

Ernstige reacties niet uitgesloten

De beschikbare literatuurgegevens wijzen op een gunstig bijwerkingenprofiel van protonpompremmers. Toch moet men rekening houden met de mogelijkheid van zeldzame maar ernstige bijwerkingen.

Protonpompremmers zijn in Nederland sinds meer dan tien jaar beschikbaar: in 1988 kwam omeprazol in de handel, gevolgd door lansoprazol (1992), pantoprazol (1995) en rabeprazol (1997). Ze zijn allemaal afgeleid van benzimidazool. De actieve vorm, die ontstaat na omzetting in de pariëtale cel, remt het enzym H^+/K^+ -ATPase, de 'protonpomp', waardoor minder zuur naar het maaglumen gepompt wordt. De actieve vorm van omeprazol en pantoprazol bindt irreversibel aan de protonpomp, terwijl lansoprazol mogelijk reversibel en rabeprazol reversibel aan het enzym bindt.

Het bijwerkingenprofiel van omeprazol is het best bekend, onder meer dankzij uitgebreide klinische ervaring. Omeprazol is het langst op de markt en wordt ook het meest voorgeschreven: in 1999 werd omeprazol met bijna 1,8 miljoen voorschriften in Nederland zelfs meer voorgeschreven dan enig ander geneesmiddel [1].

Frequente bijwerkingen

GEMELDE BIJWERKINGEN

Lareb ontvangt een groot aantal meldingen van mogelijke bijwerkingen van protonpompremmers, waarvan ruim 80% betrekking heeft op omeprazol. Ook in vergelijking met andere geneesmiddelgroepen ontving Lareb een groot aantal meldingen over omeprazol: het was in 1999, na paroxetine en mefloquine, het geneesmiddel dat het vaakst genoemd werd. Lareb ontving de afgelopen periode een relatief groot aantal meldingen over Losec MUPS® ('Multiple Unit Pallet System', tablet met gereguleerde afgifte). Opvallend was dat het gemelde bijwerkingenprofiel van Losec MUPS verschilde van dat van de capsules; bij Losec MUPS waren bijvoorbeeld meldingen van gastro-intestinale bijwerkingen oververtegenwoordigd. Omdat niet duidelijk is of dit samenhangt met andere eigenschappen van Losec MUPS of met bijvoorbeeld ander meldgedrag, zal in

dit artikel geen onderscheid gemaakt worden tussen beide formuleringen.

Wat betreft orgaansystemen worden protonpompremmers relatief vaak in verband gebracht met gastro-intestinale, neuropsychiatrische en dermatologische stoornissen, zowel bij het nationale meldingsstelsel Lareb als bij het Uppsala Monitoring Centre van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) (figuur 1). Landelijke meldingsstelsels van 57 landen, waaronder Stichting Lareb, geven periodiek hun meldingen door aan de WHO. Haar databank bevat ruim 2 miljoen meldingen. In figuur 2 zijn voor de afzonderlijke protonpompremmers de meest gemelde bijwerkingen weergegeven, zoals ontvangen door de WHO. De gegevens uit de databank van Lareb geven eenzelfde beeld, maar het grote aantal meldingen bij de WHO maakt het mogelijk ook de gemelde bijwerkingen van rabeprazol te vermelden.

GASTRO-INTESTINALE BIJWERKINGEN

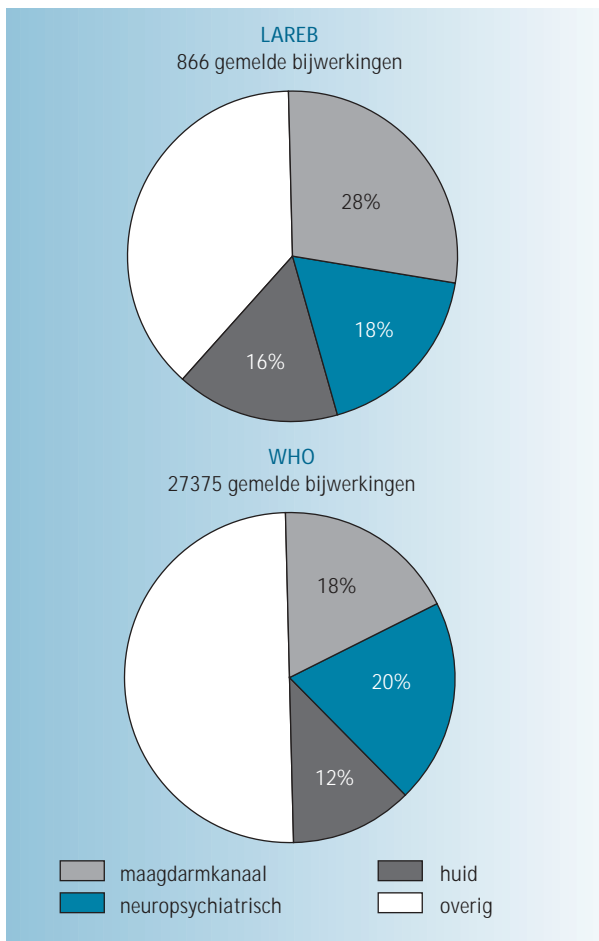
Van de gastro-intestinale bijwerkingen worden diarree, buikpijn en misselijkheid het meest gemeld in samenhang met protonpompremmers. Dit geldt zowel voor het nationale meldingsstelsel als voor de databank van de WHO. De gastro-intestinale stoornissen zijn →

Kernpunten

- Protonpompremmers hebben over het algemeen een gunstig bijwerkingenprofiel.
- Onder meer dankzij uitgebreide klinische ervaring is het bijwerkingenprofiel van omeprazol het best bekend.
- Milde gastro-intestinale, neuropsychiatrische en dermatologische bijwerkingen worden zowel bij de Stichting Lareb als de Wereldgezondheidsorganisatie het meest gemeld.
- Uit meldingen en gepubliceerde casuïstiek blijkt dat zeldzame, ernstige reacties wel degelijk kunnen optreden.



M. Heeringa



Figuur 1
Protonpompremmers:
orgaansystemen
waarop het meest
gemeld wordt

over het algemeen mild en verdwijnen na staken. Ook uit gerandomiseerde klinische onderzoeken blijkt dat diarree, buikpijn en misselijkheid tot de meest gerapporteerde klachten behoren: ongeveer 1-5% van de patiënten die protonpompremmers gebruiken, hebben hier last van [2-5]. Ook obstipatie, braken en flatulentie kunnen als bijwerking voorkomen.

NEUROPSYCHIATRISCHE BIJWERKINGEN

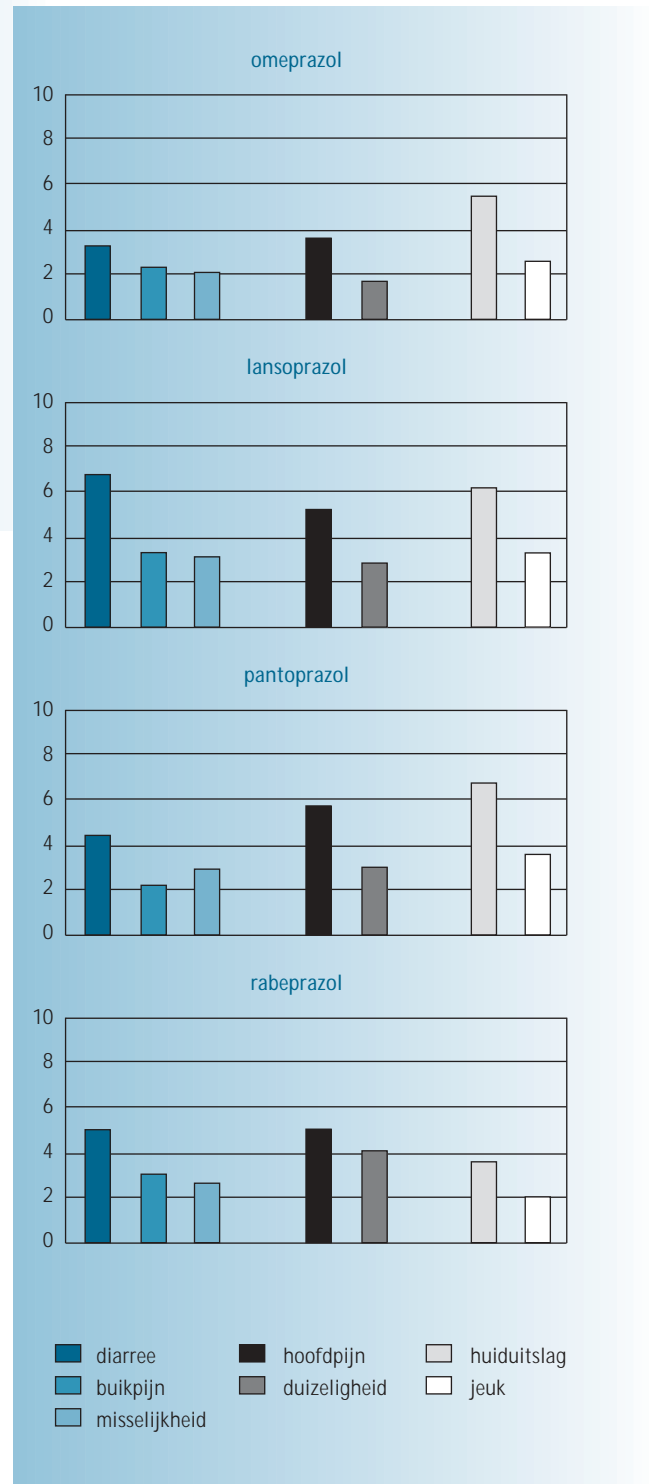
Van de neuropsychiatrische stoornissen worden hoofdpijn en duizeligheid het meest bij de WHO gemeld (figuur 1). Dit geldt niet alleen voor omeprazol, maar ook voor lansoprazol, pantoprazol en rabeprazol. Over het algemeen betreft het milde klachten die verdwijnen na staken. Klinische onderzoeken laten een relatief hoge incidentie van hoofdpijn zien bij omeprazol, lansoprazol en rabeprazol, te weten 3-7% [2-5]. Bij pantoprazol bleek de incidentie in klinische onderzoeken 1%. Duizeligheid lijkt minder frequent voor te komen bij protonpompremmers; rond 1% heeft last van deze klacht.

DERMATOLOGISCHE BIJWERKINGEN

Van de dermatologische bijwerkingen worden rash en pruritus het meest gemeld. Dit geldt voor alle in Nederland geregistreerde protonpompremmers (figuur 1). Rash komt voor bij 1-3% van de gebruikers van protonpompremmers [2-5]. Het gaat hier om milde, reversibele klachten.

Figuur 2 ►
De meest gemelde
bijwerkingen bij
protonpompremmers
in procenten van het
totaal

De resultaten van klinische onderzoeken en de gegevens uit de databanken laten wat betreft het bijwerkingenprofiel weinig verschillen tussen de afzonderlijke protonpompremmers zien. Van de protonpompremmers is het bijwerkingenprofiel van omeprazol het best bekend. Uitgebreide klinische ervaring met de overige protonpompremmers zal meer duidelijkheid verschaffen over mogelijke onderlinge verschillen. Bij een aantal gerandomiseerde klinische onderzoeken blijkt de frequentie van de meest voorkomende bijwerkingen ook niet te verschillen van die bij placebo. Het is echter de vraag of dit betekent dat



deze stoornissen niet als bijwerkingen van protonpomp-remmers kunnen optreden. De kwaliteit van de informatie die gerandomiseerde klinische onderzoeken geven met betrekking tot de *veiligheid* van geneesmiddelen, laat nogal eens te wensen over [6].

Zeldzame bijwerkingen

HUIDREACTIES EN OVERGEVOELIGHEID

Anafylactische reacties, anafylactische shock, angio-oedeem en urticaria zijn toegeschreven aan protonpompremmers, waaronder omeprazol, lansoprazol en pantoprazol [7, 8] (zie ook tabel 1). In totaal zijn in de literatuur 6 patiënten met anafylactische reacties beschreven, die gepaard gingen met pruritus, urticaria, oedeem, braken, zweten, gezwollen tong en ogen en/of bloeddrukdaling. Anafylactische reacties op protonpompremmers (allemaal afgeleid van

benzimidazol) zijn zowel bij de WHO gemeld als bij Lareb (zie blz. 1646).

BLOEDBEELDAFWIJKINGEN

Casuïstische beschrijvingen doen sterk vermoeden dat protonpompremmers in zeldzame gevallen bloedbeeldafwijkingen kunnen veroorzaken. Omeprazol is in verband gebracht met leukopenie, agranulocytose, trombocytopenie, hemolytische anemie en megaloblastische anemie, soms als symptoom van een overgevoeligheidsreactie [9-11]. Hemolytische anemie, eosinofilie en trombocytopenie zijn beschreven in samenhang met lansoprazol [12-13]. Bij bijna alle beschreven patiënten ontstond het veranderde bloedbeeld na start van de protonpompremmer en verdween het na staken. Bloedbeeldafwijkingen die werden toegeschreven aan de recentst geregistreerde protonpompremmers pantoprazol en rabeprazol zijn (nog) niet in de literatuur beschreven, maar zijn wel als bijwerking gemeld bij de WHO.

NIERFUNCTIESTOORNISSEN

De literatuur bevat tien casuïstische beschrijvingen van acute interstitiële nefritis die wordt toegeschreven aan het gebruik van omeprazol, vaak als symptoom van een overgevoeligheidsreactie [14]. Over het algemeen ontstaan de symptomen twee weken tot zes maanden na start van omeprazol en verdwijnen ze na staken. In een aantal ziektegeschiedenissen trad opnieuw interstitiële nefritis op na herhaalde blootstelling aan omeprazol. Acute nierinsufficiëntie, die zich in enkele gevallen ontwikkelde tot anurie, is ook beschreven [15]. Nierfunctiestoornissen in samenhang met andere protonpompremmers zijn (nog) niet beschreven. Van pantoprazol is een gestoorde nierfunctie bekend als onderdeel van 'multi-organ failure' [16].

LEVERTOXICITEIT

Acute hepatitis kan in zeldzame gevallen optreden als gevolg van behandeling met omeprazol [17]. Ook is een casus beschreven van fulminant leverfalen met fatale afloop in vermoede samenhang met omeprazol [18]. De stichting Lareb ontving 8 meldingen van leverenzym- en leverfunctiestoornissen in vermoede samenhang met omeprazol.

ENDOCRIENE EFFECTEN

Een 'nested case control'-onderzoek onder 9972 omeprazol gebruikende patiënten liet geen verhoogd risico zien op het ontstaan van gynaecomastie [19]. Toch doen casuïstische beschrijvingen sterk vermoeden dat omeprazol bij sommige patiënten gepaard kan gaan met gynaecomastie en seksuele stoornissen [20, 21]. De Stichting Lareb ontving 12 meldingen van gynaecomastie in vermoede samenhang met omeprazol. Het verdwijnen van de symptomen enkele weken na staken en het opnieuw optreden na herhaalde blootstelling wees in de richting van een causale relatie. Ook van lansoprazol is gynaecomastie beschreven.



[1647]

Heeringa M. Ernstige reacties niet uitgesloten. Bijwerkingen van protonpompremmers. Pharm Weekbl 2000;135(44):1645-1648.

Trefwoorden

Bijwerkingen
Protonpompremmers

Samenvatting

Protonpompremmers worden over het algemeen goed verdragen. Toch ontvangt de stichting Lareb jaarlijks een groot aantal meldingen over protonpompremmers, waarvan het merendeel over omeprazol. Dit hangt waarschijnlijk samen met het frequente gebruik van deze geneesmiddelen-groep. Met name milde gastro-intestinale (diarree, buikpijn en misselijkheid), neuropsychiatrische (hoofdpijn en duizeligheid) en dermatologische bijwerkingen (huiduitslag en jeuk) worden veel gemeld. Daarnaast dient men rekening te houden met de mogelijkheid van zeldzame maar mogelijk ernstige bijwerkingen tijdens het gebruik van protonpompremmers zoals anafylactische reacties, bloedbeeldafwijkingen, acute interstitiële nefritis, hepatitis, gynaecomastie en een verhoogd risico op infecties.

Aanvaard oktober 2000.

Serious reaction may occur. Side effects of proton pump inhibitors

Keywords

Adverse effects
Proton pump inhibitors

Abstract

The proton pump inhibitors are a well-tolerated class of drugs. Nevertheless, the Netherlands Pharmacovigilance Foundation Lareb yearly receives a large number of adverse drug reaction (ADR) reports on proton pump inhibitors, primarily omeprazole. This is probably due to the frequent use of this class of drugs. Mild gastrointestinal (diarrhoea, abdominal pain and nausea), neuropsychiatric (headache and dizziness) and dermatological (exanthema and pruritus) events were most frequently reported. In addition, health care professionals need to be aware of rare but possibly serious reactions in association with proton pump inhibitors, like anaphylaxis, haematologic effects, acute interstitial nephritis, hepatitis, gynaecomastia and an increased risk of infections.

Correspondentie kan worden gericht aan dr. M. Heeringa, Stichting Lareb, Goudsbloemvallei 7, 5237 MH 's-Hertogenbosch.

Tabel 1

LITERatuurVERMELDINGEN VAN ZELDZAME BIJWERKINGEN VAN PROTONPOMPREMERS

Bijwerking		Referentie
Huidreacties en overgevoeligheid	urticaria, angio-oedeem, anafylactische reacties, anafylactische shock	7, 8
Bloedbeeldafwijkingen	leukopenie, agranulocytose, eosinofilie, trombocytopenie, hemolytische anemie en megaloblastische anemie	9-13
Nierfunctiestoornissen	acute interstitiele nefritis	14-16
Leverstoornissen	acute hepatitis, fulminante hepatitis	17, 18
Endocriene stoornissen	gynaecomastie, seksuele stoornissen	19-21
Infecties	<i>Candida</i> -infecties, <i>Campylobacter</i> -gastro-enteritis	22-24

INFECTIES

De lage zuurgraad van de maag beschermt tegen infecties door micro-organismen. Het lijkt dan ook aannemelijk dat zuurremmende middelen, zoals protonpompremers, gepaard gaan met een toegenomen kans op infecties. Inderdaad zijn er aanwijzingen dat langdurige behandeling met omeprazol een risicofactor is voor het ontstaan van *Candida*-infecties van de oesophagus [22, 23]. Een 'case control'-onderzoek liet een tienvoudig verhoogd risico zien op *Campylobacter*-gastro-enteritis bij gebruikers van omeprazol [24]. Omdat de infecties een gevolg zijn van de afgenomen zuursecretie, is het waarschijnlijk dat het hier om een groepseffect gaat.

OVERIGE

Een langdurige verlaging van de maagzuursecretie, bijvoorbeeld als gevolg van het chronisch gebruik van protonpompremers, leidt tot langdurig verhoogde spiegels van het hormoon gastrine. Uit proefdier-onderzoek is gebleken dat dit kan resulteren in hyperplasie van enterochromaffine cellen en maligniteiten. Tot op heden zijn echter geen premaligne veranderingen bij de mens gebleken bij langdurig gebruik van protonpompremers [25]. Omeprazol is in het verleden in verband gebracht met oogbeschadiging, maar een causaal verband kon niet worden aangetoond in grote epidemiologische onderzoeken.

Conclusie

De beschikbare literatuurgegevens wijzen op een gunstig bijwerkingenprofiel van protonpompremers. Toch ontvangt de stichting Lareb jaarlijks een groot aantal meldingen over protonpompremers, waarvan het merendeel omeprazol betreft. Dit hangt waarschijnlijk samen met het frequente gebruik van deze geneesmiddelen-groep. Met name milde gastro-intestinale (diarree, buikpijn en misselijkheid), neuropsychiatrische (hoofdpijn en duizeligheid) en dermatologische bijwerkingen (huiduitslag en jeuk) worden veel gemeld. Daarnaast dient men echter ook rekening te houden met de mogelijkheid van zeldzamer maar mogelijk ernstige bijwerkingen tijdens het gebruik van protonpompremers, zoals anafylactische reacties, bloedbeeldafwijkingen, acute interstitiële nefritis, hepatitis, gynaecomastie en een verhoogd risico op infecties ●

LITERATUUR

- 1 De top-10 van 1999. Pharm Weekbl 2000;135(17):609.
- 2 Reilly JP. Safety profile of the proton-pump inhibitors. Am J Health Syst Pharm 1999;56(23 Suppl 4):S11-7.
- 3 Freston JW, Rose PA, Heller CA, et al. Safety profile of lansoprazole: the US clinical trial experience. Drug Saf 1999;20(2):195-205.
- 4 Langtry HD, Markham A. Rabeprazole: a review of its use in acid-related gastrointestinal disorders. Drugs 1999;58(4):725-42.
- 5 Fitton A, Wiseman L. Pantoprazole. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in acid-related disorders. Drugs 1996;51(3):460-82.
- 6 Ioannidis JP, Contopoulos-Ioannidis DG. Reporting of safety data from randomised trials. Lancet 1998;352:1752-3.
- 7 Bowlby HA, Dickens GR. Angioedema and urticaria associated with omeprazole confirmed by drug rechallenge. Pharmacotherapy 1994;14(1):119-22.
- 8 Natsch S, Vinks MHAM, Voogt AK, et al. Anaphylactic reactions to proton-pump inhibitors. Ann Pharmacother 2000;34:474-6.
- 9 Odou P, Martin P, Membre S, et al. Omeprazole-induced leuopenia. A case report. J Clin Pharm Ther 1999;24(5):317-21.
- 10 Marks DR, Joy JV, Bonheim NA. Hemolytic anemia associated with the use of omeprazole. Am J Gastroenterol 1991;86:217-8.
- 11 Gabutti L, Stoller R, Vogt B. Omeprazole-induced agranulocytosis in a kidney transplant recipient. Nephrol Dial Transplant 1999;14(2):523-4.
- 12 Takeda K, Nakamoto M, Nishihara G, et al. Severe eosinophilia related with lansoprazole in a hemodialysis patient. Nephron 1998;79:115-6.
- 13 Barradell LB, Faulds D, McTavish D. Lansoprazole. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its therapeutic efficacy in acid-related disorders. Drugs 1992;44:225-50.
- 14 Geetha D. Omeprazole-induced acute interstitial nephritis. Am J Gastroenterol 1999;94(11):3375-6.
- 15 Christensen PB, Albertsen KE, Jensen P. Renal failure after omeprazole. Lancet 1993;341:55.
- 16 Yusoff IF, Nairn P, Morgan CA. Multiple organ failure related to pantoprazole. Aust N Z J Med 1999;29(6):833-4.
- 17 Romero-Gomez M, Otero MA, Suarez-Garcia E, et al. Acute hepatitis related to omeprazole. Am J Gastroenterol 1999;94(4):1119-20.
- 18 Jochem V, Kirkpatrick R, Greenson J, et al. Fulminant hepatic failure related to omeprazole. Am J Gastroenterol 1992;87(4):523-5.
- 19 Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of gynaecomastia associated with cimetidine, omeprazole, and other antiulcer drugs. BMJ 1994;308:503-6.
- 20 Convens C, Verhelst J, Mahler C. Painful gynaecomastia during omeprazole therapy. Lancet 1991;338(8775):1153.
- 21 Carvajal A, Martin Arias LH. Gynecomastia and sexual disorders after the administration of omeprazole. Am J Gastroenterol 1995;90(6):1028-9.
- 22 Goenka MK, Kochhar R, Chakrabarti A, et al. *Candida* overgrowth after treatment of duodenal ulcer. A comparison of cimetidine, famotidine, and omeprazole. J Clin Gastroenterol 1996;23(1):7-10.
- 23 Chocarro Martinez A, Galindo Tobal F, Ruiz-Irastorza G, et al. Risk factors for esophageal candidiasis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19(2):96-100.
- 24 Neal KR, Scott HM, Slack RCB, et al. Omeprazole as a risk factor for *Campylobacter* gastroenteritis: case-control study. BMJ 1996;312:414-5.
- 25 Skoutakis VA, Joe RH, Hara DS. Comparative role of omeprazole in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Ann Pharmacother 1995;29:1252-62.