

# Rectale formulering omeprazol voor kinderen jonger dan een half jaar met pathologische gastro-oesofageale reflux

P. Bestebreurtje, C.A.J. Knibbe, S.N. de Wildt, D. Tibboel en A.A. van Sorge

## Kernpunten

- Omeprazol wordt veelvuldig toegepast bij de behandeling van jonge kinderen met pathologische gastro-oesofageale reflux (GOR).
- Effectiviteitstudies met omeprazol zijn voornamelijk uitgevoerd bij kinderen ouder dan 1 jaar.
- Vanwege de problematiek rond orale dosering bij jonge kinderen is een rectale omeprazolformulering ontwikkeld. Deze is twee jaar houdbaar in de koelkast.
- De rectale omeprazolformulering biedt een welkome aanvulling bij de behandeling van jonge kinderen met pathologische GOR en zal binnen dit studieverband verder ontwikkeld en bestudeerd worden.

**P**athologische gastro-oesofageale reflux (GOR) is een belangrijke oorzaak van morbiditeit bij jonge kinderen. Ernstige vormen van pathologische GOR komen voor bij kinderen met aangeboren afwijkingen, zoals een oesofagusatresie of een congenitale hernia diafragmatica (CHD) [1-4]. Vroegtijdige behandeling met adequate medicatie is voor deze kinderen van levensbelang. De behandeling bestaat thans uit een combinatie van een antacidum, een prokineticum en een protonpompremmer. Hoewel omeprazol veelvuldig wordt toegepast bij kinderen jonger dan 1 jaar, bestaat in de literatuur geen overeenstemming over de juiste dosis omeprazol, mede omdat effectiviteitstudies vaak zijn uitgevoerd bij kinderen die ouder zijn dan 1 jaar. In het algemeen worden deze jonge kinderen behandeld met een dusdanig lage dosering omeprazol, dat er voor hen geen bruikbaar commercieel product voorhanden is. Om deze reden krijgen de kinderen allerlei ad hoc bereide suspensies, waardoor ze een niet-reproduceerbare dosis omeprazol toegediend krijgen met mogelijk een onvoorspelbare biologische beschikbaarheid [5]. Een goed alternatief zou een omeprazolzetpil kunnen zijn, maar deze toedieningsvorm is niet commercieel verkrijgbaar. Uit kleine onderzoeken bij proefdieren en volwassenen blijkt dat rectale toediening van omeprazol effectief kan zijn [6-8].

Het meervoudige doel van dit onderzoek is dan ook, voor kinderen jonger dan een half jaar met pathologische GOR:

- een rectale omeprazolformulering ontwikkelen;
- komen tot een studieprotocol waarin de nieuwe formulering onderzocht kan worden op effectiviteit en waarbij de belasting voor de kinderen acceptabel is;
- de effectiviteit en de farmacokinetiek van rectale en orale omeprazoltoediening bepalen.

## Abstract

*Rectal omeprazole formulation for children younger than six months with pathologic gastro-oesophageal reflux disease*

### Objective

The aim of this study was to develop a paediatric omeprazole suppository and to compare the efficacy of oral and rectal omeprazole treatments in infants with gastro-oesophageal reflux disease (GORD, GERD).

### Design and methods

At onset, we developed an omeprazole suppository for paediatric use. Reproducibility and stability were tested. Next, in an open-label pilot study, infants (6 weeks old) with symptomatic GORD randomly received 1 mg/kg omeprazole orally or rectally. The primary outcome was efficacy defined as normalising the 24-hour intra-oesophageal pH with omeprazole. The secondary outcome was percentage of time with intragastric pH > 4.

### Results

The suppository was stable for over 1 year when stored in the dark at room temperature. In 6 out of 8 infants the 24-hour intra-oesophageal pH measurements before treatment showed pathological acid reflux. 2 infants were randomised to rectal omeprazole, 4 to oral omeprazole. In both patients who received omeprazole rectally, intra-oesophageal pH normalised, but only with 2 out of 4 patients who received omeprazole orally. In all patients, both oral and rectal groups, omeprazole significantly increased the percentage of time intragastric pH was above 4.

### Conclusion

This pilot study suggests that rectal omeprazole is an interesting alternative to oral omeprazole in infants. Oral omeprazole is not effective to treat GORD in all infants at the dose prescribed. Further studies are needed to determine disposition and efficacy of rectal treatment.

*PW Wetenschappelijk Platform 2007;1(3):64-68*

## Methoden

### Farmaceutische formulering

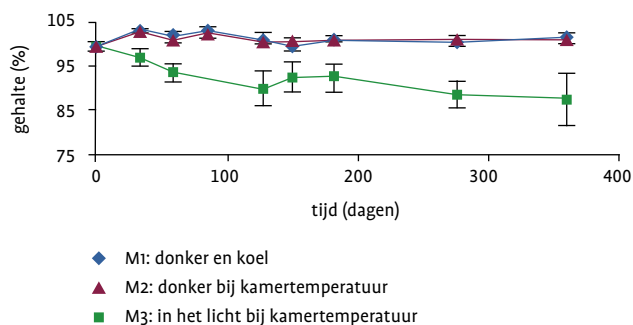
Als uitgangspunt werd gebruikgemaakt van artikelen van Choi e.a. [6] en van Zylicz e.a. [7], waarin als samenstelling van de omeprazolzetpil wordt uitgegaan van omeprazol, arginine en wittepsol H15. De omeprazolzetpillen (3 mg t/m 10 mg) werden bereid met het zetpilgietapparaat SG 3 W van Erweka. Om te komen tot een optimale bereidingswijze zijn verschillende factoren in het bereidingsproces gevarieerd, zoals de giettemperatuur, de roersnelheid en de hoeveelheid arginine per zetpil.

Voor de kwalificering en de kwantificering van het farmaceutische

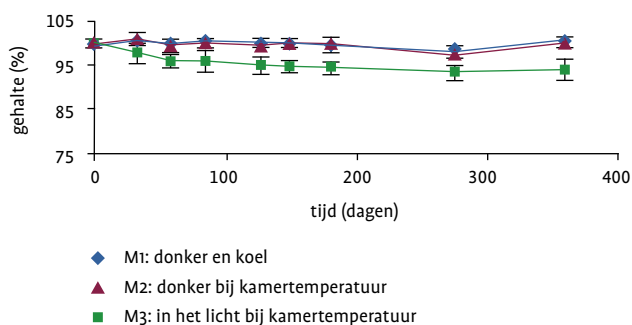
## Figuur 1

### Stabiliteit omeprazolzetpillen 3 mg en 10 mg

stabiliteit omeprazolzetpillen 3 mg (n = 5)



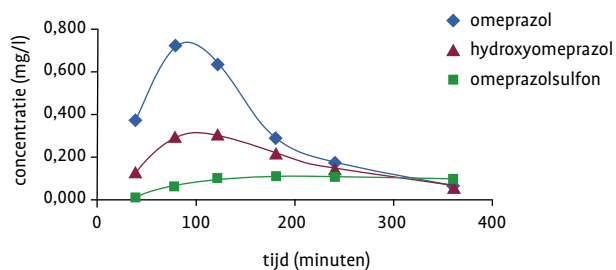
stabiliteit omeprazolzetpillen 10 mg (n = 5)



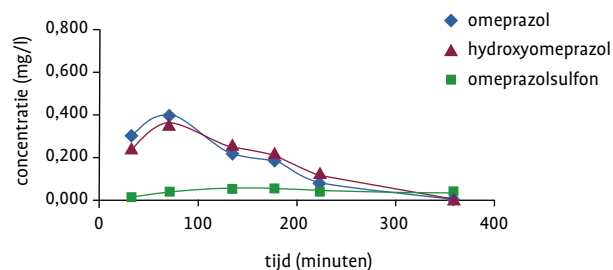
## Figuur 2

### Concentratie-tijdcurves van kind 01 en kind 03

rectale toediening omeprazol bij kind 01



rectale toediening omeprazol bij kind 03



eindproduct werd een gevalideerde stabiliteitsindicerende methode gebruikt op basis van HPLC met UV-detectie [9]. Analytisch werden de identiteit, de *uniformity of mass*, de verdeling van de vaste stof over de zetpil en de *content uniformity* van de omeprazolzetpillen bepaald. Het houdbaarheidsonderzoek is verricht op zetpillen van 3 mg en van 10 mg, onder de volgende condities: bewaren in het donker en koel (M1), in het donker bij kamertemperatuur (M2) en in het licht bij kamertemperatuur (M3).

### Opstellen van onderzoeksprotocol

Om te komen tot een haalbare studieopzet waarin de omeprazolzetpillen onderzocht kunnen worden en waarin de belasting voor de kinderen te rechtvaardigen is, zijn twee verschillende populaties kinderen overwogen. De eerste groep betrof kinderen met primaire

pathologische GOR, die standaard een eenmalige 24-uurs intra-oesofageale pH-metrie ondergaan (opnameduur 24 uur). Als tweede groep is overwogen kinderen met een pathologische GOR ten gevolge van een oesofagusatresie of een CHD, die postoperatief routinematig frequent een 48-uurs intra-oesofageale pH-metrie ondergaan (leeftijd 6 weken, 3 maanden enzovoort) zowel 24 uur zonder als 24 uur met medicatie (opnameduur 48 uur). Het onderzoek werd in verschillende varianten ingediend bij de Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek en bij de medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus MC-Sophia.

### Klinische studie

De studie is een open-label, gerandomiseerde studie bij 20 kinderen. De onderzoekspopulatie betrof kinderen met klinische verschijnse-

**Tabel 1**

Tijdsverloop van de drie protocollen

	Eerste onderzoeksprotocol	Tweede onderzoeksprotocol	Derde onderzoeksprotocol
Datum indiening	30 oktober 2003	1 april 2004	10 maart 2005
METC of CCMO	CCMO (na besluit CMO Arnhem-Nijmegen)	CCMO	METC Erasmus MC
Centrum van onderzoek	Ziekenhuis Rijnstate te Arnhem	Ziekenhuis Rijnstate en Erasmus MC-Sophia te Rotterdam	Erasmus MC-Sophia
Opzet studie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primaire pathologische GOR</li> <li>• leeftijd 0-12 maanden</li> <li>• oraal versus rectaal</li> <li>• 20 kinderen, 10 per groep</li> <li>• start studie na 24-uurs-pH-metrie</li> <li>• einde studie poliklinische evaluatie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• primaire pathologische GOR en pathologische GOR ten gevolge van een oesofagusatresie</li> <li>• leeftijd 0-6 maanden en 6-12 maanden</li> <li>• oraal versus rectaal</li> <li>• 48 kinderen, 12 per groep</li> <li>• start studie na 24-uurs-pH-metrie</li> <li>• einde studie tweede pH-metrie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• pathologische GOR ten gevolge van een oesofagusatresie of een CHD</li> <li>• oraal versus rectaal</li> <li>• 20 kinderen, 10 per groep</li> <li>• start studie eerste pH-metrie circa 6 weken</li> <li>• einde studie tweede pH-metrie circa 3 maanden</li> </ul>
Aangevraagd studietype	therapeutische-interventiestudie	therapeutische-interventiestudie	therapeutische-interventiestudie
Primair eindpunt	farmacodynamische/farmacokinetische parameters	therapeutische effectiviteit	therapeutische effectiviteit
Extra belasting	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 24 uur langere opname ten gevolge van 48-uurs-pH-meting in plaats van 24-uurs-pH-metrie</li> <li>• inbrengen venflon in verband met bloedafname</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ziekenhuis Rijnstate: 48 uur extra opname</li> <li>• Erasmus MC-Sophia: geen additionele opnameduur</li> <li>• inbrengen venflon in verband met bloedafname</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• inbrengen venflon in verband met bloedafname</li> </ul>
Beoordeling commissie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niet-therapeutisch onderzoek</li> <li>• meer dan minimale belasting door de 24 uur langere opname</li> <li>• geen onderscheid gemaakt in leeftijdsgroepen</li> <li>• groepsgebondenheid en het belang van het onderzoek worden ingezien</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• niet-therapeutisch onderzoek</li> <li>• tweede pH-metrie geen standaard beleid in Nederland</li> <li>• niet voldaan aan de eis van minimale belasting</li> <li>• nut 24-uurs-pH-metrie wordt niet ingezien.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• therapeutisch interventieonderzoek</li> <li>• wetenschappelijk en maatschappelijk belang van het onderzoek wordt ingezien</li> <li>• risico's en belasting voor proefpersonen zijn aanvaardbaar</li> </ul>
Besluit commissie	negatief oordeel	negatief oordeel	positief oordeel
Datum besluit	26 november 2003	27 mei 2004	18 augustus 2005

METC: medisch-ethische toetsingscommissie; (C)CMO: (Centrale) Commissie Mensgebonden Onderzoek; GOR: gastro-oesofageale reflux, CHD: congenitale hernia diafragmatica

len van pathologische GOR ten gevolge van een oesofagusatresie of een CHD, die reeds waren gestart met omeprazol (oraal), Gaviscon en domperidon. Pathologische GOR werd gediagnosticeerd als een van de parameters van de intra-oesofageale pH-metrie afweek van de normaalwaarden van Vanderplas (aantal refluxepisodes pH < 4,

langste refluxepisode pH < 4, aantal refluxepisodes pH < 4 langer dan 5 min, en totale tijd pH < 4) [10, 11]. Inclusiecriteria waren > 3 kg lichaamsgewicht, een leeftijd van ongeveer 6 weken, Kaukasisch ras en schriftelijke toestemming van beide ouders. De studieduur was 6 weken met twee pH-metrie procedures. Er werd gerandomiseerd

**Tabel 2****Resultaten farmaceutische effectiviteit**

Patiëntnummer	01		02		03		04		05		101		102		103	
Geslacht	m		v		m		v		m		m		m		m	
Aandoening	oesofagus-atresie		oesofagus-atresie		oesofagus-atresie		oesofagus-atresie		oesofagus-atresie		CHD		CHD		CHD	
Toedieningsroute	rectaal		oraal		rectaal		oraal		oraal		oraal		rectaal		oraal	
Leeftijd eerste pH-metrie	44 dagen		47 dagen		41 dagen		37 dagen		45 dagen		54 dagen		159 dagen		60 dagen	
Dosering omeprazol eerste pH-metrie	5 mg		4 mg		5 mg		4 mg		4 mg		5 mg		5 mg		5 mg	
Eerste pH-metrie zonder/met omeprazol	zonder	met	zonder	met	zonder	met	zonder	met	zonder	met	zonder	met	zonder	met	zonder	met
Aantal refluxepisodes pH < 4	135	2	183	28	155	21	36	5 <sup>△</sup>	132	99	169	15	6	1	26	8
Langste refluxepisode pH < 4	3,1 min	0,1 min	41,9 min	25,4 min	24,6 min	1,4 min	3,5 min	0,4 min <sup>△</sup>	14,7 min	7,6 min	6,2 min	1,9 min	2,0 min	0,2 min	11,1 min	9,0 min
Aantal refluxepisodes > 5 min	0	0	9	1	11	0	0	0 <sup>△</sup>	3	2	1	0	0	0	1	1
Totale tijd pH < 4 (%)	3,1	0,0	14,8	2,4	15,2	0,4	0,8	0,1 <sup>△</sup>	11,4	3,6	5	0,4	0,2	0,0	2,4	1,0
Reflux volgens Vanderplas?	ja	nee	ja	nee	ja	nee	ja	nee	ja	ja	ja	nee	nee	nee	nee	nee
Intragastrische pH > 3 (%)	69,0	97,2	72,6	85,8	68,9	81,6	78,6	94,1 <sup>△</sup>	54,1	85,5	68,4	90,4	16,7	81,9	80,3	97,4
Intragastrische pH > 4 (%)	55,8	91,0	62,6	77,3	56,4	69,5	69,6	83,9 <sup>△</sup>	43,1	85,5	59,6	87,7	9,9	79,6	70,4	91,5

<sup>△</sup> Meting duurde 10 uur in plaats van 24 uur

CHD: congenitale hernia diafragmatica

naar omeprazolsuspensie (1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) en omeprazolzetpillen (1 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>) rekening houdend met twee strata (oesofagusatresie en CHD).

Tijdens de 48-uurs-pH-meting werd zowel de intra-oesofageale als de intragastrische pH gemeten. Op de tweede meetdag van de tweede pH-metrie zijn via een venflon gedurende 8 uur 10 bloedmonsters van 1 ml afgenomen (dalspiegel en na toediening van omeprazol op 30, 60, 90, 120, 150, 180 min, en 4, 6 en 8 h). De analyse van de bloedmonsters werd door het laboratorium van de Apotheek Haagse Ziekenhuizen uitgevoerd. Het primaire eindpunt was therapeutische effectiviteit gebaseerd op de 24-uurs-pH-meting met omeprazol. Indien de pH-waarden met omeprazol binnen de normaalwaarden vielen, werd de behandeling therapeutisch effectief genoemd. Secundaire eindpunten waren: intragastrische pH (pH > 3 en pH > 4), farmacokinetische parameters en scorelijsten.

## Resultaten

### Farmaceutische formulering

De omeprazolzetpillen hadden een goede gewichts- en gehaltenreikingsbreedte met een goede verdeling over de punt en de staart. In figuur 1 zijn de resultaten van het houdbaarheidsonderzoek weergegeven. Dezelfde trend is waargenomen bij twee andere charges die ingezet zijn voor houdbaarheidsonderzoek.

### Opstellen van het onderzoeksvoorstel

De eerste twee onderzoeksprotocollen stuitten op praktische en ethische bezwaren (tabel 1). In het uiteindelijke protocol (derde variant) werden alleen kinderen geïncludeerd met pathologische GOR ten gevolge van een oesofagusatresie of een CHD, omdat deze kinderen volgens het standaard beleid regelmatig voor een 48-uurs-pH-metrie worden opgenomen. Aldus is voldaan aan de eis van de Wet Maatschappelijke Ondersteuning betreffende de minimale

belasting voor de proefpersoon. In de studie wordt tweemaal een pH-metrie uitgevoerd (standaard beleid), waardoor de therapeutische effectiviteit van beide toedieningsvormen van omeprazol kan worden vastgesteld. Hierdoor kan worden gesproken van een therapeutische interventiestudie en kon de studie bij de medisch-ethische toetsingscommissie van het Erasmus MC-Sophia worden ingediend en goedgekeurd.

### Klinische studie

Tot nu toe zijn 8 kinderen in de studie geïncubeerd (tot september 2006). De resultaten ten aanzien van de farmaceutische effectiviteit van alle 8 kinderen zijn opgenomen in tabel 2. Van 2 kinderen zijn tot op heden farmacokinetische resultaten verkregen, deze zijn weergegeven in figuur 2. Bij kind 02 is het infuus gesneuveld. Kind 102 en kind 103 hadden wel de klinische symptomen van pathologische GOR, maar die werd niet met de pH-meting aangetoond.

### Beschouwing

Vanwege orale doseerproblematiek van omeprazol bij kinderen jonger dan een half jaar is een rectale formulering ontwikkeld. Deze is twee jaar houdbaar in de koelkast. Het opstellen van een onderzoeksprotocol waarbij de risico's voor de kinderen verwaarloosbaar zijn en de bezwaren minimaal, bleek geen sinecure.

Bij 5 van de 6 kinderen met pH-metrisch bewezen GOR is de behandeling met omeprazol therapeutisch effectief, zowel met de ontwikkelde zepillen als met de orale suspensie. Bij kind 05 had de omeprazolbehandeling uit klinisch oogpunt wel effect, alleen viel de pH-meting met medicatie niet binnen de normaalwaarden.

Voor de behandeling van pathologische GOR is van belang dat de intragastrische pH zo lang mogelijk boven de waarde 4 wordt gehouden. Dit omdat de activiteit van pepsine sterk afneemt bij een pH boven 4 en pepsine in combinatie met zuur de belangrijkste oorzaak van endoscopische of microscopische schade is. De intragastrische pH-metingen laten duidelijk zien dat omeprazol de tijd verlengt dat de pH > 4 is. De  $C_{max}$  en de  $t_{max}$  uit figuur 2 lijken conform de  $C_{max}$  en de  $t_{max}$  van orale omeprazoltoediening bij kinderen te zijn, hoewel hierover weinig gegevens bestaan [12]. De rectale omeprazolformulering biedt een welkome aanvulling bij de behandeling van kinderen met pathologische GOR en zal binnen dit studieverband verder ontwikkeld en bestudeerd worden.

Drs. P. Bestebreurtje, ziekenhuisapotheker in opleiding; dr. A.A. van Sorge, ziekenhuisapotheker, Apotheek Alysis Zorggroep, Arnhem.

Dr. C.A.J. Knibbe, ziekenhuisapotheker/klinisch farmacoloog, Apotheek St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein.

Dr. S.N. de Wildt, kinderarts, klinisch farmacoloog i.o., Kinderchirurgie en Kindergeneeskunde; prof. dr. D. Tibboel, kinderarts-intensivist, Chirurgische Intensive Care, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam.

De auteurs danken de volgende personen voor hun medewerking aan dit

onderzoek: drs. J. Verhage, kinderarts-gastro-enteroloog, Kindergeneeskunde Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem; drs. M. Duran, anios, Kinderchirurgie Erasmus MC-Sophia, Rotterdam; drs. I. Ceelie, arts-onderzoeker, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam; drs. Th.L. van den Hoonaard, kinderchirurg, Kinderchirurgie Erasmus MC-Sophia, Rotterdam; A.J. van der Plas, medisch technicus, Medische Technologie, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam; dr. L.E. Visser, ziekenhuisapotheker, en medewerkers, Apotheek Erasmus MC, Rotterdam; dr. L.M. Hanff, ziekenhuisapotheker, Apotheek Erasmus MC, Rotterdam; ir. Th de Boo, biostatisticus, UMC St. Radboud, Nijmegen; dr. D.J. Touw, ziekenhuisapotheker, en medewerkers, Apotheek Haagse Ziekenhuizen, Den Haag; H. Meijer, product specialist, MMS, Enschede; I.M. Mescher, ziekenhuisapothekers en medewerkers, Apotheek Alysis Zorggroep, Arnhem.

Correspondentie: mevr. drs. P. Bestebreurtje, pbestebreurtje@tergooziekenhuizen.nl.

Gebaseerd op de registratielezing van drs. P. Bestebreurtje.

### LITERATUUR

- 1 Kamiyama M, Kawahara H, Okuyama H, et al. Gastroesophageal reflux after repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg.* 2002;37(12):1681-4.
- 2 Fasching G, Huber A, Uray E, et al. Gastroesophageal reflux and diaphragmatic motility after repair of congenital diaphragmatic hernia. *Eur J Pediatr Surg.* 2000;10(6):360-4.
- 3 Bergmeijer JHLJ, Diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux in patients with esophageal atresia [dissertatie]. Rotterdam: Erasmus Universiteit; 2002.
- 4 Stolar CJ, Levy JP, Dillon PW, et al. Anatomic and functional abnormalities of the esophagus in infants surviving congenital diaphragmatic hernia. *Am J Surg.* 1990;159:204-7.
- 5 Zimmermann AE, Walters JK, Katona BG, et al. A review of omeprazole use in the treatment of acid-related disorders in children. *Clin Ther.* 2001;23:660-79.
- 6 Choi MS, Chung SY, Shim CK. Rectal absorption of omeprazole from suppository in humans. *J Pharm Sci.* 1996;85:893-4.
- 7 Zylicz Z, van Sorge AA, Yska JP. Rectal omeprazole in the treatment of reflux pain in esophageal cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1998;15:144-5.
- 8 Sastry MS, Diwan PV, Krishna DR. Comparative evaluation of ulcer prevention efficacy of orally, rectally and sublingually administered omeprazole in the three acute gastric ulcer models in rats. *Fundam Clin Pharmacol.* 1993;7:77-80.
- 9 Lagerstrom PO, Persson BA. Determination of omeprazole and metabolites in plasma and urine by liquid chromatography. *J Chromatogr.* 1984;309:347-56.
- 10 Vandenplas Y, Goyvaerts H, Helven R, et al. Gastroesophageal reflux, as measured by 24-hour pH monitoring, in 509 healthy infants screened for risk of sudden infant death syndrome. *Pediatrics.* 1991;88:834-40.
- 11 Kneepkens CMF, Taminiua JAJM, Polman HA. Werkboek kindergastro-enterologie. Amsterdam: VU Uitgeverij; 2002. Hoofdstukken 7 en 21.
- 12 Andersson T, Hassall MB, Lundborg P, et al. Pharmacokinetics of orally administered omeprazole in children. *Am J Gastroenterol.* 2000;95:3101-6.