
Regionale forskjeller i bruk av protonpumpehemmere hos barn

ORIGINALARTIKKEL

EMILIE RAAUM CLOSS

Medisinsk fakultet
Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: Har gjennom prosjektoppgave ved medisinstudiet analysert data, søkt opp aktuell litteratur, laget figurer og bidratt i utforming av manuskript. Har godkjent innsendt versjon.

Emilie Raaum Closs er medisinstudent på femteåret.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

MIRIAM LYAMOURI

Medisinsk fakultet
Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: Har gjennom prosjektoppgave ved medisinstudiet analysert data, søkt opp aktuell litteratur, laget figurer og bidratt i utforming av manuskript. Har godkjent innsendt versjon.

Miriam Lyamouri er medisinstudent på sjetteåret.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KNUT ØYMAR

Barne- og ungdomsklinikken
Stavanger universitetssjukehus

og

Klinisk institutt 2
Universitetet i Bergen

Forfatterbidrag: Har bidratt i tolkning av data og utforming av manuskript. Har godkjent innsendt versjon.

Knut Øymar er dr.med., spesialist i barnesykdommer, overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KETIL STØRDAL

ketil.stordal@gmail.com

Barneklubben

Oslo universitetssykehus

og

Institutt for klinisk medisin

Universitetet i Oslo

Forfatterbidrag: Har utformet ideen, innhentet data fra de aktuelle kildene, analysert data og skrevet utkastet til tekst. Har godkjent innsendt versjon.

Ketil Størdal er dr.med., spesialist i barnesykdommer, overlege og professor.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Fysiologisk gastroøsofageal refluks i spedbarnsalder er vanskelig å skille fra reflukssykdom. Internasjonale retningslinjer anbefaler restriktiv bruk av syrehemmende behandling til spedbarn på grunn av mangel på dokumentert effekt, men for både spedbarn og eldre barn har bruken økt de siste åra. Formålet med studien er å beskrive endring over tid og geografisk variasjon i utredning og behandling for mistenkt gastroøsofageal reflukssykdom.

MATERIALE OG METODE

I aggregerte data fra Legemiddelregisteret for perioden 1.1.2007–31.12.2020 undersøkte vi regionale forskjeller i antall utleveringer av protonpumpehemmere til barn og ungdom. Data fra Norsk pasientregister ble analysert for å kartlegge bruken av 24-timers pH-måling og gastroskopi, som kan støtte mistanken om gastroøsofageal reflukssykdom.

RESULTATER

Antall utleveringer av protonpumpehemmere første leveår økte, og var høyest i Helse Sør-Øst med 10,1 per 1 000 barn i 2007 og 54,7 per 1 000 barn i 2020 (relativ risiko 5,4, 95 %-konfidensintervall 4,6 til 6,4). Antall utleveringer i 2020 var 64 % høyere i Helse Sør-Øst sammenlignet med Helse Nord og Helse Midt-Norge. Antall gastroskopier endret seg lite, men bruk av 24-timers pH-måling falt med 52 % fra 2016 til 2020.

FORTOLKNING

Bruk av protonpumpehemmere til spedbarn har økt betydelig på tross av retningslinjer. Sammen med geografisk variasjon kan dette tyde på overbehandling av fysiologisk refluks hos spedbarn. Færre utredninger tyder på

at en økende andel blir behandlet uten støttende diagnostikk.

Hovedfunn

Bruk av protonpumpehemmere økte betydelig for aldersgruppen 0–17 år i alle fire helseregioner fra 2007 til 2020.

Spedbarn i Helse Sør-Øst hadde 64 % høyere bruk av protonpumpehemmere enn spedbarn i Helse Nord og Helse Midt-Norge.

Barn og ungdom i alderen 1–17 år i Helse Sør-Øst hadde 67 % høyere bruk av protonpumpehemmere enn barn og ungdom i Helse Nord og Helse Midt-Norge.

Gastroøsofageal refluks er tilbakestrømming av innhold i magesekken til spiserøret. Etter måltider er slik refluks vanlig, og de fleste episoder gir ingen symptomer. Termen gastroøsofageal reflukssykdom brukes når refluks gir plagsomme symptomer eller komplikasjoner (1). Skillet mellom fysiologisk og patologisk refluks er naturlig nok ikke skarpt, men avhengig av individuell toleranse for symptomer, sensitivitet i spiserøret og om refluksepisoder oppleves som plagsomme.

Hos spedbarn (barn yngre enn ett år) er gulping normalt: 67 % har minst én episode daglig, og 23 % har fire eller flere episoder daglig ved fire til seks måneders alder (2). Dette avtar raskt det første leveåret, og ved ett års alder har i overkant av 5 % daglige episoder (2, 3). Endringen kan forklares av en økende andel fast føde, mindre måltidsvolum i forhold til kroppsstørrelse, mindre tid i liggstilling og fysiologisk modning av nedre lukkemuskel i spiserøret (1).

I magesekken er pH > 4 store deler av døgnet de første levemånedene, og innholdet i de fleste refluksepisoder er derfor moderat surt, og uten aktivert pepsin (4, 5). Reflukspolmer i denne alderen er dermed oftere et volumproblem enn et syreproblem. Behandling med protonpumpehemmere hos spedbarn har ikke vist bedre effekt enn placebo i noen av de fem randomiserte studiene oppsummert i metaanalyser (6, 7). I internasjonale retningslinjer er slik behandling derfor ikke anbefalt uten utredning hos spesialist (1). I den norske kampanjen *Gjør kloke valg* og den internasjonale *Choosing Wisely* anbefales restriktiv bruk av protonpumpehemmere hos spedbarn (8). Likevel er det nylig vist at utleveringer av protonpumpehemmere til spedbarn har økt 5–6 ganger i Norge og Sverige mellom 2007 og 2020 og 3,5 ganger i Danmark (9). Tilsvarende økning er rapportert fra flere land (10, 11).

Hos barn og ungdom mellom 1 og 17 år øker også bruk av protonpumpehemmere (12), men det er funnet en raskere økning i Norge enn i Sverige og Danmark (13). I denne aldersgruppen er imidlertid dokumentasjonen av effekt bedre, og kortvarig prøvebehandling i fire til åtte uker uten endoskopi eller pH-måling kan forsøkes som utredning ved mistanke om reflukssykdom (1). Også her er imidlertid symptomene ofte uspesifikke. Effekt av prøvebehandling med protonpumpehemmere kan overvurderes, blant

annet fordi seponering kan gi økte reflukslignende symptomer hos individer uten reflukssykdom (14). Derfor er supplerende undersøkelser anbefalt ved langvarig bruk hos barn eldre enn ett år (1). Økende kunnskap om bivirkninger ved langtidsbruk av protonpumpehemmere tilsier en restriktiv bruk (15, 16). Formålet med studien er å beskrive endringer over tid og geografiske forskjeller mellom fylker og helseregioner i Norge i utlevering av protonpumpehemmere og utredning for mistenkt reflukssykdom hos barn.

Materiale og metode

Studien er en observasjonsstudie som omfatter alle pasienter i aldersgruppen 0–17 år med folkeregisteradresse i Norge i perioden 2007–20. Befolkningsdata med antall innbyggere etter fødselsår og bostedsfylke er hentet fra åpent tilgjengelige data ved Statistisk sentralbyrå (SSB). Vi sammenligner her data fra første (2007–13) og andre del (2014–20) av perioden.

Legemiddelregisteret (tidligere Reseptregisteret) har etter søknad utlevert aggregerte data om antall utleveringer fra apotek med protonpumpehemmer (ATC-kode A02BC) per fylke og kalenderår etter alder på mottaker i hele år. Legemiddelregisteret forvaltes av Folkehelseinstituttet, og har siden 2004 lagret data på individnivå for alle reseptpliktige legemidler utlevert fra norske apotek (17). Til de yngste barna kan det i enkelte tilfeller bli utlevert legemidler uten registrering av fullstendig personnummer, særlig gjelder dette de første åra etter at registeret ble opprettet i 2004. For å unngå mulige skjevheter omfatter data i artikkelen legemidler både med og uten registrert personnummer. Legemiddeldata er oppgitt som antall utleveringer fra apotek (flere pakninger kan bli utlevert hver gang) og som antall unike individer som har fått utlevert legemidlet. Synonymt med *utleveringer* benytter vi her *bruk av protonpumpehemmere*, selv om det ikke er registrert faktisk inntak av legemidlet.

Alder ved utlevering er beregnet som utleveringsår minus fødselsår, og er derfor ikke eksakt alder. I kategorien yngre enn ett år finner vi barn som har fått medisin samme år som fødselsår. Fordi disse barna i gjennomsnitt har vært observert i et halvt år, har vi i beregningene av andel utleveringer for denne gruppen brukt som nevner det aktuelle årets fødselstall dividert med to.

Norsk pasientregister har siden 2008 registrert diagnoser og prosedyrer på individnivå. Aktuell utredning ved mistanke om gastroøsofageal reflukssykdom er gastroskopi (prosedyrekode UJD02 og UJD05) og 24-timers pH-måling i spiserøret (kode JCFX1/10/15/20). Data om 24-timers pH-måling for 2008–09 er ufullstendige, og rapporteres ikke her. Tall på prosedyrer er utlevert samlet i aggregert format etter fylke og kalenderår for hele aldersgruppen 0–17 år.

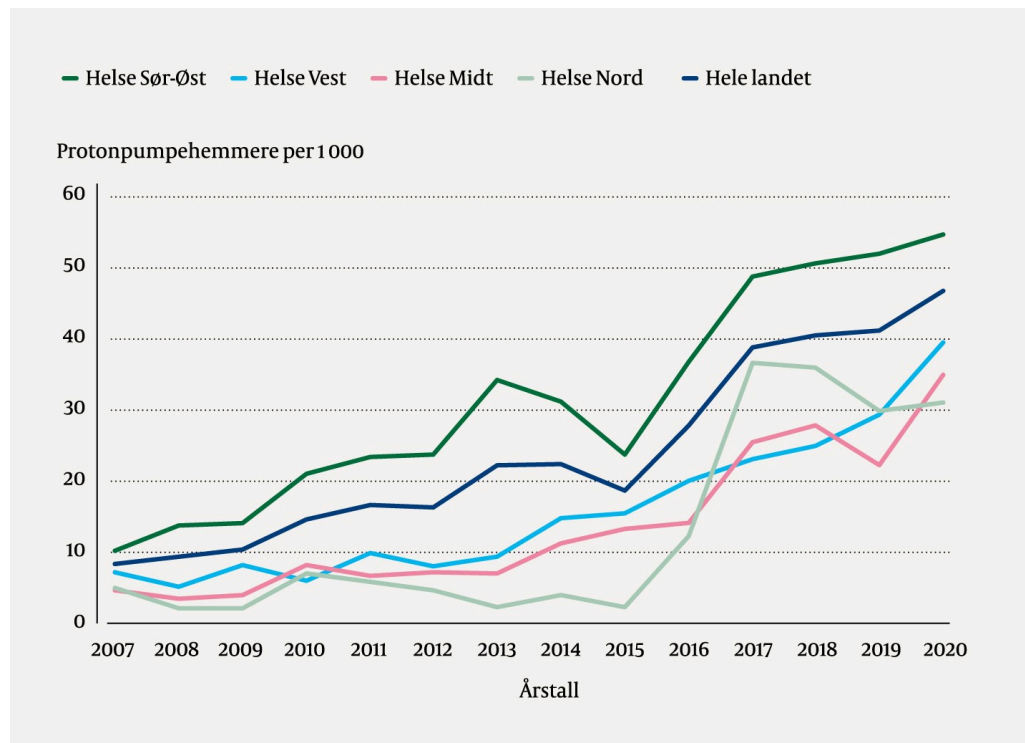
Studien er basert på aggregerte data, og ikke individdata, og har derfor ikke vært vurdert av Regional komite for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK). Tallverdier < 5 er ikke spesifisert i datasettet av personvern hensyn, og i beregningene er dette erstattet med medianverdi for intervallet (2,5).

Statistikk

Vi brukte Microsoft Excel til beregning av deskriptive data og til å lage figurer der andel med utleverte protonpumpehemmere er oppgitt per 1 000 innbyggere i aldersgruppe og bostedsregion. Stata 16.0 (StataCorp 2019, College Station, Texas, USA) ble brukt for beregning av relativ risiko (RR) med konfidensintervall (KI). Legemiddeldata oppgis som andeler av befolkningen per 1 000 individer etter alder og bostedsfylke eller region etter befolkningsdata fra Statistisk sentralbyrå. Data for geografiske forskjeller i supplerende undersøkelser er gjort på helseregionsnivå for å unngå små tall i enkelte av kategoriene og fordi prosedyrer for utredning kan være samlet ved mer spesialiserte avdelinger innenfor regionene.

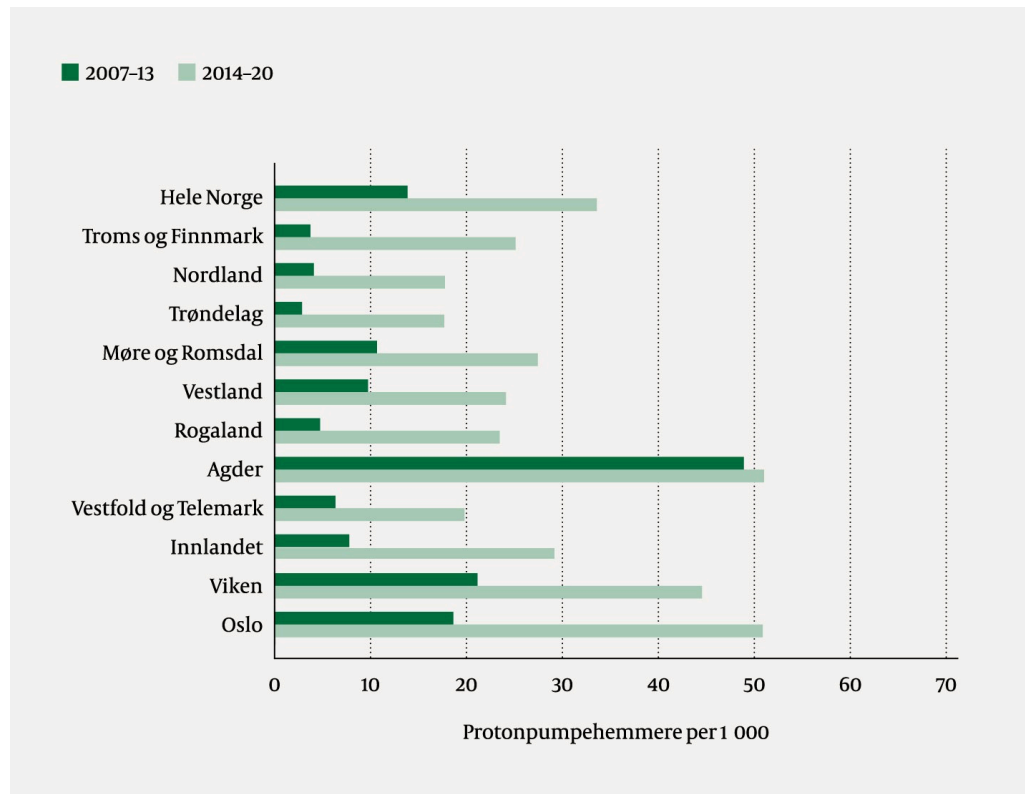
Resultater

I perioden 2007–20 økte antall utleverte resepter på protonpumpehemmere til spedbarn i alle fire helseregionene. Figur 1 viser at Helse Sør-Øst har ligget høyest i hele perioden. I 2020 ble det utlevert 64 % mer protonpumpehemmere til spedbarn i Helse Sør-Øst enn i Helse Nord og Helse Midt-Norge (RR 1,64, 95 %-KI 1,41 til 1,92). På fylkesnivå var de geografiske forskjellene mer uttalt (fra 18 per 1 000 til 51 per 1 000) (figur 2). Hver bruker (spedbarn) fikk i 2020 utlevert protonpumpehemmer i gjennomsnitt 2,2 ganger.



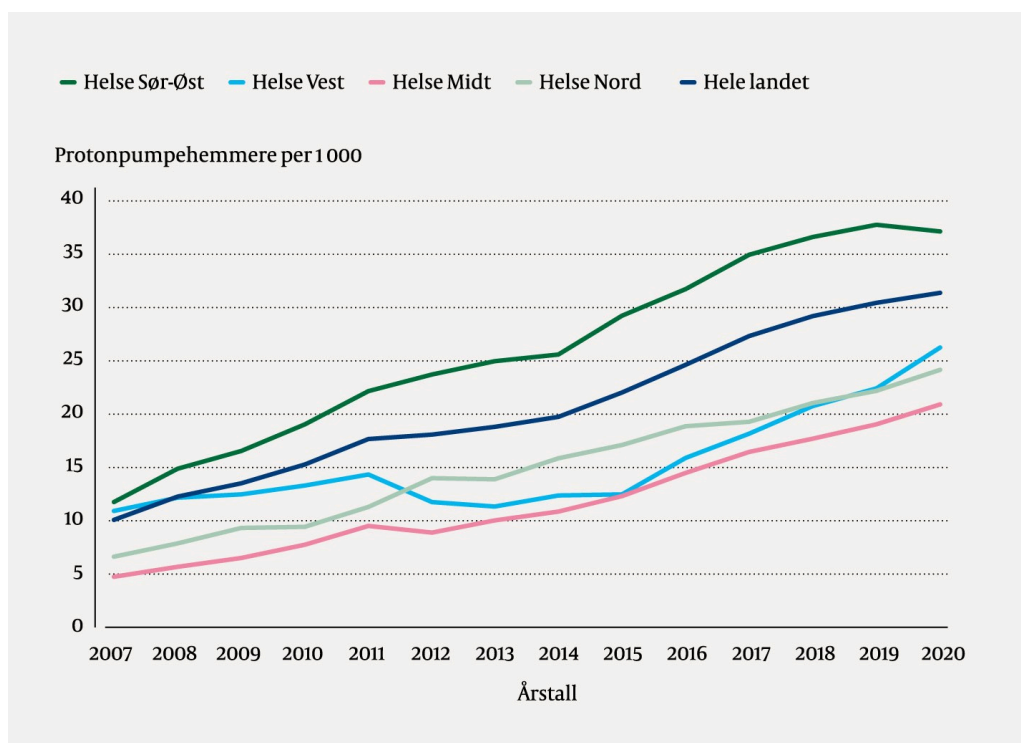
Figur 1 Utleveringer av protonpumpehemmere til spedbarn i perioden 2007–20 etter helseregion. Av personvern hensyn er utleveringer med antall < 5 per år ikke angitt med tall i grunnlagsmaterialet fra Legemiddelregisteret. Dette er derfor erstattet med 2,5 i denne beregningen. Alder ved utlevering er utgitt fra Legemiddelregisteret som utleveringsår minus fødselsår. For spedbarn (barn yngre enn ett år) er median observasjonstid et halvt år, og nevneren i beregningene derfor antall fødte det

angjeldende år dividert på to. Absolutte tall skiller seg fra tidligere tall på grunn av korreksjon for halvert observasjonstid (9).

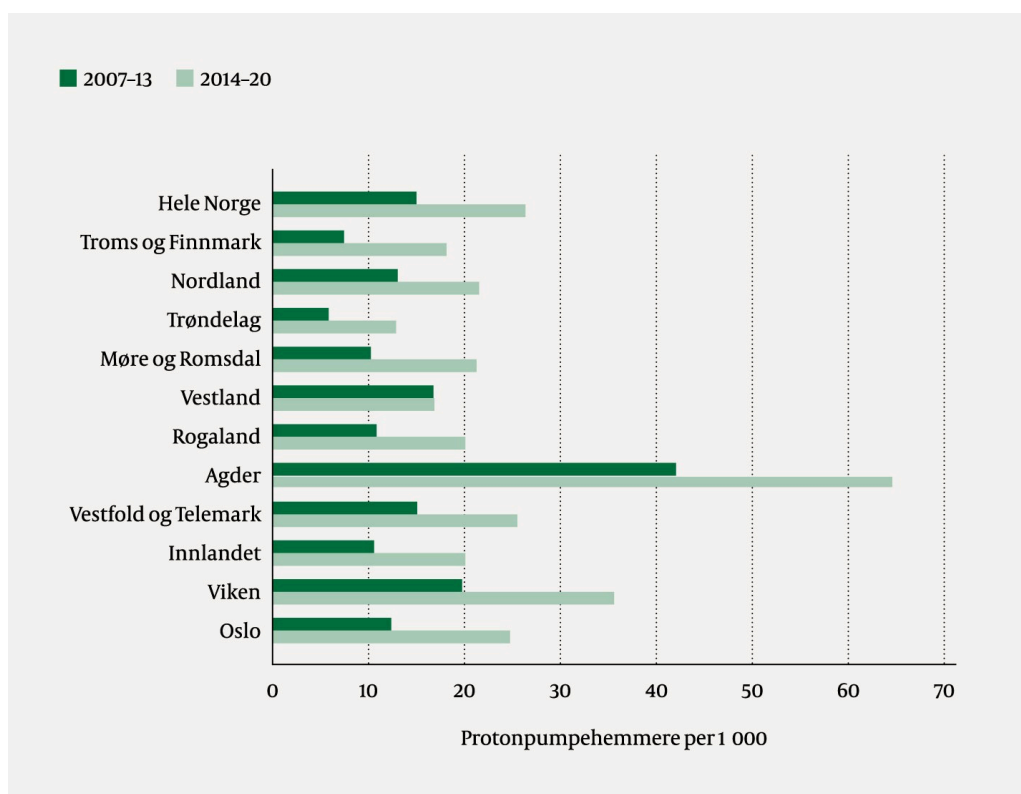


Figur 2 Antall utleveringer av protonpumpehemmere til spedbarn i periodene 2007–13 og 2014–20 etter bostedsfylke. Alder ved utlevering er utgitt fra Legemiddelregisteret som utleveringsår minus fødselsår. For spedbarn er median observasjonstid et halvt år, og nevneren i beregningene derfor antall fødte det angjeldende år dividert på to.

For barn og ungdom i aldersgruppen 1–17 år økte antall utleverte resepter i alle helseregionene. Figur 3 viser at Helse Sør-Øst hadde høyere antall utleveringer av protonpumpehemmere per innbygger enn de tre andre helseregionene i hele perioden. I 2020 ble det utlevert 67 % mer protonpumpehemmere i Helse Sør-Øst enn i Helse Nord og Helse Midt-Norge (RR 1,67, 95 %-KI 1,62 til 1,72) (figur 3). På fylkesnivå har Agder hatt høyest bruk av protonpumpehemmere i aldersgruppen 1–17 år i begge periodene (figur 4), og Agder ligger fortsatt høyest i 2020, selv etter et markant fall siden 2018 (data ikke vist). Hver bruker (1–17 år) fikk i 2020 utlevert protonpumpehemmer i gjennomsnitt 2,4 ganger.



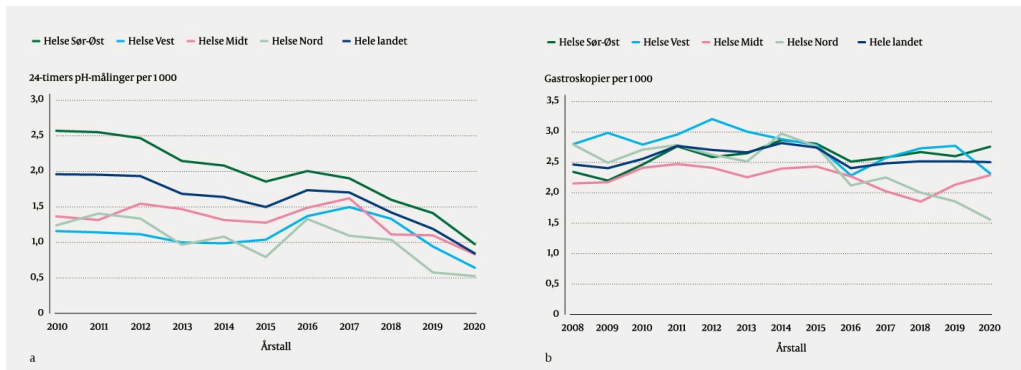
Figur 3 Utleveringer av protonpumpehemmer til pasienter i alderen 1–17 år i perioden 2007–20 etter helseregion. Nevneren i beregningene er antallet innbyggere i data fra Statistisk sentralbyrå, til forskjell fra tidligere publiserte tall med antall fødte (Medisinsk fødselsregister) i årskategorien (13).



Figur 4 Antall utleveringer av protonpumpehemmere til pasienter i alderen 1–17 år i periodene 2007–13 og 2014–20 etter bostedsfylke.

Geografiske forskjeller i forbruksmønster var i stor grad de samme for de to alderskategoriene (figur 2 og 4).

Bruk av 24-timers pH-måling var høyest i Helse Sør-Øst i hele perioden 2010–20. Antallet undersøkelser har falt markant siden 2016–17, og bruken ble mer enn halvert fra 2012 til 2020 (figur 5a). Antallet gastroskopier hos barn og ungdom var stabilt fra 2008 (2,4 per 1 000) til 2020 (2,5 per 1 000), og med liten geografisk variasjon (figur 5b).



Figur 5 a) Antall 24-timers pH-målinger i spiserøret for pasienter i aldersgruppen 0–17 år i perioden 2010–20 etter helseregion. Data for 2008–09 var mangelfulle og vises ikke her. b) Antall gastroskopier for pasienter i aldersgruppen 0–17 år i perioden 2008–20 etter helseregion.

Diskusjon

Denne observasjonsstudien viser en betydelig økning i bruk av protonpumpehemmere hos barn og ungdom fra 2007 til 2020, og økningen har vært størst for spedbarn. Vi finner også en tydelig geografisk variasjon, som neppe kan forklares med sykdomsutbredelse eller økt forekomst. Det er grunn til å anta at økningen og den geografiske variasjonen er uttrykk for overbehandling av fysiologisk refluks hos spedbarn.

Vi finner at variasjonen er større over tid enn mellom boområder. En forskjell mellom helseregioner på 60–80 % kan anses som moderat, og klart større enn forventet tilfeldig variasjon, slik det drøftes i Helseatlasene (18). Variasjonen mellom fylker er klart større enn mellom helseregionene (figur 2 og 4), og må anses som betydelig. Vi er ikke kjent med forskjeller i forekomst av reflukssykdom som kan forklare en slik forskjell i behandling. En nærliggende tolkning er at variasjon i medisinsk praksis ligger til grunn, og at denne gir større utslag for mindre befolkningsenheter enn for helseregioner.

Den tydelige økningen i bruk av protonpumpehemmere til barn omkring 2015–17 faller sammen i tid med en endring i blåreseptforskriften for protonpumpehemmere fra november 2014. Kravet om supplerende undersøkelser som 24-timers pH-måling eller gastroskopi falt da bort, og det var ikke lenger et krav om at spesialist skulle ha startet behandlingen. Vi har ikke data i denne studien som kan besvare om behandlinger er startet opp hos sykehusspesialist, avtalespesialist eller primærlege. Vi tror likevel at økning i medikamentell behandling til en viss grad kan skyldes at terskelen for behandling har blitt lavere når krav om supplerende undersøkelser eller spesialistvurdering ble fjernet.

Norge, Sverige og Danmark har alle et landsdekkende legemiddelregister, og det er nylig publisert data som viser en parallell økning i bruk av protonpumpehemmere hos spedbarn i Norge og Sverige (9). Danmark hadde en enda kraftigere økning fram til 2017, men bruken av protonpumpehemmere ble deretter nær halvert i perioden 2017–20. Også New Zealand, Irland og Frankrike har rapportert om rask økning i bruk av protonpumpehemmere til spedbarn de siste 10–15 åra (10, 11, 19), til tross for nasjonale retningslinjer og kunnskapsoppsummeringer som dokumenterer effekt av slik behandling på nivå med placebo (6, 7).

Europeiske og nordamerikanske retningslinjer for diagnostikk og behandling av reflukssykdom hos barn fra 2009 ble oppdatert i 2018 og bør være veiledende for klinisk praksis (1, 20). Både disse og systematiske kunnskapsoppsummeringer anbefaler betydelig tilbakeholdenhet med bruk av protonpumpehemmere i spedbarnsalder. Rask spontan endring i symptomer de første levemånedene fører til at behandling kan oppleves som effektiv av foreldre og behandlere. Betydningen av spontan remisjon avdekkes først i placebokontrollerte studier.

Økning over tid og geografisk variasjon som vi har observert i denne studien og i Skandinavia, kan tyde på at retningslinjer alene ikke er nok til å endre klinisk praksis (9). Hos større barn og ungdom har protonpumpehemmere en dokumentert effekt ved gastroøsofageal refluks, slik det kan forventes fordi refluksinnholdet har lavere pH. I denne aldersgruppen er også behandling i en tidsavgrenset prøveperiode med oppfølging i etterkant mer aktuelt fordi det er enklere å evaluere om behandlingen har effekt på symptomene (1).

Retningslinjene fra 2018 toner ned nytten av 24-timers pH-måling. Gastroskopi anbefales som primær supplerende undersøkelse ved behov for behandling utover åtte til tolv uker, først og fremst for å utelukke komplikasjoner og differensialdiagnoser (1). Redusert bruk av 24-timers pH-måling samsvarer med denne anbefalingen. Vi finner ingen vesentlig økning i bruk av gastroskopi. Dette kan skyldes at fra 2012 har diagnostikk av cøliaki hos barn blitt forenklet, noe som kan redusere bruk av gastroskopi for å stille cøliakidiagnosen med omkring 50 % (21). Dersom gastroskopi blir brukt i økende grad ved mistenkt reflukssykdom, kan dette bli avdekket først ved å undersøke årsaker til gastroskopi, noe vi ikke har data om. 24-timers pH-måling i spiserøret brukes bare ved mistanke om gastroøsofageal reflukssykdom, mens gastroskopi benyttes som utredning ved flere ulike tilstander i spiserør, magesekk og øvre tynntarm.

I tillegg til manglende dokumentert effekt er risiko for bivirkninger en viktig grunn til å begrense bruk av protonpumpehemmere, spesielt ved bruk over lengre tid. Langvarig bruk er assosiert med endringer i tarmflora, infeksjoner med blant annet *Clostridioides difficile*, redusert opptak av mineraler og vitaminer, redusert beintetthet og økt forekomst av brudd samt økt risiko for matvareallergier (15, 16). Såkalt rebound-effekt som kan oppstå ved brå seponering, skyldes at gastrinnivået stiger når protonpumpa bremses, og denne hormonelle effekten kan gi høy syresekresjon i tida etter seponering. Hos asymptotiske voksne er det vist at 44 % fikk milde reflukssymptomer i fire uker etter seponering av protonpumpehemmere. Derfor kan gradvis

nedtrapping av protonpumpehemmere være nødvendig når bruken har vedvart i mer enn fire til seks uker (14). Seponeringssymptomer kan gi et feilaktig inntrykk av at vedvarende behandling med protonpumpehemmere er nødvendig for å kontrollere symptomer. Den kliniske betydningen av dette fenomenet er imidlertid lite studert hos barn (22).

De første åra etter at alle utleveringer av reseptbelagte legemidler ble knyttet til personnummer, var denne registreringen ufullstendig for spedbarn, fordi noen manglet personnummer de første levemånedene. Vi har derfor oppgitt tall på utleveringer uavhengig av om fullstendig personnummer var registrert eller ikke. Alder ved utlevering er ikke mulig å beregne nøyaktig i våre data, men dette skulle ikke virke inn på observerte endringer over tid og geografisk variasjon. Her har vi også tatt høyde for at barn med år for fødsel og utlevering samme år i gjennomsnitt har seks måneders observert tid, noe som forklarer forskjellen fra tidligere publiserte data (9). Vi har her også valgt å bruke populasjonsdata fra Statistisk sentralbyrå og ikke fra Medisinsk fødselsregister, noe som gir en litt større populasjon (9, 13).

Legemiddelregisteret gir mulighet til å hente ut landsdekkende statistikk for legemiddelbruk, uten skjevheter som kan oppstå ved mer lokale register. Registeret er egnet til å følge endringer i bruk av legemidler over tid og sted. Mest aktuelt er dette for tilstander der legemidlet brukes ved en bestemt tilstand. Protonpumpehemmere brukes i hovedsak ved reflukssykdom, men hos større barn i noen grad også ved andre syrerelaterte tilstander (gastritt og ulcus sykdom) og til behandling av infeksjon med *Helicobacter pylori*. En svakhet ved vår studie er at vi ikke kan skille mellom ulike indikasjoner for bruk av protonpumpehemmere.

Individdata om protonpumpehemmerbruk og diagnose- og prosedyrekoder i Norsk pasientregister vil kunne gi mer kunnskap om grunnlaget for bruk og eventuell komorbiditet hos brukere.

Vi fant en betydelig økning i bruk av protonpumpehemmere til spedbarn, barn og unge i alle helseregioner. Den økende bruken av protonpumpehemmere til spedbarn er ikke i tråd med gjeldende internasjonale anbefalinger, og evidens for denne behandlingen uten påvist reflukssykdom er fraværende. Det er grunn til å anta at stor økning over tid og geografisk variasjon i bruk av protonpumpehemmere til spedbarn skyldes overbehandling av fysiologisk refluks.

Artikkelen er fagfellevurdert.

REFERENCES

1. Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M 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. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018; 66: 516–54. [PubMed] [CrossRef]

2. Nelson SP, Chen EH, Syniar GM et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during infancy. A pediatric practice-based survey. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 569–72. [PubMed][CrossRef]
3. Vandenplas Y, Abkari A, Bellaiche M et al. Prevalence and Health Outcomes of Functional Gastrointestinal Symptoms in Infants From Birth to 12 Months of Age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 61: 531–7. [PubMed][CrossRef]
4. Boyle JT. Acid secretion from birth to adulthood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 37 (Suppl 1): S12–6. [PubMed][CrossRef]
5. Mitchell DJ, McClure BG, Tubman TR. Simultaneous monitoring of gastric and oesophageal pH reveals limitations of conventional oesophageal pH monitoring in milk fed infants. *Arch Dis Child* 2001; 84: 273–6. [PubMed][CrossRef]
6. 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. [PubMed][CrossRef]
7. Gieruszczak-Białek D, Konarska Z, Skórka A et al. No effect of proton pump inhibitors on crying and irritability in infants: systematic review of randomized controlled trials. *J Pediatr* 2015; 166: 767–70.e3. [PubMed][CrossRef]
8. Legeforeningen. Gjør Kloke Valg. <https://www.legeforeningen.no/kloke-valg/> Lest 17.4.2023.
9. Lyamouri M, Mårild K, Nielsen RG et al. Proton pump inhibitors for infants in three Scandinavian countries increased from 2007 to 2020 despite international recommendations. *Acta Paediatr* 2022; 111: 2222–8. [PubMed][CrossRef]
10. Yang S, Trinh NTH, Chalumeau M et al. Pediatric Prescriptions of Proton Pump Inhibitors in France (2009-2019): A Time-Series Analysis of Trends and Practice Guidelines Impact. *J Pediatr* 2022; 245: 158–164.e4. [PubMed][CrossRef]
11. Blank ML, Parkin L. National Study of Off-label Proton Pump Inhibitor Use Among New Zealand Infants in the First Year of Life (2005-2012). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017; 65: 179–84. [PubMed][CrossRef]
12. Aznar-Lou I, Reilev M, Lødrup AB et al. Use of proton pump inhibitors among Danish children: A 16-year register-based nationwide study. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124: 704–10. [PubMed][CrossRef]
13. Closs ER, Mårild K, Nielsen RG et al. Use of proton pump inhibitors in scandinavian children and adolescents: An observational study. *Front Pediatr* 2023; 11: 1052978. [PubMed][CrossRef]

14. Lødrup AB, Reimer C, Bytzer P. Systematic review: symptoms of rebound acid hypersecretion following proton pump inhibitor treatment. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48: 515–22. [PubMed][CrossRef]
15. Orel R, Benninga MA, Broekaert IJ et al. Drugs in Focus: Proton Pump Inhibitors. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2021; 72: 645–53. [PubMed][CrossRef]
16. Mitre E, Susi A, Kropp LE et al. Association Between Use of Acid-Suppressive Medications and Antibiotics During Infancy and Allergic Diseases in Early Childhood. *JAMA Pediatr* 2018; 172: e180315. [PubMed][CrossRef]
17. Furu K, Wettermark B, Andersen M et al. The Nordic countries as a cohort for pharmacoepidemiological research. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2010; 106: 86–94. [PubMed][CrossRef]
18. Helseatlas. <https://www.skde.no/helseatlas/> Lest 3.4.2023.
19. O'Reilly D, Conway R, O'Connor L et al. Use of anti-reflux medications in infants under 1 year of age: a retrospective drug utilization study using national prescription reimbursement data. *Eur J Pediatr* 2020; 179: 1963–7. [PubMed][CrossRef]
20. Vandenplas Y, Rudolph CD, Di Lorenzo C 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). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 49: 498–547. [PubMed][CrossRef]
21. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020; 70: 141–56. [PubMed][CrossRef]
22. De Bruyne P, Ito S. Toxicity of long-term use of proton pump inhibitors in children. *Arch Dis Child* 2018; 103: 78–82. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 12. juni 2023. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.22.0771
Mottatt 4.12.2022, første revisjon innsendt 16.2.2023, godkjent 17.4.2023.
Publisert under åpen tilgang CC BY-ND. Lastet ned fra tidsskriftet.no 23. juni 2026.