

# Geen maagzuur meer, m

Als mannen bepaalde geneesmiddelen gebruiken, kan dat leiden tot borstvorming. Deze bijwerking is beschreven van antiandrogene en antidopaminerge middelen, maar ook van protonpompremmers. Het mechanisme is nog niet opgehelderd.

Tekst | Margje Monster-Simons en Kees van Grootheest

**G**ynaecomastie is overmatige ontwikkeling van de mannelijke borstklieren. Vaak is gynaecomastie een onschuldige klacht, die vooral voorkomt bij mannen in de puberteitsperiode en op zeer hoge leeftijd. Ook bestaat een sterke samenhang tussen het ontstaan ervan en de hoeveelheid vetweefsel. Gynaecomastie kan verschillende oorzaken hebben, waaronder het gebruik van geneesmiddelen [1].

De oorzaak is niet altijd onschuldig. Daarom moet de klacht altijd serieus en zorgvuldig worden bekeken. Een maligniteit moet worden uitgesloten, aangezien oestrogeenproducerende tumoren en prolactinomen zijn geassocieerd met gynaecomastie. Ook bij mannen komt mammacarcinoom regelmatig voor. Daarnaast kan borstgroei bij de man een symptoom zijn van onder andere levercirrose of hyperthyreoïdie [1, 2].

H<sub>2</sub>-antagonist cimetidine hebben een zwak antiandrogene werking [1, 4, 5].

Gynaecomastie kan ook uitgelokt worden door geneesmiddelen die de prolactinesecre-

Gynaecomastie komt voor bij puberjongens en mannen van zeer hoge leeftijd en hangt vaak samen met de hoeveelheid vetweefsel.



**L**areb

Nederlands Bijwerkingen Centrum  
Netherlands Pharmacovigilance Centre

## Blijf gynaecomastie melden

Dat protonpompremmers gynaecomastie kunnen uitlokken is bekend, en daarom kan het overbodig lijken deze klacht aan Lareb te melden. Niets is minder waar. Omdat nog niet goed bekend is wie kans heeft op deze bijwerking en waarom, is het wel degelijk de moeite waard gynaecomastie te melden. Zorg ervoor dat uw melding goed gedocumenteerd is en dat zo veel mogelijk andere oorzaken uitgesloten zijn. Ook gegevens over de lengte en het gewicht (om de BMI te bepalen) en de labuitslagen (zoals oestrogeen, testosteron en prolactinespiegels) vormen nuttige informatie die mogelijk kan helpen het mechanisme van deze bijwerking op te helderen.

## Pathofysiologie

De groei van borstklierweefsel wordt vooral gereguleerd door oestrogenen. Ook bij de man komen fysiologisch oestrogenen voor, ze worden voornamelijk geproduceerd in vetweefsel. Een stijging van de oestrogeenspiegels of een verschuiving van de balans tussen testosteron- en oestrogeenaanmaak, kan leiden tot een versterkte ontwikkeling van borstklierweefsel bij mannen [3]. Ook kan prolactine, via een indirect mechanisme, het ontstaan van gynaecomastie uitlokken. Prolactine remt namelijk de aanmaak van gonadotrofe hormonen in de hypofyse en hierdoor vermindert de testosteronproductie in de testes [1].

Van verschillende geneesmiddelen is bekend dat ze geassocieerd zijn met het ontstaan van gynaecomastie. Geneesmiddelen die de synthese en de werkzaamheid van testosteron negatief beïnvloeden, kunnen gynaecomastie uitlokken. Voorbeelden hiervan zijn geneesmiddelen met een antiandrogene werking, zoals nilutamide, finasteride en cyproteron [4]. Maar ook het diureticum spironolacton en de

# Naar wel borstvorming

tie beïnvloeden door hun dopamine-antagonerende werking. Het bekendste voorbeeld hiervan zijn de antipsychotica, maar ook bij langdurig gebruik van motiliteitsbevorderende stoffen zoals domperidon en metoclopramide en bij gebruik van SSRI's is gynaecomastie beschreven [1, 4, 6, 7].

Indien een geneesmiddel gynaecomastie uitlokt, ontstaan de klachten doorgaans na een latentietijd van enkele weken. De groei van het borstklierweefsel ontstaat pas enige tijd na de verstoring van de balans tussen de oestrogeen- en testosteronaanmaak [1, 4]. Na staken van het uitlokkende geneesmiddel laat herstel meestal ook enige tijd op zich

wachten. Vaak duurt het enkele maanden voor het borstklierweefsel weer zijn oorspronkelijke maat en vorm heeft.

## Protonpompremmers

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb heeft ongeveer 200 meldingen van gynaecomastie ontvangen. Hierbij is het grote aantal meldingen tijdens gebruik van protonpompremmers opvallend. Lareb heeft in totaal 36 meldingen ontvangen van gynaecomastie in relatie tot het gebruik van protonpompremmers (zie de tabel).

De leeftijd van de mannen varieert van 31 tot 88 jaar. De latentietijd is meestal een tot drie maanden, maar is in een aantal casussen korter of langer. Bij vijf mannen is sprake van unilaterale borstvorming. Bij zes meldingen wordt naast een protonpompremmer ook andere medicatie genoemd als mogelijke oorzaak van de gynaecomastie. Bij tien meldingen wordt de therapie met de protonpompremmer gecontinueerd ondanks de klachten. In de overige gevallen wordt de therapie gestaakt, maar het beloop van de klachten wordt vaak niet gerapporteerd. Van zes casussen is de afloop wel gerapporteerd: op het moment van melden is de borstvorming bij vier mannen al verdwenen.

In de database van het WHO Collaborating Centre (Uppsala Monitoring Centre) zijn in totaal 389 meldingen opgenomen van gynaecomastie in relatie tot een protonpompremmer. In totaal zijn in deze database bijna 9000 meldingen van gynaecomastie geregistreerd.

Hoewel gynaecomastie in de productinformatie van de meeste protonpompremmers genoemd staat als mogelijke bijwerking, is tot op heden niet duidelijk waarom de bijwerking ontstaat [4]. Ook in de literatuur is de relatie tussen gebruik van omeprazol en gynaecomastie beschreven. Veelal ontstaat de borstvorming twee tot drie maanden na start met een protonpompremmer en verdwijnt ze na staken van de therapie [8, 9].

In de literatuur is een aantal mogelijke mechanismen genoemd die het ontstaan van gynaecomastie tijdens gebruik van proton-

## Het grote aantal meldingen tijdens gebruik van protonpompremmers opvallend

	Aantal meldingen	
	Lareb	WHO
Esomeprazol	5	30
Lansoprazol	1	62
Omeprazol	21	258
Pantoprazol	10	31
Rabeprazol	1	15

Meldingen in de databanken van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb en de Wereldgezondheidsorganisatie van gynaecomastie bij gebruik van protonpompremmers. Bij een aantal meldingen is meer dan één protonpompremmer als verdachte medicatie opgegeven.

pompremmers zouden kunnen verklaren, waaronder remming van het oestradiolmetabolisme en inductie van het testosteronmetabolisme [9-11]. Het iso-enzym CYP3A4 is betrokken bij de hydroxylering van estradiol. Onderzoek in vitro liet zien dat bij aanwezigheid van hoge concentraties omeprazol de hydroxylering van oestradiol wordt geremd [10].

## Conclusie

Een zesde deel van de meldingen van gynaecomastie die Lareb heeft ontvangen betrof het gebruik van protonpompremmers. Deze bijwerking is beschreven in de literatuur. Vaak ontstaat gynaecomastie een tot drie maanden na start van de protonpompremmer. Een verklaring voor deze bijwerking is tot op heden niet gevonden. <

Margje Monster is apotheker, Kees van Grootheest is arts. Beiden zijn werkzaam bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Correspondentie: m.monster@lareb.nl.

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.



## LITERATUUR

- 1 Meyboom RH, Assies J, van den Bemt PM, et al. Galactorroe en gynaecomastie als bijwerkingen van geneesmiddelen. Ned Tijdschr Geneeskd. 1993;137(48):2498-503.
- 2 Walraven M, Wilmink HJ, de Boer LM, et al. Drie patiënten met gynaecomastie. Ned Tijdschr Geneeskd. 2004;148(17):809-13.
- 3 Braunstein GD. Gynecomastia. N Engl J Med. 1993;18;328(7):490-5.
- 4 Productinformatieteksten. www.cbg-meb.nl. Geraadpleegd 21 mei 2008.
- 5 Garcia-Rodriguez LA, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. BMJ. 1994;308:503-6
- 6 SSRI's en gynaecomastie  
Geneesmiddelbulletin. 2006;40(9):106-7.
- 7 Damsa C, Bumb A, Bianchi-Demicheli F, et al. "Dopamine-dependent" side effects of selective serotonin reuptake inhibitors: a clinical review. J Clin Psychiatry. 2004;65(8):1064-8.
- 8 Lindquist M, Edwards IR. Endocrine adverse effects of omeprazole. BMJ. 1992;305:451-2.
- 9 Carvajal A, Macias D, Gutiérrez A, et al. Gynaecomastia associated with proton pump inhibitors: a case series from the Spanish Pharmacovigilance System. Drug Saf. 2007;30(6):527-31.
- 10 Satoh T, Munakata H, Fujita K, et al. Studies on the interactions between drug and estrogen. II. On the inhibitory effect of 29 drugs reported to induce gynecomastia on the oxidation of estradiol at C-2 or C-17. Biol Pharm Bull. 2003;26(5):695-700.
- 11 Rosenshein B, Flockhart DA. Induction of testosterone metabolism by esomeprazole in a CYP2C19\*2 heterozygote. Am J Med Sci. 2004;327(5):289-93.