

Il reflusso gastroesofageo: come eravamo

Enrico Valletta*, Luciano de Seta**, Gianni Piras***, Paolo Siani° e il Gruppo di Studio°°

*UO Pediatria, Ospedale "Morgagni-Pierantoni", AUSL di Forlì; **UO Pediatria, Ospedale "San Paolo", Napoli; ***Associazione Culturale Pediatri; °UO Pediatria, AORN "Cardarelli", Napoli; °°Silvio Ardaù, ASPECO; Laura Dell'Edera, ACP Puglia e Basilicata; Daniela Danieli e Silvia Zanini, ACP Verona; Annalisa Monolo e Carla Gussoni, ACP Milano; Giuseppe Primavera, ACP Trinacria; Antonella Stazzoni e Franco Mazzini, ACP Romagna; Leila Auriti, ACP Umbria; Giulia De Stefanis, ACP Lazio; Daniele De Brasi e Augusto Mastrominico, UO Pediatria, AORN "Cardarelli", Napoli; Paolo Kosova, UO Pediatria, Ospedale "San Paolo", Napoli; Michele Citrano, UO Pediatria, Ospedale "Casa del Sole", Palermo; Giovanna Fontanelli, TIN, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria; Martina Fornaro e Paolo Baldassarri, UO Pediatria, Ospedale "Morgagni-Pierantoni", AUSL di Forlì.

Abstract

The way we managed gastroesophageal reflux

Introduction We investigated the strategies of clinical approach to gastroesophageal reflux (GER) among primary care (PCP) or hospital (HP) pediatricians.

Material and methods Retrospective data on diagnostic and therapeutic approach to suspected GER disease in 0- to 13-year children were collected by a group of paediatricians.

Results Records of 107 children were collected by 11 PCP and 5 HP. Seventy-eight percent of children followed by PCP were <1 year of age. Regurgitation, vomiting, irritability in infants and poor weight gain were the most frequently reported symptoms at presentation. Among respiratory symptoms, cough and apnoea were often related to a possible GER disease. Fifty-nine percent of children by-passed their PCP directly accessing to specialist consultation in hospital. The results of our survey are discussed with special reference to diagnostic workup, lifestyle changes and pharmacologic therapy adopted by the paediatricians.

Discussion The paediatricians involved in the study showed a rather well-balanced approach to the child with suspected pathologic GER. The first year of life still remains challenging as far as frequency of presentation and appropriateness of clinical approach are concerned.

Quaderni acp 2012; 19(2): 52-56

Key words Gastroesophageal reflux. Diagnosis. Therapy. Infant. Survey

Introduzione Abbiamo indagato quali fossero stati, negli anni recenti, i comportamenti diagnostico-terapeutici dei pediatri nei confronti del reflusso gastroesofageo (RGE).

Materiali e metodi Un gruppo di pediatri di famiglia (PdF) e di pediatri ospedalieri (PO) ha raccolto retrospettivamente i dati sul percorso diagnostico-terapeutico dei bambini di 0-13 anni seguiti per sospetta malattia da RGE.

Risultati 11 PdF e 5 PO hanno raccolto complessivamente i dati di 107 bambini.

Il 78% dei bambini visti dai PdF aveva meno di un anno di età. Rigurgito, vomito, irritabilità nel lattante e rallentamento della crescita sono stati i problemi più frequentemente riportati. Tra i sintomi respiratori, la tosse e l'apnea sono stati più spesso messi in relazione con una possibile malattia da RGE. Nel 59% dei casi il bambino è giunto allo specialista senza esservi stato inviato dal proprio PdF. Vengono discussi i dati relativamente alla diagnostica di laboratorio e strumentale, alla terapia farmacologica e ai provvedimenti non farmacologici preferenzialmente impiegati dai PdF e dai PO.

Discussione Tra i pediatri partecipanti emerge un comportamento complessivamente equilibrato nei confronti del sospetto di malattia da RGE. Il primo anno di vita si conferma come periodo particolarmente delicato per la frequenza di presentazione per l'appropriatezza dell'approccio clinico.

Parole chiave Reflusso gastroesofageo. Diagnosi. Terapia. Lattante. Indagine

Introduzione

Il reflusso gastroesofageo (RGE), la sua diagnosi, la sua terapia e la sottile linea di demarcazione che lo separa dalla clinicamente ben più rilevante *malattia da reflusso gastroesofageo* (MRGE) sono argomenti che da almeno venti anni occupano una parte considerevole della letteratura gastroenterologica pediatrica internazionale. Abbiamo assistito alla nascita e al tramonto di farmaci apparentemente risolutivi (cisapride), di tecniche diagnostiche ritenute infallibili (pH-metria esofagea), al dilagare di diagnosi cliniche o strumentali (ecografia) spesso approssimative e all'uso, quasi sempre off-label, di terapie (inibitori di pompa protonica - IPP) tanto efficaci quanto inappropriate. Dopo una lunga fase che abbiamo definito di "entusiasmo esplorativo", per un fenomeno che appariva particolarmente pervasivo soprattutto nei primissimi anni di vita, un importante momento di revisione critica si concretizza nel 2001 con la pubblicazione delle raccomandazioni del NASPGHAN sulla diagnosi e trattamento del RGE in età pediatrica [1-2]. Già in quelle Linee Guida si poneva particolare attenzione alla differenza esistente tra reflusso e malattia da reflusso sottolineando, in particolare nel bambino piccolo, la natura para-fisiologica del primo e la necessità di un'attenta valutazione clinico-strumentale per definire correttamente la seconda. L'impressione è che, negli anni successivi, queste raccomandazioni siano rimaste in larga parte inascoltate, se è vero che l'utilizzo degli IPP nel lattante e nel bambino ha conosciuto un incremento apparentemente inarrestabile e tale da suscitare nella letteratura un'altrettanto crescente perplessità [3-6].

Le riflessioni più volte fatte in ACP (Congressi di Tabiano e Palermo 2010 e Tabiano 2011) e fuori dall'ACP [1-7-10]

Per corrispondenza:

Enrico Valletta

e-mail: e.valletta@ausl.fo.it

ricerca

e la pubblicazione, nel 2009, delle nuove Linee Guida congiunte NASPGHAN-ESPGHAN ci hanno indotto a verificare quali fossero state fino a oggi le nostre consuetudini diagnostico-terapeutiche in tema di RGE [1-7-10]. Lo studio, come era stato inizialmente concepito, doveva svilupparsi in due fasi, una retrospettiva e una prospettica per consentire un confronto nei comportamenti dei pediatri prima e dopo la diffusione delle raccomandazioni NASPGHAN-ESPGHAN. In questa sede daremo conto dei soli dati relativi alla fase retrospettiva conclusasi nel febbraio 2011 [11].

Pazienti e metodi

La popolazione oggetto dello studio è costituita da bambini di età 0-13 anni seguiti per sospetta MRGE prima del 2009 da pediatri che operano in strutture ospedaliere (PO) o come pediatri di famiglia (PdF). Il reclutamento dei pediatri partecipanti è avvenuto su base volontaria dopo avere reso noto il protocollo di studio in occasione di alcuni eventi ACP e sul sito web di ACP. I dati clinici relativi ai pazienti sono stati tratti dagli archivi in possesso dei partecipanti allo studio e raccolti in forma anonima mediante la compilazione di schede di raccolta dati con riguardo a: tempi e modalità di presentazione dei sintomi, iter diagnostico seguito, impiego di indagini strumentali e/o invasive, tipo e durata del trattamento non farmacologico e farmacologico proposti, esito delle indagini diagnostiche e del trattamento. I dati sono stati elaborati con statistica descrittiva e, ove opportuno, è stato utilizzato il test del chi quadro per confronti tra i gruppi.

Risultati

Hanno dato iniziale adesione alla ricerca 11 reparti ospedalieri di Pediatria (gruppo PO) e 52 tra gruppi ACP e singoli PdF (gruppo PdF) associati all'ACP. Solo 5 (45%) degli ospedali e 11 (21%) tra i gruppi PdF associati all'ACP hanno effettivamente arruolato e inviato dati di pazienti. Sono stati reclutati complessivamente 107 bambini (55 maschi), di cui 44 (41%) nel gruppo PdF e 63 nel gruppo PO. L'età di esordio dei sintomi è riportata nella *figura 1*.

Nel gruppo PdF quasi l'80% dei pazienti aveva <1 anno di età, mentre nel gruppo

FIGURA 1: DISTRIBUZIONE DEI BAMBINI PER ETÀ ALLA PRESENTAZIONE

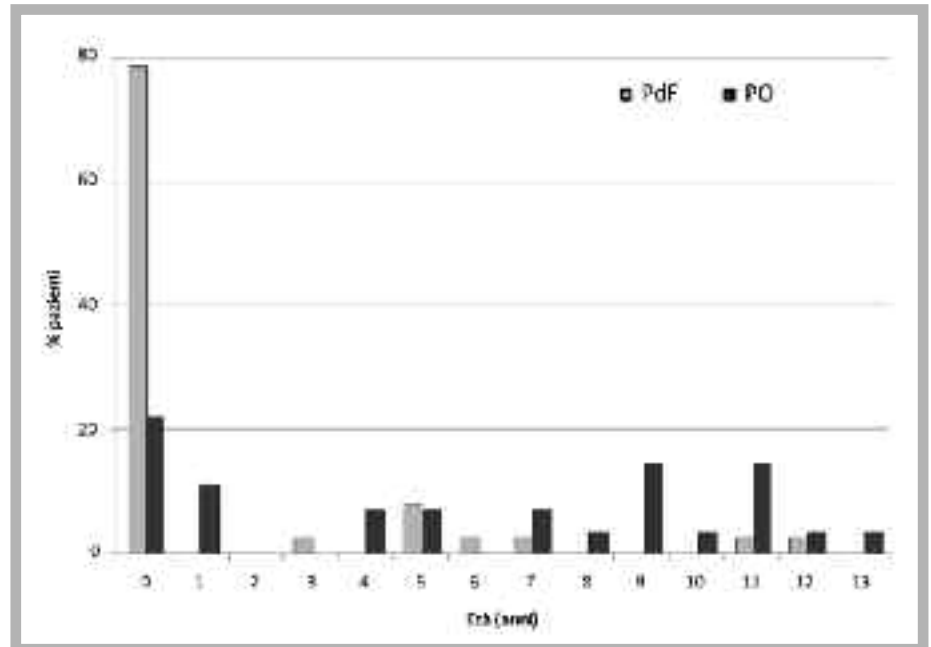
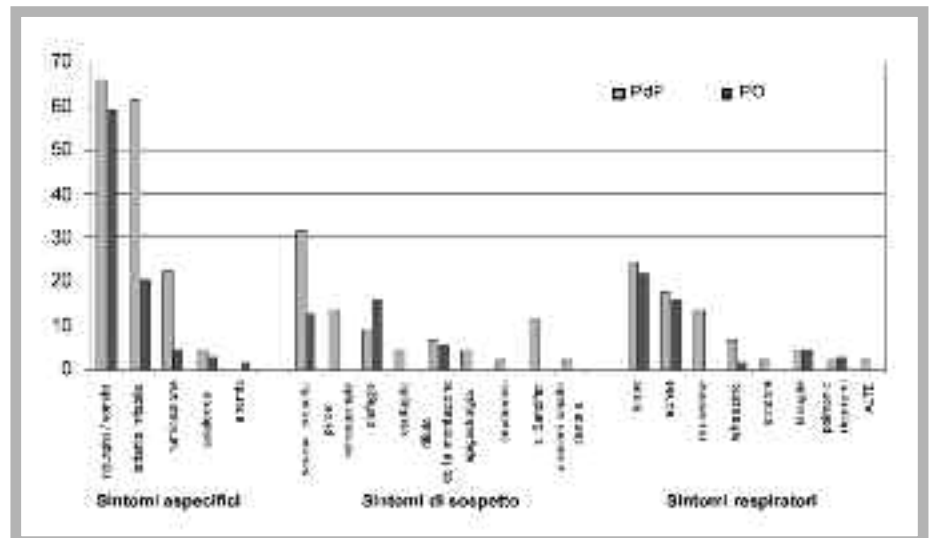


FIGURA 2: DISTRIBUZIONE DEI SINTOMI ALL'ESORDIO



PO l'età era più uniformemente distribuita.

La frequenza relativa ai sintomi di presentazione è riportata nella *figura 2*. I sintomi meno specifici per MRGE quali rigurgito/vomito (60%) e irritabilità nel lattante (61%) sono stati quelli più frequentemente riportati mentre, tra quelli presumibilmente più suggestivi di un reale problema clinico, il rallentamento della crescita ponderale (32%) e la piroisi hanno più spesso indotto in sospetto soprattutto il PdF. Non irrilevante la per-

centuale di sintomi respiratori attribuiti in prima istanza a un possibile RGE con particolare evidenza per tosse, apnea e raucedine.

Lo spettro dei provvedimenti, farmacologici e non, presi al momento della presentazione è riportato nella *figura 3*. Il gruppo PO tende a essere trattato preferenzialmente con provvedimenti farmacologici, mentre il gruppo dei PdF si orienta prevalentemente su terapie non farmacologiche. I farmaci più utilizzati sono gli IPP e gli anti-H₂, soprattutto

all'interno del gruppo ospedaliero (*figura 4*).

Nel 59% dei casi il bambino è arrivato allo specialista senza esservi stato inviato dal proprio PdF. La richiesta di accertamenti, ematochimici e/o strumentali, è largamente prevalente nei casi trattati in ospedale (86%) rispetto a quelli seguiti dai PdF (14%, $p < 0,001$), con una più frequente prescrizione degli esami ematochimici da parte dello specialista in ospedale (73% vs 25%). Analoga, invece, è la frequenza con la quale vengono prescritti gli esami strumentali, ma con alcune differenze nella tipologia degli esami (*figura 5*). L'EGDS è prevalentemente utilizzata dai PO, mentre il ricorso all'ecografia gastrica riscuote particolari consensi tra i PdF.

Al termine degli accertamenti che sono risultati patologici in 10/14 del gruppo PdF (23% di tutti i pazienti di questo gruppo) e in 19/28 del gruppo ospedaliero (30% del totale), i trattamenti avviati sono riassunti nella *figura 3*. In questo caso c'è stata una maggiore uniformità di comportamenti tra territorio e ospedale, anche se persiste una tendenza al maggiore utilizzo territoriale dei provvedimenti non farmacologici (73% vs 40%, $p = 0,002$), ma un analogo utilizzo dei farmaci rispetto all'ospedale (39% vs 48%, $p = 0,4$). Il trattamento farmacologico successivo poggia ancora e sembra ulteriormente concentrarsi sugli IPP e gli anti- H_2 senza sostanziali variazioni tra i bambini trattati in ospedale o dai PdF (*figura 4*).

Discussione

Riteniamo che la discussione relativa a questa esperienza possa essere condotta su due piani solo apparentemente distinti. Il primo sarà quello relativo a uno degli obiettivi che ci eravamo inizialmente posti, e cioè rivedere le nostre consuetudini nell'approccio diagnostico-terapeutico al RGE. Il secondo prenderà in esame le difficoltà incontrate nel condurre una ricerca che, di fatto, non ha riscosso adesioni sufficienti per poter essere portata a conclusione.

I dati raccolti confermano che l'età più critica per il manifestarsi dei sintomi di un possibile RGE resta il primo anno di vita. Il PdF, in particolare, si trova a fronteggiare la maggior parte dei lattanti che rigurgitano, vomitano, sono irritabili o

FIGURA 3: PROVVEDIMENTI (% PAZIENTI) PRESI PRIMA (PRE) E DOPO (POST) GLI ACCERTAMENTI

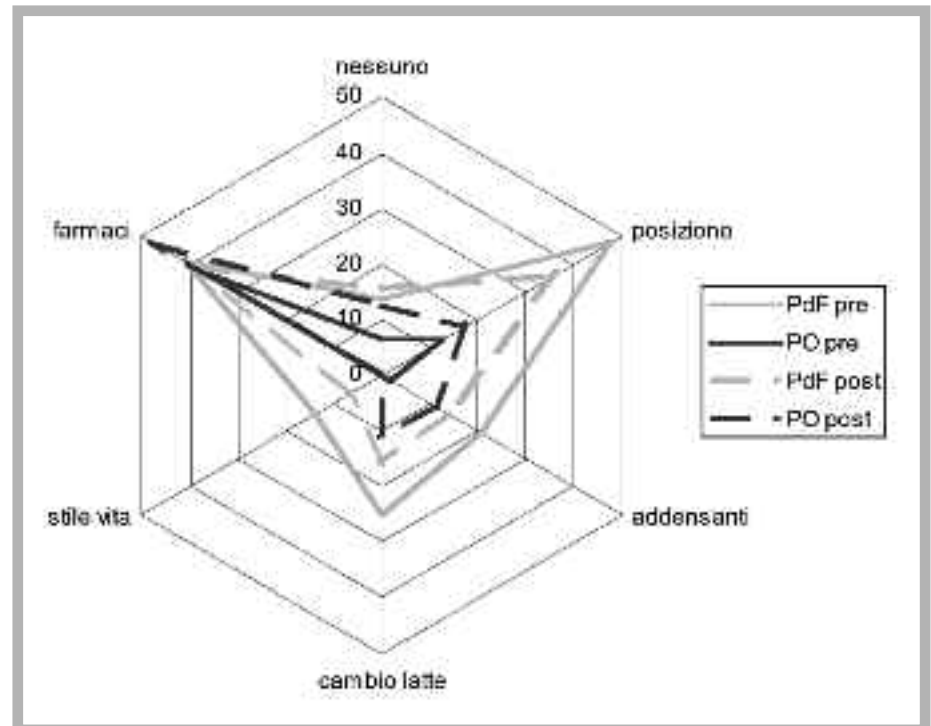
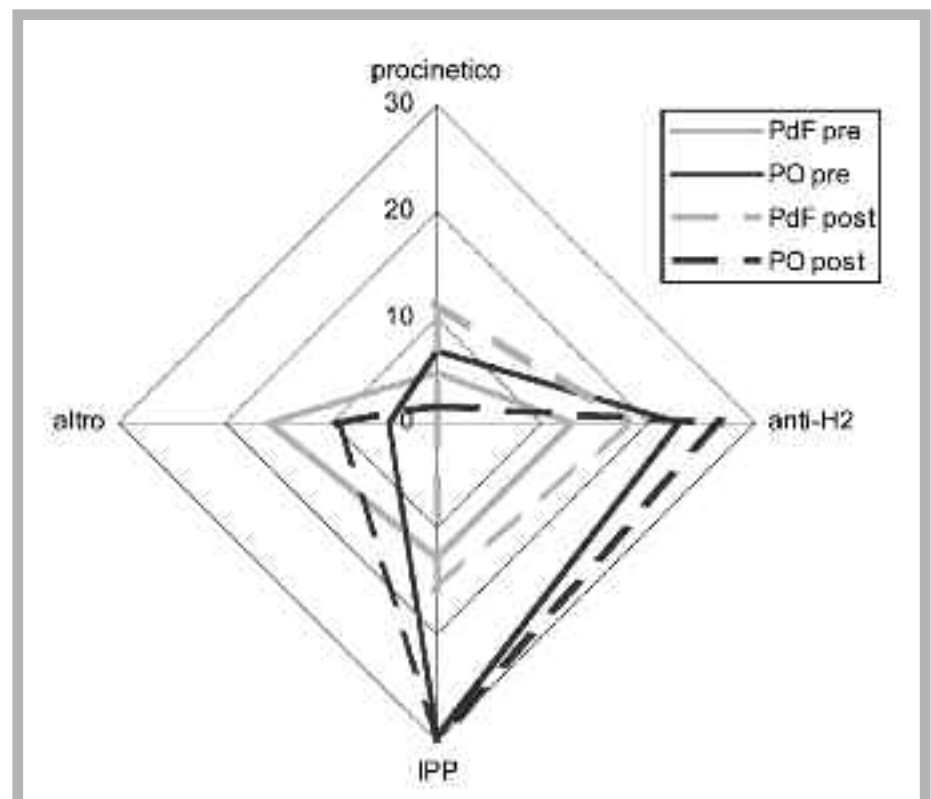


FIGURA 4: UTILIZZO DEI FARMACI (% PAZIENTI) PRIMA (PRE) E DOPO (POST) GLI ACCERTAMENTI

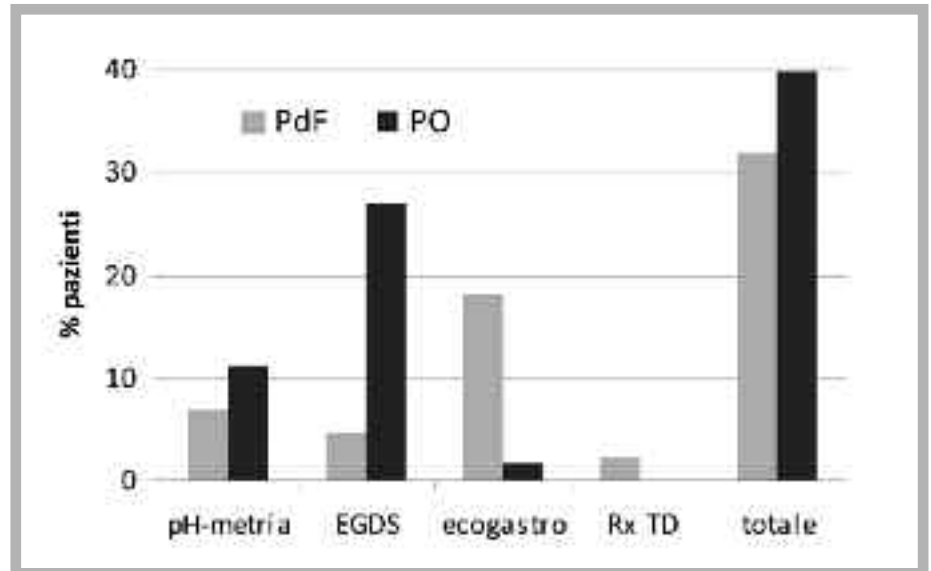


crescono poco. Lo fa in maniera più o meno ortodossa – cercheremo di capirlo poi – ma comunque efficace, se consideriamo che l'impegno dei pediatri ospedalieri in questa fascia d'età è senz'altro molto contenuto. Questo appare logico e in linea, tutto sommato, con quanto si è ormai appreso sulla sostanziale benignità del fenomeno RGE nel primo anno di vita e sulla possibilità di affrontarlo e risolverlo quasi sempre a livello ambulatoriale [12]. Più in generale, i PdF dichiarano di prescrivere raramente (14% dei casi) accertamenti in prima battuta e di inviare allo specialista circa un terzo dei bambini visti per questo problema. Sul versante del pediatra ospedaliero, emerge che più della metà dei bambini giunti in consulenza arriva spontaneamente "scavalcando" il proprio pediatra. La sensazione è che, sia per il PdF che per i genitori, la gestione di un bambino con RGE (complicato o meno) rappresenti ancora un valido motivo di ricorso allo specialista e che arginare la "marea" del reflusso non sia stato facile, nonostante i lodevoli tentativi di evitarne l'eccessiva medicalizzazione. Non trascurabile è la prevalenza dei problemi respiratori alla presentazione (circa un bambino su tre, ma spesso in associazione con altri sintomi gastrointestinali).

È un dato su cui avevamo già puntato l'attenzione in precedenza e che non stupisce, considerando la grande attenzione dedicata dalla letteratura internazionale alla MRGE con espressività extraesofagea (asma, bronchite ricorrente, laringite, apnea, otite e sinusite), sempre sostenuta, peraltro, da evidenze poco convincenti [1-7-13-14]. Talora sono i colleghi ORL che propongono una diagnosi di MRGE a seguito di una laringoscopia con segni specifici di infiammazione sovraglottica. La predittività di questo esame è, in realtà, molto scarsa e la letteratura scoraggia qualsiasi facile associazione in questo senso [11].

Qual è stato il nostro primo approccio a un bambino con sospetta MRGE? Qui l'atteggiamento dei PdF sembra essere più articolato poiché attinge in varia misura sia ai provvedimenti non farmacologici che a quelli farmacologici. Sono semplici provvedimenti pedagogici e di supporto per i genitori che vanno sempre adottati e che consentono, spesso, di contenere i sintomi di un RGE fisiologico

FIGURA 5: ACCERTAMENTI STRUMENTALI PRESCRITTI



[11]. Nel lattante, il latte addensato può avere l'effetto (cosmetico, ma non per questo trascurabile) di ridurre i rigurgiti visibili e un breve (2-4 settimane) periodo di formula idrolisata aiuta a dirimere il dubbio relativamente a una intolleranza alle proteine del latte. Nel bambino più grande (non in età da SIDS) la posizione rialzata e/o prona o sul fianco sinistro durante il sonno, la riduzione del peso in eccesso e qualche precauzione sull'entità del pasto serale possono ridurre gli episodi di RGE. I pediatri ospedalieri, invece, sono più propensi a utilizzare il trial farmacologico, con ranitidina o IPP, come prova indiretta dell'esistenza di una MRGE.

È una pratica, questa, che il pediatra ha mutuato dalla gastroenterologia dell'adulto, ma che ha dimostrato una variabile sensibilità e specificità in dipendenza del contesto nel quale viene utilizzata. Studi recenti sottolineano l'assai dubbia efficacia degli IPP nel trattamento dei sintomi da MRGE nel lattante e anche il profilo di sicurezza richiederebbe ulteriori verifiche, soprattutto nelle terapie a lungo termine [6-12-16]. Le stesse raccomandazioni NASPGHAN-ESPGHAN sconsigliano la somministrazione *ex iuvantibus* di IPP nel lattante con sospetta MRGE, mentre la terapia empirica per un massimo di 4 settimane mantiene una sua validità di supporto diagnostico nel bambino più grande e nell'adolescente con sintomi suggestivi [11].

Come abbiamo visto, il pediatra ospedaliero non solo è più generoso nel ricorso ai farmaci, ma lo è anche nella prescrizione degli accertamenti ematochimici o strumentali (86% vs 14%). Il contesto nel quale opera rende, naturalmente, più propensi all'invasività ed è anche ragionevole pensare a una selezione dei pazienti verso forme di malattia più impegnative rispetto alla pratica ambulatoriale del PdF. Ne emerge, quindi, un più frequente ricorso all'EGDS che, essendo generalmente eseguita in sedazione, rende pressoché obbligatorio un "passaggio" attraverso lo specialista ospedaliero. D'altra parte, alcuni PdF sembrano nutrire ancora fiducia nell'ecografia esofago-gastrica, verosimilmente perché gestibile ambulatoriamente e perché, nonostante non vi sia alcuna evidenza a favore, un certo numero di ecografisti (e pediatri) in strutture pubbliche e private continua a proporla come test diagnostico di RGE patologico. Su questo punto, le recenti Linee Guida sono chiare: «Al momento, l'ecografia non ha alcun ruolo come test diagnostico di routine nella diagnosi di MRGE nel bambino» [11]. Compiuti gli accertamenti e stabilita una diagnosi, la scelta tra terapia non farmacologica e farmacologica è ora più uniforme e, pur rimanendo inalterato l'utilizzo di anti-H₂ e IPP, anche in ospedale si presta maggiore attenzione a quei provvedimenti che, da soli, possono contenere o addirittura risolvere il disturbo.

Un'osservazione che vale per tutto quanto è stato fin qui detto è che il campione di casi ambulatoriali e ospedalieri da noi esaminato non è certamente rappresentativo di quello che è stato l'atteggiamento dei pediatri italiani nei confronti della MRGE negli ultimi anni. Innanzitutto perché la ricerca è stata condotta all'interno dell'ACP e con la collaborazione di pediatri comunque vicini all'associazione. Proprio per la sua natura di associazione che si propone di "fare cultura" tra i propri appartenenti, possiamo presumere che il livello di adesione alle buone pratiche cliniche anche su questo tema si situasse nella fascia alta di un'ipotetica curva di distribuzione.

In secondo luogo perché la natura volontaristica della partecipazione, la relativa discrezionalità nella scelta dei casi da segnalare, la scarsa numerosità delle adesioni e della casistica (largamente inferiori alla numerosità del campione calcolata) e, purtroppo, una certa incompletezza nella trasmissione dei dati richiesti consigliano molta prudenza nell'interpretazione dei risultati.

Volendo, comunque, trarre qualche indicazione dal complesso dei nostri comportamenti, potremmo dire che c'è spazio (soprattutto per il pediatra in ospedale) per fidarci un po' più di noi stessi e dei genitori per un approccio meno farmacologico rivolto al bambino con RGE, che occorre puntare di più sull'evidenza di una MRGE prima di utilizzare farmaci importanti come gli IPP e che, in questo, l'EGDS e in minor misura la pH-metria esofagea (ma non l'ecografia) sono strumenti che possono aiutarci a capire meglio l'entità del problema. In sintesi, una maggiore adesione a quanto riportato nelle recenti Linee Guida potrebbe ridurre il margine di inappropriata diagnostica e terapeutica che ancora caratterizza il tema della MRGE nel bambino. Il lattante che rigurgita rappresenta ancora il paziente-tipo per molti di noi ed è su questo campo che ci giocheremo (almeno numericamente) gran parte della nostra coerenza nell'approccio al RGE. Le scelte clinico-terapeutiche dei pediatri che hanno partecipato all'indagine ci sono parse, a parte che per alcuni aspetti già evidenziati, equilibrate e questo rende forse meno pressante l'esigenza di proseguire nella fase prospettica dello studio.

E qui introduciamo il secondo argomento della discussione, quello relativo alle difficoltà incontrate nel portare a compimento la ricerca. Ricerca che riteniamo si debba considerare conclusa con la fase retrospettiva di cui abbiamo dato qui il resoconto. In estrema sintesi, dobbiamo prendere atto che lo studio (per il tema proposto? le modalità di promozione e conduzione? la lunghezza temporale? la difficoltà nel ricostruire le storie cliniche?) abbia riscosso scarso interesse. L'argomento è apparso, oggettivamente, un po' vecchio, abusato, secondo alcuni largamente superato ("Ormai la MRGE vera non costituisce più un problema, abbiamo capito che è talmente rara che quasi non la vediamo più").

È questo è sicuramente tanto più vero quanto più ci rivolgiamo a un ambiente pediatrico che ha seguito con attenzione l'evoluzione delle evidenze su questa problematica negli ultimi 10 anni. I ripetuti inviti alla partecipazione non hanno sostanzialmente scalfito questa impressione. L'aspetto organizzativo della ricerca in sé è un altro tema su cui riflettere. Tenere le fila di una ricerca multicentrica, diffusa (almeno nelle intenzioni) su tutto il territorio nazionale, della durata prevista di almeno due anni, pur nella sua relativa semplicità concettuale, richiede un discreto sforzo organizzativo che deve assicurare assistenza e continuità dal momento della stesura del protocollo a quello della elaborazione e divulgazione dei risultati.

Tutti noi sappiamo che la ricerca richiede molto tempo-uomo, gli studi multicentrici ne richiedono moltissimo e per molti di noi la ricerca è un lusso che non sempre possiamo permetterci. Non era stato previsto il coinvolgimento dei comitati etici – forse avremmo dovuto – ma se lo avessimo fatto la ricerca sarebbe divenuta subito ingestibile in assenza di uno staff di persone a questo dedicato. Occorre realizzare che la ricerca, oggi, per essere indipendente e di buon livello come è stato nel passato e come è tuttora nel presente dell'ACP, ha bisogno non solo di tenere alta la motivazione, ma anche di potersi avvalere di specifiche competenze scientifiche e organizzative. In sostanza, ha bisogno di risorse e di professionalità.

In un momento in cui l'ACP sta riflettendo su questo, cercando di darsi nuove

regole e rinsaldando collaborazioni importanti, riteniamo che anche questa esperienza possa avere il valore di un utile contributo. ♦

Bibliografia

- [1] Fornaro M, Dal Bon E, Bissolo F, et al. Indicazioni alla pH-metria esofagea. Come abbiamo modificato il nostro comportamento negli ultimi 18 anni. *Medico e Bambino* 2009;28:243-7.
- [2] Rudolph CD, Mazur LJ, Liptak GS, et al. North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 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.
- [3] Colletti RB, Di Lorenzo C. Overview of pediatric gastroesophageal reflux disease and proton pump inhibitor therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:S7-11.
- [4] Barron JJ, Tan H, Spalding J, et al. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:421-7.
- [5] Putnam PE. Stop the PPI express: they don't keep babies quiet. *J Pediatr* 2009;154:475-6.
- [6] Higginbotham TW. Effectiveness and safety of proton pump inhibitors in infantile gastroesophageal reflux disease. *Ann Pharmacother* 2010;44:572-6.
- [7] Ventura A. Il pediatra e il reflusso gastroesofageo. *Medico e Bambino* 2009;28:211-2.
- [8] Marchetti F. Indicazioni per l'utilizzo razionale dei farmaci antiacidi (anti-H₂ e IPP). *Medico e Bambino* 2009;28:250-4.
- [9] SIGENP. Know-how: gli inibitori di pompa protonica in età pediatrica. Area Qualità Srl 2009.
- [10] Romano C, Loddo I. Uso ed abuso degli inibitori di pompa protonica in età pediatrica. *SIGENP News* 2009;1:11-3.
- [11] Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C, et al. Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the NASPGHAN and the ESPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:498-547.
- [12] Campanozzi A, Boccia G, Pensabene L, et al. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: pediatric prospective survey. *Pediatrics* 2009;123:779-83.
- [13] Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut* 2007;56:1654-64.
- [14] Chang AB, Lassarson TJ, Gaffney J, et al. Gastro-oesophageal treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;4:CD004823.
- [15] Van der Pol RJ, Smits MJ, van Wijk MP, et al. Efficacy of proton-pump inhibitors in children with gastroesophageal reflux disease: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:925-35.
- [16] Orenstein SR, 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;154:514-20.