie, diarree en misselijkheid worden vaak genoemd. Waarschijnlijk gaat het hierbij om een onderschatting, aangezien de vervelende bijwerkingen subjectief zijn en een aantal alleen meetbaar zijn bij kinderen die al kunnen praten. Chung & Yardley<sup>21</sup> vonden in hun review dat jonge gebruikers van maagzuurremmers meer kans hebben op pneumonie en acute gastro-enteritis (buikgriep).

Uit een studie van het RIVM blijkt dat er een verband bestaat tussen het gebruik van PPI's en maag-darminfecties veroorzaakt door de Campylobacter-bacterie.<sup>22</sup> Hoe groter het aantal voorgeschreven PPI's per hoofd van de bevolking, hoe vaker Campylobacter-infecties voorkomen. Bacteriën die op voedsel zitten worden normaal gesproken door de zure omgeving in de maag gedood. Door het gebruik van PPI's wordt de maaginhoud minder zuur. Hierdoor hebben bacteriën die op voedsel zitten een grotere kans om in de maag te overleven en in de darmen een infectie te veroorzaken. In 2011 hield naar schatting 12% van de Campylobacter-infecties bij kinderen verband met PPI's. De klachten die bij de infectie kunnen ontstaan zijn koorts en diarree, soms gepaard gaand met ernstige buikkrampen. In een enkel geval kunnen ernstiger complicaties ontstaan zoals het Guillain-Barré-syndroom (een aandoening van het zenuwstelsel die leidt tot verlamingsverschijnselen) en reumatische verschijnselen.

### 2.3 Wat zijn in deze casus de kosten en baten van medicalisering?

#### *Omvang bijdrage van medicalisering aan volumegroei in deze casus*

Wanneer we ervan uitgaan dat de volumegroei in het voorschrijven van PPI's aan zuigelingen over de periode 2006-2012 in zijn totaal is toe te rekenen aan medicalisering, kunnen we aan de hand van de prijs voor een afgeleverde standaard dagdosering maagzuurremmers globaal bepalen wat de medicijnkosten zijn die hiervan het gevolg zijn. Daarbij komen dan nog de kosten van diagnostiek en andere vormen van behandelingen die moeilijker toegankelijk zijn, maar waarover de verzekeraars wel beschikken (Vektis).

#### *Kosten en baten van (gewenste en ongewenste) medicalisering in deze casus*

Kosten:

- bezoek aan huisarts
- doorverwijzing naar kinderarts
- medicatie.

Baten:

- geruststelling ouders
- mogelijk minder pijn bij zuigeling (wanneer het refluxziekte betreft).



## 03 conclusie

Tussen 2006 en 2012 is het aantal jonge kinderen (voornamelijk zuigelingen) dat in Nederland is behandeld voor refluxziekte, aanzienlijk toegenomen. Een belangrijke verklaring hiervoor is dat ouders van zuigelingen met reflux de bijbehorende symptomen eerder als hinderlijk zijn gaan ervaren. Uit ongerustheid over bepaalde symptomen, zoals huilen en spugen na de voeding, besluiten ouders eerder dan voorheen om met hun pasgeborene naar de huisarts te gaan. Drie belangrijke ontwikkelingen hebben aan deze verandering bijgedragen. Allereerst de overgang van een maatschappij waarin het ideaal heerste van een maakbare samenleving naar een maatschappij die uitgaat van het maakbare individu en daaraan gekoppeld de afgenomen bereidheid tekortkomingen te accepteren. Ten tweede, de farmaceutische industrie die de term ‘zure reflux’ introduceerde via media en artsen, met als doel het verschijnsel te etiketteren als een medische aandoening die met maagzuurremmende medicijnen kon worden verholpen. En ten derde, de opkomst van blogs en forums aan het begin van de 21<sup>e</sup> eeuw, waarop ouders door andere ouders worden aangespoord om met hun pasgeborene met reflux naar de huisarts te gaan.

De arts zou vervolgens ervoor kunnen kiezen het verloop van de klachten even aan te zien, om meer zekerheid te krijgen. Echter, in de afgelopen twee decennia zijn in toenemende mate maagzuurremmers voorgeschreven aan zuigelingen. Het gevolg is dat er sprake kan zijn van over-

behandeling, in de zin van behandeling van ‘overgediagnosticeerde’ aandoeningen die nooit ernstige symptomen zouden geven. Recent onderzoek suggereert inderdaad dat bij veel zuigelingen de diagnose refluxziekte werd gesteld zonder dat er sprake was van zure reflux. Hierdoor zijn PPI's, die de aanmaak van maagzuur remmen, mogelijk niet effectief in het verminderen van de refluxklachten bij zuigelingen.

Rond 2012 kwamen diverse tegenkrachten op gang wat waarschijnlijk de groei in het toedienen van PPI's aan zuigelingen heeft doen stagneren:

- de NHG die de huisarts aanbeveelt om kinderen met hinderlijke refluxklachten en/of complicaties door te verwijzen naar de kinderarts
- de NVK die een campagne is gestart over reflux(ziekte) om bewustwording onder de ouders te creëren
- en de overheid, ten slotte, die de maagzuurremmers niet meer vergoed vanuit de basisverzekering.

Al met al kan worden geconcludeerd dat zowel de opkomst als de neergang van ongewenste medicalisering bij zuigelingen met reflux veroorzaakt werd door een samenkomen van een aantal krachten die elkaar versterken.



## literatuur

- <sup>1</sup> Loots C. *Gastroesophageal reflux in children: the use of pH-impedance measurements and new insights in treatment*. Amsterdam: AMC; 2011.
- <sup>2</sup> Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, e.a. *A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population*. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(5): 1278-95.
- <sup>3</sup> Tutuian R, Castell D. *Gastroesophageal reflux monitoring: pH and impedance*. *GI Motility online* 2006. doi:10.1038/gimo31.
- <sup>4</sup> Khoshoo V, Edell D, Thompson A, Rubin M. *Are we overprescribing antireflux medications for infants with regurgitation?* *Pediatrics*. 2007; 120(5): 946-9.
- <sup>5</sup> Linden MW van der. *Behandeling van gastro-oesofageale reflux en dyspepsie met H2-receptorblokkerende geneesmiddelen en proton-pompremmers*. *Geneesmiddelenbulletin*. 2009; 43(4): 37-43.
- <sup>6</sup> Flinterman L, Hek K, Korevaar J, van Dijk L. *Maagzuurremmers: gevolgen van de veranderingen in de vergoeding*. Utrecht: NIVEL. 2014.
- <sup>7</sup> Nelson SP, Kothari S, Wu EQ, Beaulieu N, McHale JM, Dabbous OH. *Pediatric gastroesophageal reflux disease and acid-related conditions: trends in incidence of diagnosis and acid suppression therapy*. *J Med Econ*. 2009; 12(4): 348-55.
- <sup>8</sup> Hassall E. *Over-prescription of acid-suppressing medications in infants: how it came about, why it's wrong, and what to do about it*. *J Pediatr*. 2012; 160(2): 193-8.
- <sup>9</sup> Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, Baker RD, Boyle JT, Colletti RB, e.a. *Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in infants and children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001; 32 Suppl 2: S1-31.
- <sup>10</sup> Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, Hassall E, Liptak G, Mazur L, e.a. *Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN)*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009; 49(4): 498-547.
- <sup>11</sup> Quitadamo P, Papadopoulou A, Wenzl T, Urbonas V, Kneepkens CM, Roman E, e.a. *European pediatricians' approach to children with GER symptoms: survey of the implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN guidelines*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(4): 505-9.
- <sup>12</sup> McCracken M. *Gastroesophageal Reflux Guidelines: The European Experience*. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58(4): 395-6.
- <sup>13</sup> *Richtlijn gastro-oesofageale reflux(ziekte) bij kinderen van 0-18 jaar*. NVK; 2012.
- <sup>14</sup> Pol RJ van der, 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(5): 925-35.
- <sup>15</sup> Claeys M. *Gastro-oesofageale reflux en gastro-oesofageale reflux-ziekte bij baby's en peuters. Wat (niet) te doen.... Bijblijven*. 2012; 28(7): 21-8.
- <sup>16</sup> Dehue T. *Betere mensen. Over gezondheid als keuze en koopwaar*. Amsterdam: Uitgeverij Augustus.
- <sup>17</sup> Hudson B, Alderton A, Doocey C, Nicholson D, Toop L, Day AS. *Crying and spilling--time to stop the overmedicalisation of normal infant behaviour*. N Z Med J. 2012; 125(1367): 119-26.
- <sup>18</sup> Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. *Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux*. Cochrane Database Syst Rev. 2014; (11): CD008550.
- <sup>19</sup> 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*. Journal of Pediatrics. 2009; 154(4).
- <sup>20</sup> 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*. Br J Clin Pharmacol. 2015; 80(2): 200-8.
- <sup>21</sup> Chung E, Yardley J. *Are there risks associated with empiric acid suppression treatment of infants and children suspected of having gastroesophageal reflux disease?* Hosp Pediatr 3(1): 16-23.
- <sup>22</sup> Bouwknecht M, van Pelt W, Kubbinga M, Weda M, Havelaar A. *Potential association between the recent increase in campylobacteriosis incidence in the Netherlands and proton-pump inhibitor use – an ecological study* Eurosurveillance. 2014 19(32): pii=20873.





De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Maagzuurremmers voor zuigelingen met reflux(ziekte). Achtergronddocument bij het advies Maat houden met medisch handelen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/06B.

Auteursrecht voorbehouden

