

Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V08210634

Effekt og sikkerhed af protonpump hæmmere til spædbørn med gastroøsofageal reflux-sygdom

Josephine Meyer Tyron, Astrid Eliassen, Kim Dalhoff & Mia Muusfeldt Nørgaard

Klinisk Farmakologisk Afdeling, Københavns Universitetshospital – Bispebjerg og Frederiksberg Hospital

Ugeskr Læger 2022;184:V08210634

HOVEDBUDSKABER

- Gastroøsofageal reflux-sygdom (GERD) er en patologisk tilstand med en prævalens på ca. 27% blandt spædbørn i alderen 0-18 mdr. med betydelig variation mellem publicerede studier.
- Protonpump hæmmere (PPI) benyttes som behandling af GERD trods uafklaret patologi bag sygdommen.
- PPI bør ikke anvendes som førstelinjebehandling til spædbørn med GERD på baggrund af nuværende evidens.

Gastroøsofageal reflux (GER) er en benign tilstand, der forekommer hyppigt i det første leveår og defineres som passage af ventrikelindhold op i øsofagus med eller uden gylpning eller opkast [1, 2]. Gastroøsofageal reflux-sygdom (GERD) er derimod en patologisk tilstand, hvor GER optræder med symptomer såsom gråd og krampagtige bagoverbøjninger i så svær grad, at det påvirker dagligdagen samt giver risiko for komplikationer i form af dårlig trivsel og øsofagitis [1, 2].

Prævalensen af GERD-symptomer hos spædbørn i alderen 0-18 mdr. er ca. 27%, men varierer betydeligt mellem publicerede studier (fra 23% til 40%) [3]. Patofysiologien ved GERD hos spædbørn er ikke klarlagt, men det formodes, at syreeksponeringen kan være en årsag til symptomerne. pH-måling anbefales dog ikke rutinemæssigt i udredningen, men behandlingen består, foruden af nonfarmakologiske tiltag, af protonpump hæmmere (PPI) [1].

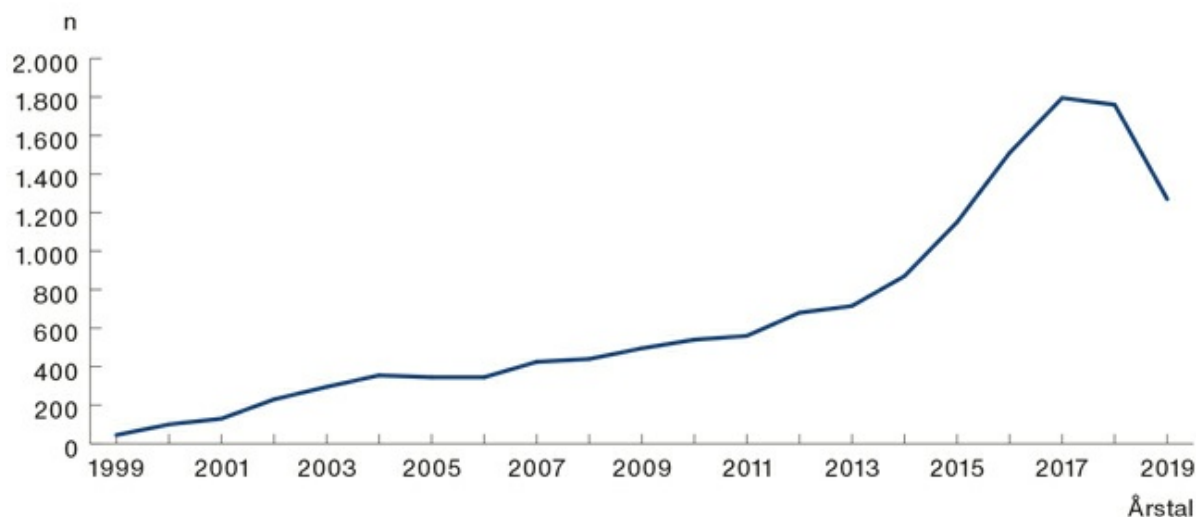
PPI er en gruppe af syrehæmmende lægemidler, der nedsætter syreproduktionen i ventriklen. De binder irreversibelt til H^+/K^+ -ATPasen i parietalcellerne, hvorved pH stiger fra ca. to til fem [4] efter omkring fire dages behandling hos voksne [5]. Metaboliseringen sker primært i leveren via CYP-systemet, CYP2C19 og CYP3A4, og hos voksne er halveringstiden ($T_{1/2}$) ca. en time.

Hos nyfødte er ventriklens pH-værdi, i modsætning til hos voksne, > 5 , og først i løbet af de første to leveår falder pH til 2-4 [6]. CYP-systemet hos spædbørn er endnu ikke fuldt udviklet, og $T_{1/2}$ for PPI varierer fra en til tre timer afhængigt af præparat og alder [7].

Igennem de seneste årtier er PPI-forbruget i Danmark steget hos spædbørn i alderen fra 0 til 12 mdr. (Figur 1). I 2017 toppede forbruget, og her havde 1.795 spædbørn, svarende til 3% af en årgang, fået indløst en recept på PPI [8, 9]. Til trods for en stigende prævalens af GERD både nationalt og internationalt [10], ses der efter 2017 et fald i PPI-forbruget, hvilket formentlig kan tilskrives de nye fælles europæiske og amerikanske refluxguidelines [1],

der har sat fokus på området.

FIGUR 1 Antal spædbørn (0-12 mdr.) med en indløst recept på en protonpumpehæmmer i Danmark i perioden 1999-2019 [9].



Da det endnu ikke er fuldt dokumenteret, om GERD-symptomer forårsages af syreeksponering [11], eller om behandlingen med PPI er effektiv og sikker, vil vi i denne artikel gennemgå evidensen for effekten og sikkerheden af oral PPI-behandling af spædbørn med GERD uden anden kendt sygdom.

EVIDENS FOR BEHANDLING MED PROTONPUMPEHÆMMERE HOS SPÆDBØRN MED GASTROØSOFAGEAL REFLUKS-SYGDOM

Ved en litteratursøgning på PubMed blev der fundet i alt otte randomiserede kliniske studier, hvor man havde undersøgt effekten af oral PPI-behandling hos i alt 750 spædbørn uden anden kendt sygdom (Tabel 1). Fravær af anden kendt sygdom var defineret forskelligt i de enkelte studier, men de hyppigste eksklusionskriterier var medicinske og kirurgiske tilstande i den øvre del af gastrointestinalkanalen [12-14, 17-19], herunder eosinofil gastroenteritis, allergisk gastroenteropati [18, 19] samt mælkeallergi eller laktoseintolerance [12, 18]. I to af studierne anvendte man en aktiv kontrol [12, 13], mens seks studier var placebokontrollerede [14-19]. De primære effektmål var nedgang i symptombyrden [12-16, 18] eller studiefrafald pga. enten manglende behandlingseffekt eller symptomforværring [17, 19].

TABEL 1 Oversigt over de inkluderede studier.

Reference	Design	Inkluderede OL-fases varighed, uger	Deltagere, n	Alder (± SD) [spændvidde]	Diagnostiske kriterier for GERD	Intervention/ sammenligning	Interventionsvarighed, uger	Effekt mål	Sikkerhed	Konklusion
Moore et al, 2003 [14]	Randomiseret, dobbeltblindet, crossover-studie	Ingen OL-fase	30	Gennemsnit, mdr. 5,4 (2,1)	RI > 5% i nedre esofagus eller påvist esofagitis: biopsi	Placebo vs. omeprazol 5-10 kg: 10 mg × 1 > 10 kg: 10 mg × 2	4	Ændring i varighed af gråd/irritabilitet pr. dag Nedre esofagus RI	Ingen bivirkninger observeret	Omeprazol nedsætter RI sammenlignet med placebo men ikke irritabilitet
Khoshoo & Dhume, 2008 [15]	Randomiseret parallelgruppstudie	Ingen OL-fase	30	Gennemsnit, mdr. Gruppe A: 4,8 (1,18) Gruppe B: 4,3 (1,01) Gruppe C: 4,6 (0,99)	I-GERQ-R ≥ 16	Placebo (gruppe C) vs. lansoprazol: 15 mg × 1 Gruppe A vs. lansoprazol: 7,5 mg × 2 (gruppe B)	2	I-GERQ-R-score: ≥ 6 point-fald*	-	Hurtigst symptomrespons i gruppe B Større behandlingsrespons ved lansoprazolbehandling efter 2 uger
Orenstein et al, 2009 [16]	Multicenter-, randomiseret dobbeltblindet, parallelgruppstudie	Ingen OL-fase	162	Median, uger 16 [4-51]	Gråd/irritabilitet under/i timen efter fødeindtag trods > 1 uges nonfarmakologisk behandling	Placebo vs. lansoprazol < 10 uger: 0,2-0,3 mg/kg > 10 uger: 1-1,5 mg/kg	4	Procentdel med ≥ 50% reduktion i varighed af måltidsrelaterede grådeepisoder	Alvorlige bivirkninger især nedre luftvejsinfektioner var hyppigere ved lansoprazol	Ingen forskel i behandlingseffekt
Winter et al, 2010 [17]	Randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppstudie	4	106	Gennemsnit, mdr. Pantoprazol: 5,15 (2,81) Placebo: 5,04 (2,81)	GSQ-I > 16 + formodet/ symptomatisk/ endoskopisk bekræftet GERD	Placebo vs. pantoprazol 2,5-7 kg: 5 mg × 1 7-15 kg: 10 mg × 1	4	Frafald fra studiet pga. manglende behandlingseffekt	Ingen forskel i hyppighed af bivirkninger	Ingen forskel i tilbage-trækningsraten mellem placebo og pantoprazol
Hussain et al, 2014 [18]	Dobbeltblindet parallelgruppstudie	1-3	231	Gennemsnit, mdr. Rabeprazol: 4,7 (2,54) Placebo: 4,7 (2,65)	I-GERQ-R > 16 + baseret på symptomer	Placebo vs. rabeprazol Gruppe 1: 5 mg × 1 Gruppe 2: 10 mg × 1	5	Dgl. og uglt. I-GERQ-R-score Hyppighed af refluks-episoder	Ingen forskel i hyppighed af bivirkninger	Ingen forskel i symptomforbedringer eller fald i hyppigheden af refluks-episoder mellem placebo og rabeprazol
Loots et al, 2014 [13]	Randomiseret parallelgruppstudie	Ingen OL-fase	51	Gennemsnit, uger HE + esomeprazol: 12 LLP + esomeprazol: 12 HE + AA: 17 LLP + AA: 14	Baseret på symptomer	HE + esomeprazol 1 mg/kg × 1 Vs. LLP + esomeprazol 1 mg/kg × 1 Vs. HE + AA 0-2 mdr.: 1,5 ml 2-4 mdr.: 3 ml 4-6 mdr.: 5 ml Vs. LLP + AA 0-2 mdr.: 1,5 ml 2-4 mdr.: 3 ml 4-6 mdr.: 5 ml	2	Ændring i samlet antal symptomer og varighed af gråd RI i nedre esofagus	-	Ingen behandlingsgrupper oplevede forbedringer i gråd/irritabilitet Syreeksponering var reduceret i de grupper som modtog PPI
Winter et al, 2015 [19]	Multicenter-, randomiseret dobbeltblindet, parallelgruppstudie	2	80	Gennemsnit, mdr. Esomeprazol: 4,9 (2,6) Placebo: 4,9 (3,2)	Baseret på symptomer eller endoskopi	Placebo vs. esomeprazol 3-5 kg: 2,5 mg × 1 5-7,5 kg: 5 mg × 1 7,5-12 kg: 10 mg × 1 OL-fase: samme	4	Frafald fra studiet pga. symptomforværring	Ingen bivirkninger observeret	Ingen forskel i frafald fra studiet mellem placebo og esomeprazol
Azizollahi & Rafeey, 2016 [12]	Randomiseret dobbeltblindet, parallelgruppstudie	Ingen OL-fase	60	Gennemsnit, mdr. Ranitidin: 6,4 (3,10) Omeprazol: 5,2 (2,75)	GSQ-I > 16	Ranitidin: 2-4 mg/kg × 1 Vs. omeprazol: 0,5 mg/kg × 1	2	Ændring i GERD-symptomscore	-	Begge grupper viste signifikant forbedring i de kliniske variable efter behandling

AA = antacida; GERD = gastroesophageal reflux-sygdom; GSQ-I = GERD Symptom Questionnaire for Infants; HE = head of cot elevation; I-GERQ-R = Infant Gastroesophageal Reflux Questionnaire Revised; LLP = left-side positioning; OL = open label; PPI = protonpump hæmmer; RI = reflux index = % af total pH-måletid med pH < 4; SD = standardafvigelse.

*) Statistisk signifikant.

Effekten blev i seks studier målt ved ændring i symptombyrden hos 564 spædbørn [12-16, 18]. I disse studier undersøgte man effekten af omeprazol, lansoprazol og rabeprazol i forskellige doseringsregimer (enten afhængig af alder og/eller vægt eller fast standarddosering) og med en behandlingsvarighed på 2-5 uger [12-16, 18]. *Khoshoo et al* fandt i et studie blandt 30 spædbørn, at der var en klinisk signifikant større nedgang i symptomer efter behandling med lansoprazol end efter placebo [15]. I de resterende fem studier, hvor man sammenlignede effekten af enten rabeprazol, lansoprazol eller omeprazol med placebo [14, 16, 18], H2-receptorantagonisten ranitidin [12] eller et antacidum [13] var der ingen klinisk eller statistisk signifikant forskel mellem behandlingerne. *Loots et al* [13] fandt desuden, at forskellige lejring af spædbørnene ikke påvirkede behandlingseffekten.

I studierne af *Winter et al* [17, 19] undersøgte man andelen af patienter, der frafaldt studiet pga. enten manglende behandlingseffekt eller symptomforværring. I alt 186 spædbørn, der blev behandlet med pantoprazol eller esomeprazol i fire uger [17, 19], blev undersøgt, og der blev ikke fundet nogen forskel i behandlingseffekt sammenlignet med placebo.

Samlet set kan man i studierne ikke påvise, at PPI sammenlignet med placebo, ranitidin eller et antacidum har en nedsættende effekt på GERD-symptomer.

DOSERINGEN AF PROTONPUMPEHÆMMERE HOS SPÆDBØRN

Khoshoo et al og *Hussain et al* [15, 18] sammenlignede effekten af forskellige doseringsregimer af PPI med placebo. *Khoshoo et al* [15] undersøgte effekten af lansoprazol 7,5 mg to gange dagligt eller lansoprazol 15 mg en gang dagligt sammenlignet med placebo. Efter en uges behandling var der en større nedgang i symptomer i gruppen behandlet med lansoprazol 7,5 mg to gange dagligt kontra 15 mg en gang dagligt (≥ 6 point fald på I-GERQ-R-scoren hos 67% vs. 33%), men denne forskel forsvandt efter to ugers behandling. Effekten i begge lansoprazolgrupper var dog større end ved placebo.

Hussain et al [18] undersøgte effekten rabeprazol 5 mg eller 10 mg en gang dagligt sammenlignet med placebo,

og de fandt ingen forskel i behandlingseffekten mellem grupperne efter fem ugers behandling.

PÅVIRKNING AF pH I VENTRIKLEN

Loots et al og *Moore et al* [13, 14] anvendte pH-målinger til yderligere at vurdere effekten af PPI. *Moore et al* [14] registrerede pH i øsofagus og fandt, at omeprazol 10 mg en eller to gange dagligt (vægt under/over 10 kg) nedsatte den samlede tid med pH < 4 i højere grad end placebo, dog uden en nedgang i symptombyrden. Ligeledes fandt *Loots et al* [13] en nedgang i tiden med pH < 4 hos patienter, som var blevet behandlet med esomeprazol 1 mg/kg, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med et antacidum, også uden nedgang i symptombyrden.

Behandling med PPI kan altså frembringe en stigning i pH, der dog ikke følges af en forskel i symptombyrden mellem grupperne.

SIKKERHED VED BEHANDLING MED PROTONPUMPEHÆMMEREHOS SPÆDBØRN

I fem studier blev der rapporteret om bivirkninger ved PPI-behandling. *Orenstein et al* [16] observerede flere alvorlige bivirkninger ved behandling med lansoprazol enten 0,2-0,3 mg/kg eller 1,0-1,5 mg/kg (alder under/over ti uger) end ved behandling med placebo. De hyppigst rapporterede alvorlige bivirkninger var øvre og nedre luftvejs-infektioner, som blev observeret hos 5%. I fire studier var hyppigheden af bivirkninger ved PPI- og placebo-behandling ens [14, 17-19], mens der i tre studier ikke blev omtalt bivirkninger [12, 13, 15]. Da det største studie kun inkluderede 231 børn [18], kan mindre hyppige bivirkninger ikke afvises.

DISKUSSION

På baggrund af otte randomiserede kliniske studier, som tilsammen inkluderede 750 spædbørn uden anden kendt sygdom, finder vi begrænset evidens for effekt af PPI hos spædbørn med GERD uden anden kendt sygdom. Bivirkninger blev rapporteret i fem studier, hvoraf hyppigheden var ens ved eksponering af PPI og placebo i fire studier [14, 17-19]. De hyppigste alvorlige bivirkninger var øvre og nedre luftvejs-infektioner.

Effekt på symptombyrden

I syv af otte studier fandt man en nedgang i symptombyrden i både den aktivt behandlede gruppe og placebogruppen [12, 14-19], og en behandlingseffekt kan derfor til dels forklares af placeboeffekten. Derudover kan effekten skyldes en fejlinklusion af patienter med GER, da der ikke findes en gylden standard for diagnosticering af GERD [1]. Spædbørn med GER kan være blevet inkluderet, hvis forældrene samtidig har rapporteret tilstedeværelse af gråd og irritabilitet. Total remission blandt spædbørn med GER ses hos 90% inden for det første leveår, bl.a. grundet indtag af gradvist fastere mad, tiltagende tid brugt i oprejst stilling samt modning af den nedre øsofageale sfinkter [2, 20, 21]. I fem ud af syv studier, hvor symptombyrden blev nedsat i begge grupper, registrerede man data i fire eller flere uger [14, 16-19], hvorfor den naturlige udvikling og modning kan forklare remissionen.

Det eneste studie, hvor man ikke registrerede nedgang af symptomer ved behandling med hverken esomeprazol eller antacidum, var i studiet af *Loots et al* [13]. En forklaring kunne også her være en fejlinklusion af GER-patienter, samt at patienterne havde en lavere alder end patienterne i de øvrige studier, og at studiet kun varede to uger, hvorfor en betydelig modning ikke kan forventes.



Barn med gastroøsofageal reflux-sygdom Foto: Colourbox

Studiernes heterogenitet

De inkluderede studier var heterogene både i forhold til de anvendte diagnostiske kriterier, som ikke er validerede til diagnosticering af GERD [1], og i forhold til valg af metode til vurdering af behandlingseffekt. Derudover anvendte man i to studier et studiedesign, hvor alle inkluderede spædbørn modtog PPI-behandling 2-4 uger forud for randomiseringen [17, 19]. Hos voksne er det velkendt, at en brat seponering af PPI efter længerevarende behandling kan medføre en genopblussen af symptomer (rebound-fænomen) [22]. Dette blev også observeret blandt de spædbørn, der overgik fra fire ugers PPI-behandling til placebo-behandling [17], hvorfor det kan diskuteres, om dette studiedesign er velegnet.

Dosis af PPI varierede mellem studierne. Hos *Khoshoo et al* [15], der som de eneste observerede en forskel mellem effekten af PPI og placebo, var dosis højere end i de fleste af de øvrige studier og hverken tilpasset spædbørnenes alder eller vægt. Det kan derfor overvejes, om en højere dosis af PPI er nødvendig for at opnå en tilstrækkelig effekt hos spædbørn. I de nyeste danske guidelines fra Dansk Pædiatrisk Selskab anbefales til spædbørn < 12 mdr. en PPI-dosis på 1mg/kg/dag med opjustering til maksimalt 1,7 mg/kg/dag ved behandling af GERD [2]. Ud fra doseringerne i studierne vil den rekommanderede danske dosis ikke være høj nok til at frembringe en signifikant effekt af PPI sammenlignet med placebo.

Sygdommens ætiologi

Syreeksplosion i øsofagus formodes at være årsag til GERD-symptomerne, men i de to studier, hvor man anvendte pH-målinger, var der ingen sammenhæng mellem symptomreduktion og pH-stigning [13, 14]. Det kan derfor overvejes, hvorvidt GERD har en anden kompleks ætiologi. Derudover er det værd at bemærke, at pH i ventriklen hos nyfødte ligger > 5 og først falder til 2-4 i løbet af de første to leveår [6].

KONKLUSION OG FREMTIDIGE STUDIER

PPI bør ikke anvendes som førstelinjebehandling til spædbørn med GERD på baggrund af nuværende evidens. I stedet bør nonfarmakologiske tiltag være førstevalg. I fremtidige studier bør man klarlægge patofysiologien bag GERD for bedre at kunne målrette fremtidige behandlinger. Desuden bør man i studierne have fokus på at finde den optimale dosis samt behandlingsvarighed af PPI til spædbørn, da farmakokinetikken er væsentligt anderledes end hos voksne.

Korrespondance *Kim Dalhoff*. E-mail: kim.peder.dalhoff@regionh.dk

Antaget 21. januar 2022

Publiceret på ugeskriftet.dk 11. april 2022

Interessekonflikter ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2022;184:V08210634

SUMMARY

The efficacy and safety of proton pump inhibitors in infants with reflux

Josephine Meyer Tyron, Astrid Eliassen, Kim Dalhoff & Mia Muusfeldt Nørgaard

Ugeskr Læger 2022;184:V08210634

Proton pump inhibitors (PPIs) are widely used in Denmark as a treatment for gastroesophageal reflux disease (GERD) in infants under 12 months of age. In this review, we investigated the efficacy and safety of treatment with PPI against GERD in infants. We found that PPIs increased ventricular pH in infants but without a decline in symptoms of GERD compared with placebo. More frequent and serious adverse effects were observed after PPI treatment than after placebo. The available published evidence indicates that PPIs cannot be recommended as a treatment for GERD in infants.

REFERENCER

1. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint Ugeskr Læger 2022;184:V08210634

- recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):516-554.
2. Dansk Pædiatrisk Selskab. Refluks hos spædbørn 0-12 måneder, 2020. http://paediatri.dk/images/dokumenter/Retningslinjer_2020/Refluksguideline_vs_2.0.pdf (4. mar 2021).
 3. Singendonk M, Goudswaard E, Langendam M et al. Prevalence of gastroesophageal reflux disease symptoms in infants and children: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2019;68(6):811-817.
 4. Gan KH, Geus WP, Lamers CB et al. Effect of omeprazole 40 mg once daily on intraduodenal and intragastric pH in H. pylori-negative healthy subjects. *Dig Dis Sci.* 1997;42(11):2304-9.
 5. Sundhed.dk. Gastroøsofageal refluks sygdom, 2018. www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/mave-tarm/tilstande-og-sygdomme/spiseroer/gastrooesofageal-reflukssygdom/ (13. jul 2021).
 6. Holst H. Lægemedler til Børn. I: Dalhoff KP, Andersen SE, red. *Anvendt klinisk farmakologi.* FADL's Forlag, 2021:130-141.
 7. Ward RM, Kearns GL. Proton pump inhibitors in pediatrics: mechanism of action, pharmacokinetics, pharmacogenetics, and pharmacodynamics. *Paediatr Drugs.* 2013;15(2):119-131.
 8. Danmarks Statistik. Fødsler, 2021. <https://www.dst.dk/da/Statistik/emner/befolkning-og-valg/foedsler/foedsler> (4. mar 2021).
 9. Sundhedsdatastyrelsen. Statistik for det årlige salg af lægemidler i Danmark 1996-2020. <https://medstat.dk/da> (9. marts 2021).
 10. Dansk Selskab for Gastroenterologi og Hepatologi. Gastroøsofageal refluks sygdom: diagnostik og behandling, 2018. <https://www.dsgh.dk/index.php/ovre-gi/gastrooesofageal-reflukssygdom-diagnostik-behandling> (1. jul 2021).
 11. Chen I, Gao W, Johnson AP et al. Proton pump inhibitor use in infants: FDA reviewer experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54(1):8-14.
 12. Azizollahi H, Rafeey M. Efficacy of proton pump inhibitors and H2 blocker in the treatment of symptomatic gastroesophageal reflux disease in infants. *Korean J Pediatr.* 2016;59(5):226-30.
 13. Loots C, Kritas S, Wijk M et al. Body positioning and medical therapy for infantile gastroesophageal reflux symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;59(2):237-43.
 14. Moore D, Tao BSK, Lines DR et al. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 2003;143(2):219-23.
 15. Khoshoo V, Dhume P. Clinical response to 2 dosing regimens of lansoprazole in infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46(3):352-4.
 16. Orenstein S, Hassall E, Furmaga-Jablonska W et al. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *J Pediatr.* 2009;154(4):514-520.
 17. Winter H, Kum-Nji P, Mahomedy S et al. Efficacy and safety of pantoprazole delayed-release granules for oral suspension in a placebo-controlled treatment-withdrawal study in infants 1-11 months old with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(6):609-18.
 18. Hussain S, Kierkus J, Hu P et al. Safety and efficacy of delayed release rabeprazole in 1- to 11-month-old infants with symptomatic GERD. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(2):226-36.
 19. Winter H, Gunasekaran T, Tolia V et al. Esomeprazole for the treatment of GERD in infants ages 1-11 months. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;60(suppl 1):S9-15.
 20. U.S. Food & Drug Administration. Babies spitting up-normal in most cases, 2013. <https://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/babies-spitting-normal-most-cases> (27. jul 2021).
 21. Sundhed.dk. Gastroøsofageal refluks hos børn, 2020. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/paediatri/tilstande-og-sygdomme/mave-tarm/gastrooesofageal-refluks-hos-boern/> (27. juli 2021).
 22. Sundhed.dk. Mavesyrerrelaterede lidelser (D), 2020. <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/information-til-praksis/sjaelland/almen-praksis/laegemedler/basislisten-sjaelland/mavesyrerrelaterede-lidelser/> (4. marts 2021).