

Waarde omeprazol bij huilende zuigelingen beperkt

Robert G.T. Blokpoel, Nancy Broos, Lolkje T.W. de Jong-van den Berg en Tjalling W. de Vries

- DOEL** De plaats bepalen van behandeling met omeprazol bij huilende kinderen onder de leeftijd van 1 jaar, bij wie het vermoeden bestaat van zure gastro-oesofageale reflux, en tevens het bewijs onderzoeken voor effectiviteit, het voorschrijfgedrag en de bijwerkingen van dit middel, dat niet geregistreerd is voor gebruik bij zuigelingen.
- OPZET** Literatuurstudie.
- METHODE** Voor het beoordelen van de effectiviteit verrichtten wij een literatuurstudie met behulp van PubMed met de zoektermen: 'gastro-esophageal reflux disease', 'crying', 'adverse drug reactions' en 'omeprazole', in de leeftijdscategorie 'all infant 0-23 months'. We gebruikten de geneesmiddelenprescriptiedatabank InterActie DataBase om de voorschrijfgegevens te beoordelen en onderzochten de meldingen van vermoede bijwerkingen van omeprazol bij kinderen jonger dan 1 jaar bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb.
- RESULTATEN** We vonden 139 artikelen, waaronder 32 klinische trials. In slechts 3 daarvan werd de effectiviteit van omeprazol onderzocht bij kinderen jonger dan 1 jaar. Uit deze studies blijkt dat er wel een effect optreedt op de zuurgraad van de maag, maar niet op de klachten. Hoewel er veel bijwerkingen kunnen optreden tijdens het gebruik van omeprazol waren er weinig vermoede bijwerkingen gemeld bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Omeprazol wordt afgeleverd in hoeveelheden van 10 mg en is daarmee lastig op gewicht te doseren. Uit farmaco-epidemiologische gegevens bleek dan ook dat vrijwel alle kinderen 10 mg of daar een veelvoud van kregen. Gezien de leeftijden en bijbehorende gewichten hadden we voorgeschreven doseringen van 4-20 mg/dag verwacht.
- CONCLUSIE** Het is maar de vraag of zure reflux de oorzaak is van huilen bij zuigelingen en of, indien hier het vermoeden op bestaat, omeprazol het middel van eerste keus is.

Huilen bij zuigelingen is meestal een teken van honger of andere onlustgevoelens. Sommige zuigelingen huilen meer dan anderen en voldoen aan de definitie van een huilbaby: 'een zuigeling die meer dan 3 h per dag huilt gedurende meer dan 3 dagen per week in 3 achtereenvolgende weken'.¹ Ongeveer 13% van de Nederlandse zuigelingen voldoet aan die definitie.² Een aantal ouders meldt hun kinderen bij jeugdarts, huisarts of kinderarts omdat zij vermoeden dat er een lichamelijke oorzaak is.³ Relatief vaak worden de klachten toegeschreven aan het bestaan van een gastro-oesofageale reflux en krijgen zuigelingen omeprazol voorgeschreven. 17 van de 59 zuigelingen (29%) die in de afgelopen 2 jaar naar ons ziekenhuis verwezen werden in verband met huilen, kregen gedurende enige tijd omeprazol. Dit was zowel door huisartsen als door kinderartsen voorgeschreven. Omeprazol is echter niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen onder de leeftijd van 1 jaar (www.kinderformularium.nl/search/stof.php?id=132).

In dit artikel bespreken we het bewijs voor effectiviteit, het voorschrijfgedrag, de bijwerkingen en de plaats van behandeling met omeprazol bij huilende kinderen onder de leeftijd van 1 jaar.

Medisch Centrum Leeuwarden,
afd. Kindergeneeskunde, Leeuwarden.
Drs. R.G.T. Blokpoel, assistent in opleiding
tot kinderarts; dr. T.W. de Vries, kinderarts.
Nederlands Centrum Bijwerkingen Lareb,
's-Hertogenbosch.
N. Broos MSc, apotheker.
Rijksuniversiteit Groningen,
afd. Farmaco-epidemiologie en
Farmaco-economie, Groningen.
Prof.dr. L.T.W. de Jong-van den Berg,
apotheker en epidemioloog.
Contactpersoon: dr.T.W.de Vries
(tjalling.de.vries@znb.nl).

MATERIAAL EN METHODE

BEWIJS VOOR EFFECTIVITEIT

Om de effectiviteit van omeprazol te beoordelen, verichtten wij een literatuurstudie met behulp van PubMed. We zochten met de zoektermen: 'gastro-esophageal reflux disease', 'crying', 'adverse drug reactions' en 'omeprazole', in de leeftijdscategorie 'all infant 0-23 months'. Ook zochten we in de referenties van de gevonden artikelen naar andere referenties. Twee auteurs (R.B. en T. de V.) beoordeelden de artikelen op relevantie.

FARMACO-EPIDEMIOLOGIE

We gebruikten de InterActie DataBase (www.iadb.nl), om de voorschrijfgegevens te beoordelen. Dit is een geneesmiddelenprescriptiedatabank gebaseerd op gegevens van ruim 50 openbare apotheken in Noord-Nederland. Het verzorgingsgebied omvat ongeveer 500.000 personen, waarvan circa 6500 0- tot 1-jarigen. We doorzochten de databank op alle middelen die bij refluxklachten worden voorgeschreven, zoals H₂-receptorantagonisten, protonpompremmers, antacida en motiliteitsbevorderende middelen.

BIJWERKINGEN

We onderzochten de meldingen van vermoede bijwerkingen van omeprazol bij kinderen jonger dan 1 jaar bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl).

RESULTATEN

BEWIJS VOOR EFFECTIVITEIT

We vonden 139 artikelen. In 32 gevallen betrof het een klinische trial, waarvan uiteindelijk slechts 3 een onder-

zoek betroffen waarin de effectiviteit van omeprazol werd onderzocht bij kinderen jonger dan 1 jaar.³⁻⁵ Tabel 1 toont de resultaten. Hieruit blijkt dat omeprazol weliswaar effectief is in het verhogen van de zuurgraad van de maag en het verminderen van de zure reflux, maar dat er geen effect is op huilgedrag.

FARMACO-EPIDEMIOLOGIE

Omeprazol, op de markt sinds 1988, werd in 1999 voor het eerst voorgeschreven aan een, bij de InterActie DataBase geregistreerd kind dat jonger was dan 1 jaar. Het betrof 1 van 642 antirefluxrecepten die voor kinderen van die leeftijd uitgeschreven werden. Geleidelijk nam het aandeel recepten voor omeprazol toe van 1,6% in 2000 tot 21,6% van alle antirefluxmedicatie in 2006. Het totale aantal recepten voor antirefluxmedicatie bleef stabiel van 1996 tot 2000, namelijk jaarlijks circa 630 recepten, en daalde daarna tot 355 recepten in 2006. Opvallend was dat de dosering van omeprazol telkens een veelvoud van 10 mg was. Er was geen relatie tussen leeftijd en dosering.

BIJWERKINGEN

Het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb ontving in de periode van 1990-2009 1045 meldingen van vermoede bijwerkingen bij gebruik van omeprazol. Hiervan hadden er 6 (0,6%) betrekking op kinderen jonger dan 1 jaar (tabel 2). De gemelde bijwerkingen waren niet ernstig.

BESCHOUWING

Ongeveer 1 op de 10 zuigelingen voldoet aan de definitie van 'huilbaby'. Bij nader onderzoek van deze kinderen wordt slechts zelden een onderliggende afwijking of oorzaak gevonden. Zelfs bij in het ziekenhuis opgenomen

TABEL 1 Effectiviteit van omeprazol bij excessief huilende zuigelingen: samenvatting van 3 beschikbare klinische trials

auteur, jaartal	populatie	doel	duur	methode	uitkomsten	bijwerkingen
Moore, 2003 ⁵	30 zuigelingen met bewezen reflux, leeftijd 3-12 maanden	beoordelen effectiviteit omeprazol in de behandeling van gastro-oesofageale reflux of van oesofagitis, en effect op huilgedrag	4 weken	gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde, cross-over studie	omeprazol verlaagt het aantal refluxperiodes geen effect op huilgedrag	geen
Bishop, 2007 ⁹	10 patiënten, leeftijd 5 weken- 20 maanden	beoordelen effectiviteit van omeprazol op maag-pH of op refluxtijd	3 maanden	'dose finding'-studie	stijging maag-pH	diarree, 1 maal gemeld
Omari, 2007 ¹⁰	10 prematuur geboren zuigelingen, gecorrigeerde leeftijd 34-40 weken	effect beoordelen van omeprazole op gastro-oesofageale reflux en op maag-pH	14 dagen	gerandomiseerde, placebogecontroleerde dubbelblinde, cross-over studie	stijging maag-pH en minder refluxperiodes geen effect op huilgedrag	geen

TABEL 2 Gebruik van omeprazol bij kinderen jonger dan 1 jaar: meldingen van vermoede bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

patiënt	geslacht	leeftijd, in maanden	omeprazol dosering per os	indicatie	gemelde bijwerking	latentietijd	uitkomst	comedicatie
A	v	3	niet gemeld	reflux	ontstekingsachtige verschijnselen van de huid in het gelaat	14 dagen	hersteld na staken, 5 dagen na herstart opnieuw klachten	geen
B	v	10	5 mg 1 dd	niet gemeld	braken	8 dagen	onbekend, omeprazol gestopt, vervangen door ranitidine	lactulose
C	m	6	10 mg 1 dd	niet gemeld	koortsaanval	2 uur	onbekend	geen
D	m	4	10 mg 1 dd	reflux	paarse verkleuring van speeksel en slijm (paarse korreltjes)	5 weken	onbekend, omeprazol is gecontinueerd	geen
E	v	4	5 mg 2 dd	reflux	hepatitis, stijging transaminasewaarden	2 weken	herstel na staken van omeprazol en domperidon	domperidon
F	m	5	10 mg 2 dd	reflux	gynaecomastie	2 maanden	onbekend	domperidon

kinderen wordt er slechts zelden een lichamelijke oorzaak gevonden.⁶ Bij een aantal kinderen wordt de verklaring gezocht in een pathologische gastro-oesofageale reflux. Er is echter geen duidelijke relatie tussen huilen en gastro-oesofageale reflux.^{7,8} Natuurlijk heeft een deel van de kinderen met deze klachten wel een pathologische reflux. Dit is nagegaan in een groep van 151 huilbaby's van 0,5-8 maanden oud. Bij 18% van deze kinderen werd een pathologische gastro-oesofageale reflux aangetoond met hulp van 24-uurs-pH-metrie.⁷ De vraag blijft echter of ook de andere 82% zuigelingen met deze klachten baat hebben bij refluxbehandeling en of omeprazol dan het aanwezige middel is.

EFFECTIVITEIT

Het literatuuronderzoek naar de effectiviteit leverde slechts 3 bruikbare artikelen op. De beschreven onderzoeken waren degelijk opgezet, maar het aantal deelnemende patiënten was beperkt: uiteindelijk deden slechts 40 kinderen mee. De onderzoekers konden wel verhoging van de zuurgraad en vermindering van refluxperiodes aantonen, maar geen effect op het huilgedrag. Omeprazol en placebo bleken even effectief in de behandeling van persisterend huilen bij zuigelingen.^{3,9,10}

De vraag is dan of een andere benadering bij huilbaby's beter is, bijvoorbeeld een psychosociale interventie. Dit is onderzocht bij een groep van 103 kinderen. Dit gerandomiseerde, maar niet geblindeerde onderzoek vergeleek de effectiviteit van de combinatie ranitidine en cisapride met placebo en met een psychosociale interventie. De interventie bestond uit uitleg aan de moeder over welke factoren in de ontwikkeling van kinderen bijdragen aan huilgedrag, uitleg over de interactie tussen moeder en kind, en over de invloed van emoties en gedrag van de

ouders op het huilgedrag. Kinderen met een door middel van 24-uurs-pH-metrie aangetoonde zure reflux werden uitgesloten van deelname aan de trial. Alle 3 behandelingen bleken even effectief, maar de kinderen bij wie de gedragsinterventie had plaatsgevonden, bleken later minder vaak opgenomen te zijn.¹¹ De conclusie van dit onderzoek is dat, indien geen zure reflux aangetoond is, gedragsinterventie superieur is aan medicamenteuze therapie bij huilende zuigelingen.

FARMACO-EPIDEMIOLOGIE

Onze gegevens lieten een stijging zien van het aantal voorgeschreven recepten voor antirefluxmedicatie in de periode van 1996 tot 2000. Hierna is een daling te zien tot 2006. Mogelijk dat de beperking voor het voorschrijven van cisapride hier een rol in speelde. Cisapride veroorzaakt een verlengd QT-interval, wat kan resulteren in ventriculaire ritmestoornissen.¹² Er lijkt echter een trend te ontstaan waarin zowel omeprazol als ranitidine de leemte opvullen.

Geadviseerd wordt om omeprazol voor te schrijven in een dosering van 1-2 mg/kg/dag (www.kinderformularium.nl/search/stof.php?id=132). Gezien de leeftijden en bijbehorende gewichten verwachtten we dat de voorgeschreven doseringen varieerden van 4-20 mg/dag. Uit de farmacoepidemiologische gegevens blijkt echter dat vrijwel alle kinderen 10 mg of een veelvoud hiervan voorgeschreven krijgen. De voor de hand liggendste verklaring is dat omeprazol alleen in hoeveelheden van 10 mg wordt afgeleverd. Hoewel de 'mups'-tabletten in kleine, maagsapresistente korrels uiteenvallen in water, waardoor het geven van doseringen kleiner dan 10 mg mogelijk is, is het onbekend of een op basis van lichaamsgewicht berekende dosering wordt gegeven.

LEERPUNTEN

- Ongeveer 13% van de Nederlandse zuigelingen voldoet aan de definitie 'huibaby'.
- Veelal is er geen onderliggend somatisch probleem en zijn uitleg, geruststelling en begeleiding voldoende.
- Bij het vermoeden van een zure gastro-oesofageale reflux zou een proefbehandeling om de pH te laten stijgen zinvol kunnen zijn.
- Hoewel omeprazol een relatief veilig middel lijkt te zijn, is het niet geregistreerd voor gebruik onder de leeftijd van 1 jaar.
- Omeprazol wordt afgeleverd in hoeveelheden van 10 mg en is daarmee lastig op gewicht te doseren.
- Terughoudendheid met het voorschrijven van omeprazol is geboden.

BIJWERKINGEN

Zuigelingen verdragen omeprazol over het algemeen goed.⁹ De productinformatie vermeldt de bijwerkingen van omeprazol. De meest voorkomende bijwerkingen zijn, paradoxaal genoeg, gastro-intestinaal van aard: misselijkheid, braken, obstipatie en diarree. Daarnaast kunnen duizeligheid, hoofdpijn en paresthesieën optreden. Incidenteel worden verstoring van transaminasespiegels, afwijkingen in het bloedbeeld, malaise en overgevoeligheidsreacties van de huid gemeld (<http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h30802.pdf>). Het kinderformularium meldt als relatief vaak (1-10%) optredende bijwerkingen: misselijkheid, braken, diarree en obstipatie (www.kinderformularium.nl/search/stof.php?id=132). Of deze bijwerkingen ook bij zuigelingen in deze frequentie optreden, is niet bekend. Noch in de literatuur,¹³ noch bij het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb zijn ernstige bijwerkingen gemeld, al is onderrapportage, zowel in de literatuur als bij Lareb, niet uit te sluiten.

ALTERNATIEVEN

Naar ons oordeel is het op zijn minst discutabel of het verstandig is omeprazol aan huilende kinderen jonger dan 1 jaar voor te schrijven. Veelal is er geen sprake van gastro-oesofageale reflux en is uitleg en begeleiding beter.² Als er een sterk vermoeden van, of bewijs voor een dergelijke reflux is, dan zijn er overigens weinig alternatieven voorhanden. Vrijwel alle maagmiddelen zijn alleen beschikbaar als tabletten, behalve ranitidine en alginezuur. Een recent onderzoek toonde geen verschil aan tussen alginezuur en placebo bij kinderen met gastro-

oesofageale reflux voor wat betreft de pH van het maagzuur. Alginezuur is niet effectiever dan placebo.¹⁴ Ranitidine is net als omeprazol effectief in het doen stijgen van de pH.¹⁵ Hoge doses ranitidine (20 mg/kg/dg) zijn vergeleken met hoge doses omeprazol (40 mg/dag) bij kinderen van 6 maanden tot 14 jaar met een ernstige refluxoesophagitis. De uitkomstmaten waren klachten-score, histologische verbetering en 24-uurs-pH-metrie van slokdarm en maag. Beide middelen waren voor al deze uitkomstmaten even effectief.¹⁶ Vergelijkend onderzoek bij jonge kinderen zonder ernstige oesofagitis is niet voorhanden. Ranitidine is in tegenstelling tot omeprazol wel geregistreerd voor gebruik bij kinderen onder de leeftijd van 1 jaar en is als drank beschikbaar. Daarmee is dosering naar gewicht mogelijk (www.kinderformularium.nl/search/stof.php?id=133). Daarnaast treden gastro-intestinale bijwerkingen bij ranitidine minder vaak op dan bij gebruik van omeprazol; incidenties van respectievelijk 0,01-0,1% en 1-10% worden genoemd. Overige bijwerkingen van ranitidine, zoals overgevoeligheidsreacties en hoofdpijn, treden zelden op (<http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h13064.pdf>). In de afgelopen tijd is esomeprazol, ook beschikbaar als suspensie, op de markt gekomen. Dit is de linksdraaiende vorm van omeprazol. Studies naar de effectiviteit ervan bij zuigelingen zijn gaande.¹⁰

CONCLUSIE

Een zuigeling die veel huult kan zowel de ouders als de zorgverlener frustreren. Veelal is er geen onderliggend somatisch probleem en zijn uitleg, geruststelling en begeleiding voldoende. Bij het vermoeden van een zure gastro-oesofageale reflux zou een proefbehandeling om de pH te laten stijgen zinvol kunnen zijn. Hoewel omeprazol een relatief veilig middel lijkt te zijn, is het niet geregistreerd voor gebruik onder de leeftijd van 1 jaar. Wij adviseren daarom terughoudend met het voorschrijven ervan te zijn.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 28 april 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1850

➤ Meer op www.ntvg.nl/onderzoek

LITERATUUR

- 1 Barr RG. Changing our understanding of infant colic. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:1172-4.
- 2 Actiz. Aanpak van excessief huilen. Utrecht, april 2007. www.borstvoeding.com/files/Nota-excessief-huilen-2007-versie-ActiZ.pdf
- 3 Moore DJ, Tao BS, Lines DR, Hirte C, Heddle ML, Davidson GP. Double-blind placebo-controlled trial of omeprazole in irritable infants with gastroesophageal reflux. *J Pediatr.* 2003;143:219-23.
- 4 Bishop J, Furman M, Thompson M. Omeprazol for GERD in the first 2 years of life; a dose finding study with dual channel pH monitoring. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:50-55.
- 5 Omari TI, Haslam RR, Lundborg P, Davidson GP. Effect of Omeprazole on Acid Gastroesophageal Reflux and Gastric Acidity in Preterm Infants With Pathological Acid Reflux. *J Ped gastroenterol Nutr.* 2007;44:41-4.
- 6 Nooitgedagt JE, Zwart P, Brand PLP. Oorzaken, behandeling en beloop bij zuigelingen die vanwege excessief huilen waren opgenomen op de kinderafdeling van de Isala klinieken te Zwolle, 1997/'03. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:472-7.
- 7 Heine RG, Jordan B, Lubitz L, Meehan M, Catto-Smith AG. Clinical predictors of pathological gastro-oesophageal reflux in infants with persistent distress. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:134-9.
- 8 Salvatore S, Hauser B, Vandemaele K, Novario R, Vandenplas Y. Gastroesophageal Reflux Disease in Infants: How Much is Predictable with Questionnaires, pH-metry, Endoscopy and Histology? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:210-5.
- 9 Omari T, Davidson G, Bondarov P, Naucler E, Nillson C, Lundborg P. Pharmacokinetics and Acid-suppressive Effects of Esomeprazole in Infants 1–24 Months Old With Symptoms of Gastroesophageal Reflux Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:530-7.
- 10 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. *J Pediatr.* 2009;154:514-20.
- 11 Jordan B, Heine RG, Meehan M, Catto-Smith AG, Lubitz L. Effect of antireflux medication, placebo and infant mental health intervention on persistent crying: a randomized clinical trial. *J Paediatr Child Health.* 2006;42:49-58.
- 12 Semama DS, Bernardini S, Louf S, Laurent-Atthalin B, Gouyon JB. Effects of cisapride on QTc interval in term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001;84:F44-F46.
- 13 Baldassarre E, Sagaon MM, Ferrarini A, Bianchetti MG. Severe systemic adverse reaction to proton pump inhibitors in an infant. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:563-4.
- 14 Del Buono R, Wenzl TG, Ball G, Keady S, Thomson M. Effect of Gaviscon Infant on gastro-oesophageal reflux in infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Arch Dis Child.* 2005;90:460-3.
- 15 Goresky GV, Finley GA, Bissonnette B, Shaffer EA. Efficacy, duration, and absorption of a paediatric oral liquid preparation of ranitidine hydrochloride. *Can J Anaesth.* 1992;39:791-8.
- 16 Cucchiara S, Minella R, Iervolino R, et al. Omeprazole and high dose ranitidine in the treatment of refractory reflux oesophagitis. *Arch Dis Child.* 1993;69:655-9.