

Psychotische symptomen als bijwerking van omeprazol

V. VANWING, S. SCHEVENELS, C. KLOCKAERTS, M. DANCKAERTS

SAMENVATTING Een 12-jarig meisje met een blanco psychiatrische voorgeschiedenis kreeg na de start van omeprazol psychotische symptomen, waaronder formele denkstoornissen en waanachtige ideeën. Gezien het samenvallen van de start met omeprazol en het opflakkeren van deze symptomen werd omeprazol stopgezet en vervangen door ranitidine, wat resulteerde in een onmiddellijke afname en vervolgens verdwijning van de klachten. De protonpompremmer omeprazol wordt als een relatief veilig geneesmiddel beschouwd en frequent voorgeschreven, maar veroorzaakt in zeldzame gevallen ook belangrijke psychiatrische bijwerkingen. We poogden om het causaal mechanisme dat deze bijwerkingen kan verklaren te achterhalen, maar vonden geen sluitende verklaring in de literatuur.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)12, 834-837

TREFWOORDEN omeprazol, protonpompremmer, psychotische symptomen



Omeprazol is een protonpompremmer die zowel de basale als de gestimuleerde maagzuursecretie remt. Omeprazol is onder andere geïndiceerd bij de behandeling van een gastroduodenaal ulcus, refluxoesofagitis en ter preventie van ulcera. Dit geneesmiddel kan uiteenlopende bijwerkingen met zich meebrengen zoals nausea, diarree of hoofdpijn. Ook ernstiger bijwerkingen zoals subacute cutane lupus erythematodes, interstitiële nefritis en pneumonie worden beschreven. Ernstige psychische bijwerkingen worden in de patiëntenbijsluiters beschreven als zelden tot zeer zelden voorkomend.

Wij beschrijven een casus van een 12-jarig meisje met psychotische symptomen in samenhang met de start van omeprazol.

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 12-jarig meisje, werd voor een kinderpsychiatrisch onderzoek verwezen door de huisarts die een depressief-psychotisch toestandbeeld vermoedde.

De patiënte had een blanco psychiatrische voorgeschiedenis en groeide op in een nieuw samengesteld gezin, waar zowel in heden als verleden zeer veel spanningen waren. Patiënte zat in het 6e leerjaar van de basisschool en ervoer een hoge schoolse druk. De familieanamnese was positief voor een bipolaire stoornis (zus van moeder) en voor depressie (moeder van vader). Er werd bij navragen geen tabak-, alcohol- of druggebruik gerapporteerd. Drie jaar

geleden was patiënte opgenomen vanwege een pyelonefritis. Voor het overige was er geen relevante somatische voorgeschiedenis.

Uit de informatie van moeder vernamen we dat patiënte tot een week voor de eerste consultatie adequaat functioneerde. Ze was een levenslustig en rustig meisje. Op school had zij een goede werkhouding en deed het inhoudelijk goed. Vanwege een gastritis consulteerden moeder en patiënte de huisarts, die besliste om omeprazol 20 mg te starten. Patiënte vertoonde de volgende dagen in toenemende mate psychische klachten. Ze werd onzeker, had last van in- en doorslaapproblemen, toegenomen piekergedachten en overmatige schuldgevoelens. Patiënte werd overspoeld door negatieve gedachten die haar volledig beheersten. Daarnaast merkte moeder ook een gedragsverandering op. Zo bekeek patiënte telkens opnieuw oude fotoboeken en stelde hierover vreemde vragen (zoals: 'Ben ik wel echt familie?').

Het eerste kinderpsychiatrisch onderzoek toonde een intact bewustzijn en goede oriëntatie in trias. Patiënte staarde tijdens dit gesprek voor zich uit, vertoonde een vlak affect, maakte een angstige indruk en sprak met verminderd volume. Bij het beantwoorden van vragen beperkte ze zich soms tot het fluisteren van wat losse woordjes en articuleerde ze onvoldoende. Het denken was verhoogd associatief, ze persevereerde soms en herhaalde letterlijk de (geruststellende) woorden van moeder.

Tijdens een individueel gesprek maakte patiënte wat meer oogcontact met de onderzoekster. Zij sprak met zachte stem en haar blik veranderde weinig. Er was sprake van formele denkstoornissen (het leggen van bijzondere verbanden, verhoogd associatieve gedachtegang, bradyfrenie en naast de kwestie antwoorden) en waanachtige ideeën (wantrouwen, zelfkritiek en onrealistische angsten). Patiënte beschreef ook gevoelens van depersonalisatie. Zowel anamnestic als heteroanamnestic waren er geen aanwijzingen voor hallucinaties.

Samenvattend kunnen we stellen dat patiënte premorbide goed functioneerde, maar acuut psychotische symptomen begon te vertonen na de start van omeprazol voor een gastritis. Hieruit concludeerden we dat er mogelijk een verband was tussen de start van de medicatie en de psychotische symptomen. Gezien deze hypothese werd omeprazol stopgezet en door de huisarts vervangen door ranitidine. Vanwege slaapproblemen werd gelijktijdig gestart met melatonine 3 mg per dag.

Twee dagen na het stopzetten van omeprazol zagen we de patiënte terug op de poli en stelden we vast dat het meisje duidelijk adequater functioneerde. Denkstoornissen en waanachtige ideeën waren meer naar de achtergrond verdwenen. Een week na het stoppen van omeprazol zagen we een meisje dat opnieuw functioneerde zoals voorheen. Er waren geen denkstoornissen of waanachtige ideeën meer aanwezig. Patiënte was weer naar school gegaan, wat goed ging, voelde zich beter in haar vel en functioneerde leeftijdsadequaat. Nazorg werd aangeboden, maar niet nodig geacht door patiënte en moeder.

DISCUSSIE

In onze casus zien we een associatie in tijd tussen de start van behandeling met omeprazol, het ontstaan van de psychotische symptomen én het snel verdwijnen van deze symptomen na het stopzetten van omeprazol. Dit doet een sterk vermoeden rijzen dat er mogelijk een causaal verband is tussen de behandeling met omeprazol en de psychotische symptomen.

In de wetenschappelijke bijsluiter van omeprazol en in het *Farmacotherapeutisch kompas* staan psychische stoornissen zoals verwardheid en depressie (zelden; $\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) en hallucinaties (zeer zelden; $< 1/10.000$) beschreven als mogelijke bijwerking. Wanen worden niet als afzonderlijke bijwerking vermeld. Bij Bijwerkingencentrum Lareb werden geen wanen gemeld als mogelijke bijwerking bij minderjarigen. Er werd wel één melding gedaan van auditieve hallucinaties en ook één melding van agressie en suïcidaliteit, beide bij adolescenten. Bij twee jongere kinderen werd er melding gedaan van angsten en van compulsies; beide kinderen herstelden na het stoppen van omeprazol.

AUTEURS

VEERLE VANWING, arts in opleiding tot kinder- en jeugdpsychiater, UPC KU Leuven.

SARA SCHEVENELS, kinder- en jeugdpsychiater, KPC Genk.

CATHERINE KLOCKAERTS, kinder- en jeugdpsychiater, KPC Genk.

MARINA DANCKAERTS, hoogleraar Kinder- en Jeugdpsychiatrie, UPC KU Leuven.

CORRESPONDENTIEADRES

Veerle Vanwing, Praktijk Parkoers, Sint-Truidersteenweg 61 bus 2, 3540 Herk-de-Stad, België.

E-mail: veerlevanwing@gmail.com

Strijdige belangen: prof. dr. Danckaerts meldde persoonlijke honoraria van Shire.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 14-6-2018.

We hebben gepoogd om in de literatuur een causaal mechanisme tussen protonpompremmers en psychotische bijwerkingen te achterhalen. Een zoekactie in PubMed met zoektermen 'psychotic symptoms', 'psychotic disorders', 'proton pump inhibitor' en/of 'omeprazol' in verschillende combinaties leverde vijf relevante artikelen op. We zochten zowel met gebruik van *Medical Subject Headings* (MeSH-termen) als zonder.

Daarnaast probeerden wij het risico op recidief bij onze patiënte in te schatten. We gingen na of onze patiënte voldeed aan de criteria van *ultra high risk* (UHR) voor psychose volgens de *Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States* (CAARMS; Yung e.a. 2005), wat niet het geval was vanwege de beperkte symptomen en korte duur van de klachten. We vonden in de literatuur tevens geen gegevens over het risico op terugval na psychotische symptomen als bijwerking van medicatie.

In één review is naar een causaal verband gezocht (Neufeld e.a. 2017). Deze auteurs bestuderen de relatie tussen acute neuropsychiatrische symptomen en de behandeling van *Helico pylori*-infecties (die aan de basis kunnen liggen van gastritis) met zowel een protonpompremmer, claritromycine en amoxicilline of metronidazol. Er wordt een associatie beschreven tussen de antibiotica en neuropsychiatrische symptomen, maar in deze review worden de PPI's niet apart belicht (Neufeld e.a. 2017).

In een gevalbeschrijving over terugkerende episodes van verwardheid bij een 76-jarige man bij chronisch gebruik van esomeprazol beschrijven Delgado e.a. (2013) dat de Food and Drug Administration waarschuwt voor lage magnesiumplasmaspiegels bij langdurig gebruik van PPI's.

De meeste patiënten met hypomagnesiëmie hebben geen symptomen, maar een lage magnesiumspiegel kan ook klachten zoals prikkelbaarheid en psychotische symptomen veroorzaken (Tso & Barish 1992). Bij onze patiënte was er evenwel geen sprake van langdurig gebruik. Er werd vanwege het snel opklaren van de klachten geen magnesiumspiegel bepaald.

Alfonzo e.a. (2003) beschrijven een 28-jarige voorheen gezonde man die verschillende neuropsychiatrische bijwerkingen vertoonde na de start van rabeprazol, ook een PPI. Hun patiënt had klachten van plotse overweldigende angsten, spierzwakte, spierstijfheid, rusttremor en gevoeleloosheid. Ook hier was er een volledige resolutie van de klachten binnen de twee weken na het stoppen van de PPI en bleef de patiënt nadien symptomvrij. Hoewel het specifieke karakter van de neuropsychiatrische klachten niet volledig overeenkomt met dat van onze patiënte, kunnen we wel enkele parallellen trekken waaronder de aanwezigheid van angst en de chronologie hiervan. De zoektocht van Alfonzo e.a. (2003) naar een onderliggend neurobiologisch mechanisme levert geen bevredigende verklaring op.

Tot slot vonden we nog twee gevalsbeschrijvingen over twee vrouwen van ongeveer 50 jaar die tijdens een behandeling met rabeprazol kortdurend psychiatrische klachten vertoonden. Zo was er sprake van desoriëntatie in trias en derealisatie in de casus van Feng e.a. (2013) en van angsten en paniekaanvallen in die van Polimeni e.a. (2007). Ook in deze gevallen was er een volledig herstel na het stoppen van de medicatie.

Deze auteurs zien een mogelijke verklaring van de klachten in de verhoging van het gastrine-releasing peptide. Het vrijkomen van dit peptide wordt gemedieerd door secretie van gastrine, die op haar beurt geïnduceerd wordt door PPI's. Het gastrine-releasing peptide en zijn receptor zijn in de hersenen, onder andere in de dorsale hippocampus en

de amygdala, betrokken bij het reguleren van gedrag. Deze hersengebieden vertonen veranderde activiteit en zijn betrokken bij stoornissen zoals angsten, depressies en dementie (Roesler e.a. 2006). De eventuele verhoging van het gastrine-releasing peptide wordt echter niet geassocieerd met psychotische symptomen.

CONCLUSIE

Wij beschreven een jongere die psychotische symptomen kreeg na de start van omeprazol. Deze symptomen verdwenen snel na het staken van de medicatie. In de literatuur vonden we geen gangbare biochemische verklaring voor het verband tussen omeprazol en de klachten van onze patiënte. Aangezien we niet met zekerheid kunnen zeggen dat er een causaal verband is tussen de start van omeprazol en de psychotische symptomen, moeten we rekening houden met eventuele andere oorzaken voor de denkstoornissen en wanen, waaronder het eventueel triggeren van een echte psychose bij een kwetsbaar individu door medicatie of door de stressvolle situatie waarin ze zich bevond.

Toch kunnen we enkele klinische aanbevelingen formuleren. Onze casus toont dat bij het ontstaan van psychotische symptomen steeds het medicatiegebruik bevestigd moet worden. Als een mogelijk verband wordt vermoed, kan men door het onmiddellijk stoppen van de medicatie de duur en de ernst van de psychotische symptomen mogelijk beperken, waardoor er niet voldaan is aan de criteria voor UHR en volgens de CAARMS-richtlijnen geen bijkomende maatregelen voor preventie van recidief nodig zijn.

Toekomstig onderzoek naar het verband tussen PPI en psychotische symptomen is wenselijk en uiteraard zou het goed zijn om in onderzoek casussen met psychotische symptomen ten gevolge van medicatiegebruik te volgen om met zekerheid het eventueel risico op recidief uit te sluiten.

LITERATUUR

- Alfonzo CA, Bobo WV, Almond MD. Not a usual suspect; rabeprazole therapy presenting as a severe neuropsychiatric illness: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003; 33: 311-5.
- Delgado MG, Calleja S, Suarez L, Pascual J. Recurrent confusional episodes associated with hypomagnesaemia due to omeprazole. *BMJ Case Rep* 2013; 2013.
- Feng Z, Huang J, Xu Y, Zhang M, Hu S. Dissociative disorder induced by clarithromycin combined with rabeprazole in a patient with gastritis. *J Int Med Res* 2013; 41: 239-43.
- Neufeld N, Mohamed N, Grujich N, Shulman K. Acute neuropsychiatric symptoms associated with antibiotic treatment of *Helicobacter pylori* infections: A Review. *J Psychiatr Pract* 2017; 23: 25-35.
- Polimeni G, Cutroneo P, Gallo A, Gallo S, Spina E, Caputi AP. Rabeprazole and psychiatric symptoms. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1315-7.
- Roesler R, Henriques JA, Schwartzmann G. Gastrin-releasing peptide receptor as a molecular target for psychiatric and neurological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2006; 5: 197-204.

- Tso EL, Barish RA. Magnesium: clinical considerations. J Emerg Med 1992; 10: 735-45.
- Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, Dell'Olio M, e.a. Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. Aust N Z J Psychiatry 2005; 39: 964-71.

SUMMARY

Psychotic symptoms as a side-effect of omeprazole

V. VANWING, S. SCHEVENELS, C. KLOCKAERTS, M. DANCKAERTS

A 12-year-old girl with no psychiatric history developed psychotic symptoms, including formal thought disorder and delusional ideas after omeprazole was initiated. Given the co-occurrence of omeprazole initiation and the start of these symptoms, omeprazole was discontinued and replaced by ranitidine which led to immediate symptom reduction followed by complete remission. Although the proton pump inhibitor (PPI) omeprazole is considered safe and is commonly prescribed, it can cause rare major psychiatric side-effects. Despite conducting a literature search to uncover a possible causal mechanism to explain these side-effects, no conclusive explanation was found.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 60(2018)12, 834-837

KEYWORDS omeprazole, psychotic symptoms, PPI