



## 3. Gastro-intestinaal stelsel

- 3.1. Maag- en duodenumpathologie
- 3.2. Spasmolytica
- 3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie
- 3.4. Anti-emetica
- 3.5. Laxativa
- 3.6. Antidiarreeïca
- 3.7. Inflammatoir darmlijden
- 3.8. Anale pathologie

### 3.1. Maag- en duodenumpathologie

In dit hoofdstuk worden besproken:

- inhibitoren van de maagzuursecretie
- antacida
- bismut.

#### Plaatsbepaling

- *Zie Transparantiefiche "Maagklachten".*
- Inhibitoren van de maagzuursecretie vormen de best onderbouwde behandeling van ulcus pepticum en refluxoesofagitis; bij milde refluxsymptomen hebben ook antacida een plaats.
- De patiënt moet worden geïnformeerd over het frequente risico van rebound reflux bij het stopzetten van de behandeling. Men kan reeds bij de start van een behandeling overleggen met de patiënt over een afbouwschema of on-demand gebruik met een antacidum of protonpompinhibitor (PPI) om de rebound-symptomen te beperken.
- Ulcus pepticum en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (*zie 9.1.*)
  - NSAID's liggen vaak aan de basis van maagulcera, vooral bij ouderen. In deze leeftijdsgroep moet het gebruik van NSAID's zoveel mogelijk worden vermeden.
  - NSAID's combineren met een PPI of misoprostol laat toe de gastro-intestinale toxiciteit van de NSAID's te verminderen met een beschermend effect op ulcuscomplicaties zoals perforatie of bloeding. Deze maagbescherming is te overwegen bij opstarten van een behandeling met een NSAID bij risicopatiënten: personen  $\geq$  65 jaar of met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie). Het risico neemt toe bij gelijktijdige inname van een corticosteroid, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans, een anticoagulans, een SSRI, duloxetine, venlafaxine of vortioxetine. Bij associatie met acetylsalicylzuur verdwijnt het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's grotendeels en is maagbescherming eveneens te overwegen.
- Ulcus pepticum en antitrombotische behandelingen
  - Bij hooggedoseerd acetylsalicylzuur gelden in verband met de maagproblematiek dezelfde adviezen als voor NSAID's (*zie hierboven*).
  - Bij laaggedoseerd acetylsalicylzuur in het kader van verhoogd cardiovasculair risico (*zie 2.1.1.1.*) kan maagbescherming overwogen worden bij ouderen boven 80 jaar of personen met belangrijke comorbiditeit, met antecedenten van peptische ulcera of van ulcus met complicaties (bloeding, perforatie), voor zover het verwachte gastro-intestinale voordeel opweegt tegen de ongewenste effecten van een PPI op lange termijn.
  - In observationeel onderzoek bij patiënten met een hoog risico op gastro-intestinale bloedingen (*zie riskcalculator*) die DOAC's of vitamine K-antagonisten gebruikten, zag men een kleiner bloedingsrisico



bij het gebruik van PPI's. Deze indicatie is niet opgenomen in de SKP's.

- Ulcus pepticum en *H. pylori*-infectie
  - Bij vele patiënten met maagulcus of duodenumulcus wordt *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) aangetroffen. Door *H. pylori* uit te roeien bij deze patiënten kan men recidieven voorkomen, en zo de noodzaak van een onderhoudsbehandeling met maagzuursecretie-inhibitoren vermijden.
  - Eradicatie van *H. pylori* kan gebeuren door behandeling met een protonpompinhibitor (PPI) samen met antibacteriële middelen. Het toepassen van een onderhoudsbehandeling met maagzuursecretie-inhibitoren om recidieven te voorkomen na eradicatie van *H. pylori* is niet gebaseerd op studies.
  - Volgend behandelingschema (quadritherapie) wordt aanbevolen door BAPCOC 2022.
    - Tweemaal per dag gedurende 10 dagen:
      - een PPI (esomeprazol 20 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg of rabeprazol 20 mg)
      - + amoxicilline 1 g
      - + metronidazol 500 mg
      - + clarithromycine 500 mg.
  - Alternatief voorgesteld door BAPCOC 2022, bijvoorbeeld bij overgevoeligheid voor penicillines: quadritherapie gedurende 10 dagen met een PPI (40 mg in 2 doses per dag) + bismut (1 680 mg in 4 doses per dag) + tetracycline (1 500 mg in 4 doses per dag) + metronidazol (1 500 mg in 4 doses per dag).
  - Ook sequentiële therapie wordt soms voorgesteld: hierbij wordt gedurende 10 dagen een PPI gegeven, gecombineerd gedurende 5 dagen met amoxicilline, en daarna gedurende de volgende 5 dagen met tweemaal per dag clarithromycine + metronidazol. Er lijkt voor de eradicatie van *H. pylori* geen verschil te zijn in werkzaamheid tussen quadritherapie en sequentiële therapie.
  - Wegens de snel stijgende resistentie zijn chinolonen mogelijk niet effectief in de eradicatie van *H. pylori*.
  - Stoppen met roken verhoogt de slaagkans van eradicatie.
  - Het is belangrijk de eradicatie van *H. pylori* te controleren (bv. door middel van een C13-ureumademtest), minstens 4 weken na stoppen van de antibacteriële behandeling (en minstens 2 weken na de PPI-inname).
  - De duur van de behandeling met PPI's na de eradicatie van *H. pylori*, is bij maagulcus doorgaans niet langer dan 8 weken, bij duodenumulcus niet langer dan 4 weken.
  - Bij patiënten met verhoogd risico van ulcus die NSAID's moeten krijgen of laaggedoseerd acetylsalicylzuur, suggereren sommige studies dat voorafgaande eradicatie van *H. pylori* het risico van ulceratie vermindert.
  - De meerwaarde van eradicatie van *H. pylori* bij functionele (niet-ulcus) dyspepsie is beperkt.
- Gastro-oesofageale refluxsymptomen en refluxoesofagitis
  - De volgende (weinig onderbouwde) niet-medicamenteuze maatregelen worden in richtlijnen aanbevolen: gewicht verliezen, stoppen met roken, niet eten voor het slapengaan, hoofdeinde van het bed verhogen, op linkerszij slapen.
  - De medicamenteuze aanpak van reflux verschilt naargelang de ernst van de klachten, en indien, een endoscopie uitgevoerd werd, naargelang de gevonden letsels.
  - Bij weinig uitgesproken refluxsymptomen volstaat dikwijls intermitterend gebruik van antacida.
  - Bij meer uitgesproken klachten kan men kiezen voor een *step-up*-methode (antacida; indien geen beterschap een PPI eerst in halve, dan in volle dosis), een *step-down*-methode (beginnen met een volle dosis PPI en bij beterschap een halve dosis) of een *step-in*-methode (intermitterend een PPI *on demand*). De behandeling duurt 4 tot 8 weken. Bij recidief van klachten kan men opteren voor een PPI *on-demand*. Als dit onvoldoende blijkt, zoekt men naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.
  - Bij uitgesproken refluxklachten met veel last ondanks slechts lichte endoscopische letsels of normale endoscopie, kan dezelfde aanpak overwogen worden.



- Bij ernstige endoscopische letsels wordt onmiddellijk een PPI toegediend gedurende 4 à 8 weken.
- Er bestaat controverse over de plaats van een continue PPI-behandeling na genezing van de oesofagitis en de geschikte dosis in dat geval.
- Sommige richtlijnen bevelen continue PPI-behandeling aan bij een Barrett-slokdarm. Het beschermend effect op de ontwikkeling van maagkanker is onduidelijk.
- De patiënt moet geïnformeerd worden over het risico van rebound hyperaciditeit na stoppen of verminderen van de behandeling.
- Er zijn waarschijnlijk geen verschillen in doeltreffendheid tussen de PPI's onderling.
- Gastroprokinetica hebben bij reflux slechts een twijfelachtig effect.
- Refluxoesofagitis is geen indicatie voor eradicatie van *H. pylori*.
- Zuigelingen: reflux is een frequent voorkomende klacht bij zuigelingen. Een medicamenteuze aanpak (met een PPI) heeft alleen een plaats bij kinderen met refluxziekte gepaard gaande met verontrustende symptomen (bv. abnormale gewichtsevolutie) of complicaties (bv. oesofagitis). Na 4 weken dient de behandeling geëvalueerd te worden en moet de behandeling geleidelijk afgebouwd worden. Er bestaat geen indicatie voor gebruik van een PPI bij zuigelingen die enkel regurgiteren.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Gastro-oesofageale reflux tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding
  - *Zie Folia april 2017.*
  - Zwangerschap. Bij weinig uitgesproken symptomen zijn levensstijl- en dieetmaatregelen de eerste behandeling. Bij meer uitgesproken klachten zijn antacida de veiligste keuze. Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geruststellend. Omeprazol, esomeprazol en lansoprazol zijn het meest onderbouwd.
  - Borstvoeding. Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding geruststellend. (Es)omeprazol en pantoprazol zijn het meest onderbouwd. Langdurig gebruik van aluminiumhoudende antacida kan leiden tot te hoge spiegels aluminium bij de zuigeling.
  - Gastroprokinetica hebben geen plaats.

### 3.1.1. Maagzuursecretie-inhibitoren

#### 3.1.1.1. H-antihistaminica

Er zijn geen H-antihistaminica meer beschikbaar in België sinds 2019 [*zie Folia november 2019 en Folia november 2020*]. Famotidine en cimetidine zijn beschikbaar in de buurlanden.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 3.1.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastroduodenaal ulcus.
- Symptomatische behandeling van gastro-oesofageale reflux.
- Preventie van stressulcera na bepaalde heelkundige ingrepen en bij sommige ernstige aandoeningen.
- Preventie van ulcera bij toediening van NSAID's bij risicopatiënten.
- Dyspepsie, gastritis en refluxsymptomen zonder bekende etiologie.

#### Ongewenste effecten

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen, rash, moeheid.
- Rebound reflux na plots stoppen van de behandeling (duurt minder lang dan bij de PPI's).
- Zelden: overgevoeligheidsreacties, verwardheid (vooral bij ouderen), interstitiële nefritis, gestoorde levertesten en hepatitis.
- Bij intraveneuze toediening ook bradycardie en hypotensie.



## Interacties

- Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol, ijzer, bepaalde protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij chronisch gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 3.1.1.2. Protonpompinhibitoren (PPI's)

## Plaatsbepaling

- *Zie 3.1.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastroduodenaal ulcus.
- Preventie van ulcera bij risicopatiënten die NSAID's gebruiken (*zie 3.1.*).
- Refluxsymptomen en refluxoesofagitis. Dyspepsie die niet op reflux berust, is geen indicatie.
- Syndroom van Zollinger-Ellison.

## Contra-indicaties

- Op de website [genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl) worden lansoprazol, omeprazol, pantoprazol en rabeprazol als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten

- *Zie Folia mei 2022.*
- Nausea, diarree, hoofdpijn, rash, benigne fundic-gland poliepen.
- Rebound reflux na stoppen van de behandeling.
- Zelden: gastro-intestinale infecties (bv. *Clostridium difficile*) en verhoogd risico van reizigersdiarree, (soms ernstige) huidaandoeningen, interstitiële nefritis.
- Bij langdurig gebruik, nierinsufficiëntie [*zie Folia mei 2022*], osteoporose met verhoogd risico van fracturen, vitamine B-deficiëntie en hypomagnesiëmie [*zie Folia november 2016*].
- Sommige publicaties suggereren een risico van overlijden, cardiovasculaire events, maagkanker, diabetes, fractuur en astma bij kinderen, en darmkolonisatie met multiresistente kiemen [*zie Folia mei 2022*].

## Interacties

- Mogelijk vertraagde resorptie van sommige PPI's bij inname met voedsel. Er wordt algemeen aanbevolen een PPI in te nemen op een lege maag, maar of dit een positief effect heeft op de symptomen en het slijmvlies, is niet duidelijk.
- Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol, ijzer, levothyroxine, rilpivirine en bepaalde protease-inhibitoren en proteïnekinase-inhibitoren). In dat geval kan men overwegen om het gebruik van de PPI tijdelijk te stoppen.
- Risico van verhoogde toxiciteit van methotrexaat (vooral wanneer het gebruikt wordt in hoge doses). Bij gelijktijdig gebruik van hoge doses methotrexaat, wordt de PPI best tijdelijk gestopt.
- De protonpompinhibitoren (PPI's) zijn substraten van CYP2C19. Omeprazol en esomeprazol (de S-isomeer van omeprazol) zijn daarenboven inhibitoren van CYP2C19 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Lansoprazol is daarenboven een substraat van CYP3A4 (*zie Tabel 1c. in Inl.6.3.*). Omeprazol en esomeprazol (en in mindere



mate lansoprazol) kunnen de omzetting van clopidogrel tot zijn actieve metaboliet remmen, met daling van het antiaggregerend effect en verhoogd risico van cardiovasculaire events. Als het samen geven van clopidogrel met een PPI essentieel is, lijkt het voorzichtiger omeprazol en esomeprazol te vermijden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geruststellend. Omeprazol, esomeprazol en lansoprazol zijn het meest onderbouwd.
- Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de borstvoeding geruststellend. (Es)omeprazol en pantoprazol zijn het meest onderbouwd.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- Wanneer een langdurige PPI-behandeling wordt opgestart bij patiënten op levothyroxine, is opvolging van het TSH aangewezen.

### 3.1.1.3. Misoprostol

Misoprostol, een synthetisch analoog van prostaglandine E, inhibeert de maagzuursecretie en beschermt de maag-darmmucosa.

## Plaatsbepaling

- *Zie 3.1.*
- Wegens zijn uterusstimulerend effect wordt misoprostol ook gebruikt bij postpartumbloeding, ter uitlokking van abortus en ter inductie van de arbeid. Deze indicaties worden niet vermeld in de SKP van Cytotec®. Een specialiteit op basis van misoprostol, in een lagere sterkte dan Cytotec® en met als indicatie inductie van de arbeid, wordt besproken in 6.4.1..
- Misoprostol is in orale vorm ook beschikbaar als associatiepreparaat met diclofenac (*zie 9.1.1.6.*).

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van ulcera bij toediening van NSAID's bij risicopatiënten (*zie 9.1.*).
- Behandeling van ulcus pepticum.

## Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**

## Ongewenste effecten

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen, hoofdpijn, rash, duizeligheid.

## Zwangerschap en borstvoeding

- **Misoprostol is gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap, gezien het risico van abortus en het vermoeden van teratogeniteit (afwijkingen aan de ledematen en de craniale zenuwen).**
- Bij behandeling met misoprostol tijdens de periode van borstvoeding kan diarree optreden bij de zuigeling.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik van maagzuursecretie-inhibitoren moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.



### 3.1.2. Antacida

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.1..
- Met de antacida in de gebruikelijke doses wordt bij gastro-oesofageale refluxsymptomen en refluxoesofagitis een vermindering van de pijn gezien.
- Antacida kunnen ook gebruikt worden in het kader van een *step-up, step-down* methode, of als aanvullende behandeling bij het stoppen van PPI's bij ulceraties van oesofagus, maag of duodenum, maar de genezing wordt waarschijnlijk niet versneld (zie ook 3.1.).
- Het nut van associaties van antacida onderling is niet bewezen.
- De meerwaarde van toevoegen van alginaat ten opzichte van enkel een antacidum is niet bewezen.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Dyspepsie, gastritis.
- Pyrosis, lichte of weinig frequente refluxsymptomen.

#### Contra-indicaties

- Magnesiumcarbonaat en magnesiumtrisilicaat: hypofosfatemie.
- Voor de meeste antacida wordt in de SKP in de rubriek "Contra-indicaties" ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

#### Ongewenste effecten

- Natriumwaterstofcarbonaat: hypokaliëmie, alkalose, zoutretentie en oedeem, maaguitzetting en flatulentie door vorming van CO<sub>2</sub>.
- Calciumcarbonaat: obstipatie, alkalose en hypercalciëmie.
- Magnesiumhydroxide: diarree, magnesiumretentie vooral bij nierinsufficiëntie.
- Algeldraat (aluminiumhydroxide): obstipatie en vorming in de darm van onoplosbaar aluminiumfosfaat, met risico van osteomalacie. Niettegenstaande de geringe resorptie kan bij nierinsufficiëntie toch accumulatie van aluminium optreden, met encefalopathie, osteodystrofie en anemie.
- Aluminiumhoudende middelen: hypofosfatemie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Bij gebruik in normale doses gedurende een korte periode zijn geen nadelige effecten te verwachten. Langdurig gebruik of gebruik van hoge doses wordt afgeraden vanwege het risico van verhoogde calcium-, magnesium- of aluminiumconcentratie in het bloed.

#### Interacties

- Gewijzigde resorptie van andere geneesmiddelen door verandering van de maag-pH (bv. verminderde resorptie van itraconazol en bepaalde protease-inhibitoren en proteïne-kinase-inhibitoren) of door vorming van niet-resorbeerbare complexen (bv. verminderde resorptie van ijzer, thyroïdhormonen, tetracyclines en chinolonen). Een interval van enkele uren tussen de innames is aangewezen.
- Natriumwaterstofcarbonaat: beïnvloeding van de urinaire excretie van andere geneesmiddelen en verhoogde kans op nierstenen door alkalinisatie van de urine.
- Aluminiumhoudende middelen: encefalopathie bij patiënten met nierinsufficiëntie bij associëren met citraat (aanwezig in veel bruistabletten) of ascorbinezuur.

#### Bijzondere voorzorgen

- Bij langdurig gebruik van antacida moet men steeds alert zijn op alarmsymptomen zoals dysfagie, vermagering of bloedingen, die kunnen wijzen op maligniteit.
- Het natriumgehalte van de specialiteiten op basis van natriumwaterstofcarbonaat kan problemen geven



bij patiënten op streng zoutarm dieet.

## Posologie

- De hier vermelde producten worden in principe meerdere malen per dag ingenomen, o.a. in functie van de last.

### 3.1.3. Bismut + metronidazol + tetracycline

#### Plaatsbepaling

- De associatie van bismut + metronidazol + tetracycline wordt, in combinatie met omeprazol, gebruikt voor de eradicatie van *H. pylori* bij de behandeling van maag- en duodenumulcus, bijvoorbeeld bij allergie voor penicillines (plaatsbepaling en dosering zie 3.1.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Eradicatie van *H. pylori*.

#### Contra-indicaties

- **Zwangerschap.**
- Leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Zie ook metronidazol (zie 11.3.3.); tetracycline (zie 11.1.3.).
- Maagdarmstoornissen (nausea, braken, abdominale pijn), dysgeusie (met metaalsmaak), hoofdpijn, vertigo en slaperigheid, candidosen en overgevoeligheidsreacties.
- Bismut (zwarte verkleuring van feces en tong, stomatitis).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- **De associatie is gecontra-indiceerd gedurende de ganse duur van de zwangerschap omwille van de aanwezigheid van tetracycline (zie 11.1.3.).**

## 3.2. Spasmolytica

De spasmolytica voorgesteld voor behandeling van blaasfunctiestoornissen worden besproken in 7.1.

De spasmolytica werken direct in op de gladde spiercel, met weinig anticholinerge effecten, behalve butylhyoscine (syn. butylscopolamine) dat een anticholinergicum is.

#### Plaatsbepaling

- Door een gebrek aan degelijke gerandomiseerde studies is de plaats van deze producten onduidelijk. De orale preparaten kunnen kortdurend als symptomatische behandeling van prikkelbaredarmsyndroom gebruikt worden; ze zijn niet aangewezen bij aandoeningen van slokdarm en maag.
- Pepermuntolie kan worden voorgesteld voor de symptomatische behandeling van spasmen bij het prikkelbaredarmsyndroom wanneer aanpassing van de levensstijl niet volstaat [zie *Folia januari 2019*]. De combinatie van pepermuntolie en karwij-olie heeft als indicatie in de SKP de behandeling van milde gastro-intestinale klachten (opgeblazen gevoel, krampen). Enkele klinische studies toonden positieve resultaten [zie *Folia januari 2021*].
- Nierkoliek is geen indicatie voor spasmolytica [zie *Folia november 2003*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Spastische pijntoestanden zoals bij prikkelbaredarmsyndroom.



## Contra-indicaties

- Alverine: paralytische ileus en intestinale obstructie.
- Butylhyoscine: deze van de anticholinergica (*zie Inl.6.2.3.*).
- Pepermuntolie: lever- of galaandoeningen, achloorhydrie.
- Papaverine: ernstige cardiovasculaire aandoeningen, leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Alverine: allergische reacties zoals exantheem of urticaria, levertoxiciteit.
- Alverine + simeticon: cytolytische leverschade (zelden).
- Butylhyoscine: de klassieke anticholinerge ongewenste effecten (*zie Inl.6.2.3.*).
- Pepermuntolie: hoofdpijn, brandend gevoel perianaal, pyrosis; zelden allergie.
- Papaverine: hepatotoxiciteit, hartaritmieën bij te snelle intraveneuze injectie.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Butylhyoscine: verminderd effect van gastroprokinetica.
- Pepermuntolie: vermijd gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de maagzuurproductie verlagen.

## 3.3. Lever-, galblaas- en pancreaspathologie

In dit hoofdstuk worden achtereenvolgens besproken:

- ursodeoxycholzuur
- cholagoga, choleretica en hepatotropica
- spijsverteringsenzymen.

Volgende onderwerpen worden elders besproken.

- Intoxicatie met paracetamol met risico van levernecrose: intraveneuze toediening van acetylcysteïne is noodzakelijk (*zie 20.1.1.7.*).
- Intoxicatie met *Amanita phalloides*: silibinine (*zie 20.1.2.3.*).
- Preventie van hepatitis A (*zie 12.1.1.6.*) en hepatitis B (*zie 12.1.1.7.*)
- Chronische hepatitis B en C: diverse immunomodulators, antiretrovirale middelen, specifieke antivirale middelen (*zie 11.4.4. en 11.4.5.*).

### 3.3.1. Ursodeoxycholzuur

Ursodeoxycholzuur, een galzuur, verandert de samenstelling van het galvocht, onder meer door vermindering van de cholesterolconcentratie.

#### Plaatsbepaling

- Cholesterollithiasis: ursodeoxycholzuur kan gebruikt worden bij een functionele galblaas met radiotransparante microlithiasis en waarbij chirurgische interventie gecontra-indiceerd is. Het gebruik van ursodeoxycholzuur ter preventie van recidieven van intrahepatische lithiasis of galwegenlithiasis is zwak onderbouwd.
- Primaire biliare cholangitis: ursodeoxycholzuur is best onderbouwde behandeling, en geeft, indien vroegtijdig toegediend, een verbetering van de biochemische en histologische parameters. Het effect op moeheid en pruritus is wisselend. De invloed op de overleving is onduidelijk.
- Primaire scleroserende cholangitis (indicatie niet vermeld in de SKP): de onderbouwing van het gebruik van ursodeoxycholzuur is zwak.
- Intrahepatische cholestase tijdens de zwangerschap (indicatie niet vermeld in de SKP):





ursodeoxycholzuur geeft vermindering van de jeuk en verbetering van de levertesten, maar lijkt de foetale morbiditeit of mortaliteit niet te verbeteren.

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Microlithiasis in de galblaas.
- Primaire biliaire cholangitis.

### **Contra-indicaties**

- Radio-opake galstenen, niet-functionerende galblaas, frequente galkoliek.
- Acute ontsteking van de galblaas; aandoeningen van de dunne darm, de dikke darm of de lever die interfereren met de enterohepatische cyclus van galzouten.
- Acuut leverlijden, leverinsufficiëntie (SKP).

### **Ongewenste effecten**

- Diarree en andere gastro-intestinale stoornissen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- 1ste trimester: het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- 2de en 3de trimester: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Borstvoeding: de gegevens over gebruik zijn geruststellend.

## **3.3.2. Cholagoga, choleretica en hepatotropica**

Deze stoffen worden voorgesteld voor een brede waaier van symptomen in de hepatobiliaire sfeer.

### **Plaatsbepaling**

- Er bestaan onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van deze producten. Het gebruik van artisjok (*Cynara scolymus*) en mariadistel (*Silybum marianum*) berust op "traditioneel gebruik" [zie *Folia april 2011*].

### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- Cholagogum en cholericum (in afwezigheid van een ernstige ziekte).

### **Contra-indicaties**

- Cholangitis, lithiasis van het galafvoerkanaal, lever- of galwegkanker.
- *Cynara scolymus*: ernstige leverinsufficiëntie.

### **Ongewenste effecten**

- Overmatige galsecretie, diarree, laxatief effect.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens zwangerschap en borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).

## **3.3.3. Spijsverteringsenzymen**

Pancreatine bevat verschillende enzymen waaronder amylasen, lipasen en proteasen. Deze enzymen worden in de maag geïnactiveerd, en maagzuurresistente omhulling is nodig. Vooraf kan een protonpompinhibitor worden toegediend om de omhulling te beschermen.



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Exocriene pancreasinsufficiëntie.

## Ongewenste effecten

- Gastro-intestinale last, buccale en perianale irritatie, allergische reacties.
- Vernauwing van caecum en colon ascendens (*fibrosing colonopathy*) bij kinderen met mucoviscidose die langdurig behandeld werden met hoge doses pancreasenzymen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend (SKP).

## Posologie

- Volgens behoefte en advies van de specialist, maximaal 10.000 E lipase/kg/dag (eenheden zoals gedefinieerd in de Europese Farmacopee).

## 3.4. Anti-emetica

Bij braken wordt vooral gebruik gemaakt van:

- gastroprokinetica
- 5HT-antagonisten
- NK-antagonisten.

Deze middelen hebben een beperkte plaats:

- corticosteroiden (*zie 5.4.*).
- bepaalde H-antihistaminica (*zie 12.4.1.*)
- bepaalde antipsychotica (*zie 10.2.*)

## Plaatsbepaling

- Symptomatische behandeling van nausea en braken is slechts verantwoord na opsporen van mogelijke oorzaken. Metoclopramide en domperidon zijn het best bestudeerd.
- Braken na overdreven inname van voedsel of alcohol vraagt gewoonlijk geen specifieke behandeling. Er zijn geen studies beschikbaar met deze patiëntengroep.
- Braken in het kader van gastro-enteritis: hierover is geen gecontroleerd onderzoek met metoclopramide of domperidon.
- In ziekenhuizen wordt soms *off-label* éénmalig ondansetron (oraal of intraveneus) toegediend bij kinderen met dreigende dehydratie door ernstig braken als gevolg van gastro-enteritis. Deze aanpak wordt onderbouwd door goed onderbouwde klinische studies.
- Ter preventie van bewegingsziekte (reisziekte) kan medicatie overwogen worden [*zie 17.2.3.*]. Domperidon en metoclopramide (*zie 3.4.1.*) zijn niet doeltreffend.
- Nausea en braken bij zwangerschap: *zie rubriek "zwangerschap en borstvoeding"*.
- Ter preventie van postoperatieve nausea en braken worden vaak 5HT-antagonisten, corticosteroiden, metoclopramide of lage doses droperidol toegediend, al dan niet in associatie [*zie Folia juli 2016.*].
- Inname van medicatie kan oorzaak zijn van nausea en braken: de toediening van de verantwoordelijke medicatie zal in de mate van het mogelijke worden stopgezet.
- Bepaalde cytostatica en radiotherapie veroorzaken misselijkheid en braken, wat (preventief) toedienen van anti-emetica noodzakelijk kan maken. Afhankelijk van het type chemotherapie en het emetogeen effect (hoog, intermediair of laag) kunnen 5HT-antagonisten, NK-antagonisten, alizapride of metoclopramide worden toegediend. De commercialisatie van oraal alizapride is onderbroken. Bij persisterend braken na chemotherapie worden corticosteroiden gebruikt in combinatie met klassieke anti-emetica, dit op basis van klinische ervaring.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Nausea en braken tijdens de zwangerschap [zie *Folia maart 2020*]
  - Nausea en braken bij het begin van de zwangerschap verdwijnen in de meeste gevallen spontaan of door een aangepast dieet. Bij ernstige klachten is een anti-emeticum nodig. **Daarbij is speciale voorzichtigheid geboden, gezien het gaat om de kritische periode van de organogenese.**
  - Voor geen enkel anti-emeticum zijn er duidelijke bewijzen omtrent afwezigheid van teratogeniteit.
  - Volgende anti-emetica zijn het best onderbouwd: doxylamine, dimenhydrinaat en metoclopramide [zie *Folia maart 2012 en Folia maart 2020*].
  - Bij ernstige vormen van *hyperemesis gravidarum* wordt soms ondansetron gebruikt (off-label). Het gebruik van ondansetron tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden, omdat gegevens wijzen op een risico van orofaciale misvormingen. Een risico van hartafwijking is niet uitgesloten [zie *Folia februari 2020*].
  - Itopride: de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap en periode van borstvoeding zijn zeer beperkt. Volgens de SKP zou itopride eventueel kunnen gebruikt worden tijdens de zwangerschap. Itopride is afgeraden tijdens de periode van borstvoeding.
  - Alizapride: Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van alizapride tijdens de zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Gebruik van domperidon om de lactatie te bevorderen heeft geen bewezen effect bij moeders van voldragen zuigelingen. Bij moeders van premature kinderen zijn er aanwijzingen voor een beperkt effect in specifieke gevallen en op korte termijn. Er zijn nog veel onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging. Metoclopramide is in deze indicatie steeds af te raden [zie *Folia november 2017*].

### 3.4.1. Gastroprokinetica

Alizapride, domperidon, metoclopramide en itopride zijn structureel verwant met de antipsychotica. Ze verhogen de tonus van de onderste oesofageale sfincter en de gecoördineerde antroduodenale peristaltiek, met versnelde maaglediging als gevolg.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 3.4.*
- De werkzaamheid van metoclopramide en domperidon bij nausea en braken is niet bewezen bij kinderen jonger dan 12 jaar in de ambulante praktijk. Kinderen hebben een verhoogd risico van ongewenste effecten. Niet-medicamenteuze maatregelen hebben de voorkeur (kleine hoeveelheden drinken en eten).
- Domperidon en metoclopramide worden soms gebruikt om de lactatie te bevorderen (indicatie niet vermeld in de SKP's). Bij moeders van premature kinderen kan domperidon in bepaalde gevallen en op korte termijn een optie zijn, maar er zijn vele onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging door domperidon; metoclopramide is in deze indicatie steeds af te raden [zie *Folia november 2017*].
- De werkzaamheid van itopride bij functionele dyspepsie is niet bewezen [zie *Folia oktober 2023*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Nausea en braken van verschillende oorsprong (metoclopramide: ook bij kinderen).
- Persisterende hik (metoclopramide intraveneus).
- Itopride: functionele dyspepsie bij volwassenen.

#### Contra-indicaties

- Situaties waarbij stimulatie van de maagmotiliteit ongewenst is (bv. gastro-intestinale bloeding, obstructie of perforatie).
- Alizapride en metoclopramide: antecedenten van tardieve dyskinesie door antipsychotica;



feochromocytoom.

- Metoclopramide: gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar en niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten [zie *Folia oktober 2013*]; epilepsie, ziekte van Parkinson.
- Domperidon: kinderen jonger dan 12 jaar en adolescenten met een lichaamsgewicht van minder dan 35 kg, prolactinoom; risicofactoren voor QT-verlenging (zie *Inl.6.2.2.*) (zie rubriek "Ongewenste effecten"). Leverinsufficiëntie (SKP); op de website [genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl) wordt domperidon als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

## Ongewenste effecten

- Hyperprolactinemie, in zeldzame gevallen verantwoordelijk voor galactorroe, onregelmatige menstruatie of impotentie.
- Centrale verschijnselen: slaperigheid en, vooral bij kinderen en adolescenten, extrapiramidale stoornissen (o.a. spierspasmen); tardieve dyskinesie bij langdurig gebruik, vooral bij ouderen, minder frequent met domperidon, en waarschijnlijk ook minder frequent met itopride.
- Abdominale krampen of diarree.
- Metoclopramide
  - Ook hypotensie, depressie.
  - Intraveneus: ook risico van ernstige bradycardie.
- Domperidon
  - Ook **verlenging van het QT-interval** bij hoge doses (> 30 mg p.d.) en bij patiënten ouder dan 60 jaar. De gegevens over een risico van *torsades de pointes* en plotse dood, zijn beperkt [zie *Folia april 2014*]; voor de risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes*, zie *Inl.6.2.2.*
  - Ook droge mond.
- Itopride: de veiligheidsgegevens zijn zeer beperkt. In de RCP wordt geen melding gemaakt van invloed op het QT-interval noch van extrapiramidale stoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 3.4.

## Interacties

- Versnellen van de maaglediging, met vertraagde resorptie van sommige geneesmiddelen (bv. digoxine) en versnelde resorptie van andere geneesmiddelen (bv. acetylsalicylzuur, ciclosporine, paracetamol).
- Verminderd effect van de gastroprokinetica bij associëren met middelen met anticholinerge werking.
- Versterken van de ongewenste effecten van antipsychotica.
- Metoclopramide en alizapride: verminderd effect van levodopa en dopamine-agonisten, overdreven sedatie bij associëren met andere geneesmiddelen met sederend effect of met alcohol.
- Metoclopramide is een substraat van CYP2D6 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*).
- Domperidon: verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie *Inl.6.2.2.*).
- Domperidon is een substraat van CYP3A4 en van P-gp (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3. et Tabel Id. in Inl.6.3.*). Gelijktijdig gebruik met andere QT-verlengende geneesmiddelen en krachtige CYP3A4-inhibitoren is gecontra-indiceerd.

## Bijzondere voorzorgen

- Domperidon: gezien het risico van QT-verlenging is voorzichtigheid geboden bij ouderen en patiënten met elektrolytenstoornissen of onderliggend hartlijden (zie rubriek "Ongewenste effecten").
- Metoclopramide wordt best niet gebruikt bij kinderen en adolescenten wegens verhoogd risico van extrapiramidale stoornissen in deze leeftijdsgroepen. De dosis bij volwassenen (eender welke toedieningsweg) mag maximum 10 mg 3 maal daags bedragen, en de behandelingsduur maximum 5 dagen [zie *Folia oktober 2013*]. Bij personen ouder dan 60 jaar gebruikt men best een halve dosis.



- Itopride: de dosis moet verminderd worden in geval dat ongewenste effecten optreden bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie.

### 3.4.2. 5HT-antagonisten

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.4.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie en behandeling van nausea en braken postoperatief en door chemotherapie of radiotherapie.

#### Contra-indicaties

- Risicofactoren voor QT-verlenging (zie Inl.6.2.2.), zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis.

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, warmte-opwellingen.
- Obstipatie, hik, voorbijgaande stijging van de transaminasen.
- Verlenging van het QT-interval, met risico van *torsades de pointes*, zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis (voor de risicofactoren voor QT-verlenging en *torsades de pointes* in het algemeen, zie Inl.6.2.2.).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 3.4.
- Bij ernstige vormen van *hyperemesis gravidarum* wordt soms ondansetron gebruikt (*off-label*). **Het gebruik van ondansetron tijdens het eerste trimester van de zwangerschap wordt afgeraden, omdat gegevens wijzen op een risico van orofaciale misvormingen.** Een risico van hartafwijking is niet uitgesloten [zie *Folia februari 2020*].

#### Interacties

- Verhoogd risico van *torsades de pointes* bij associëren met andere middelen die het risico van QT-verlenging verhogen (zie Inl.6.2.2.), zeker met ondansetron in hoge intraveneuze dosis.
- Granisetron is een substraat van CYP3A4; ondansetron is een substraat van CYP1A2 en van P-gp; palonosetron is een substraat van CYP2D6 (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

### 3.4.3. NK-antagonisten

Aprepitant en netupitant (enkel beschikbaar in associatie, zie 3.4.4.) zijn antagonisten ter hoogte van de neurokinine-1(NK)-receptoren voor *substance P*. Fosaprepitant is een prodrug die snel omgezet wordt tot aprepitant.

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.4.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Nausea en braken door bepaalde chemotherapeutica met hoog emetogeen effect, in combinatie met een 5HT-antagonist en een corticosteroid.

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, asthenie, hik, obstipatie, diarree, stijging van de transaminasen.
- Fosaprepitant: ook reacties ter hoogte van de injectieplaats.



## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van deze preparaten tijdens zwangerschap en borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).

## Interacties

- Aprepitant en fosaprepitant zijn substraten en inhibitoren van CYP3A4 en inductoren van CYP2C9 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*), met door inductie van CYP2C9 verminderd effect van vitamine K-antagonisten. Zie ook *Folia november 2021* voor meer info over de interacties met hormonale anticonceptiva (en aanbevelingen om ze te vermijden).

### 3.4.4. Associaties van anti-emetica

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.4.
- Palonosetron is een 5HT-antagonist (zie 3.4.2.).
- Netupitant is een NK-antagonist die enkel beschikbaar is in associatie.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Nausea en braken door bepaalde chemotherapeutica met matig of hoog emetogeen effect.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten en bijzondere voorzorgen

- Deze van de bestanddelen (zie 3.4.2. en 3.4.3.).
- **Netupitant: zwangerschap.**

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 3.4.2.
- Netupitant: gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd moeten anticonceptie gebruiken tot één maand na stoppen van de behandeling.

#### Interacties

- Netupitant is een substraat en inhibitor van CYP3A4 (zie *Tabel 1c. in Inl.6.3.*).

## 3.5. Laxativa

In dit hoofdstuk worden volgende groepen besproken:

- zwelmiddelen
- vloeibare paraffine
- osmotische laxativa
- contactlaxativa
- prucalopride
- linaclotide
- rectale laxativa
- laxatieve associaties.

Bij obstipatie door chronisch gebruik van opioïden wordt soms methylnaltrexon (zie 8.4.) of de combinatie oxycodon + naloxon (zie 8.3.2.) gebruikt.

#### Plaatsbepaling

- Zie *Folia juli 2006*.
- Bij obstipatie zijn een aangepast dieet (met bv. verhoogde inname van vezels), voldoende vochtinname en lichaamsbeweging, niet negeren van de defecatie drang en tijd nemen op het toilet de basis van de



aanpak.

- Laxativa zijn slechts verantwoord na opsporen van mogelijke oorzaken.
- Laxativa zijn aangewezen wanneer persen bij defecatie nadelig is voor de patiënt (bv. bij liesbreuk). Ze kunnen ook nuttig zijn bij obstipatie door geneesmiddelen, bv. bij gebruik van opioïden in de palliatieve zorg. Laxativa worden ook gebruikt ter voorbereiding van chirurgie, endoscopie of beeldvorming. Langdurig gebruik van laxativa is zelden noodzakelijk, behalve soms bij ouderen en personen met neurologische aandoeningen.
- De juiste plaats van vele van de hier besproken producten is niet duidelijk. Osmotische laxativa zijn het best onderbouwd.
- Paraffine, macrogol met elektrolyten en rectale laxativa kunnen gebruikt worden bij aanwezigheid van fecalomen.
- Chronisch gebruik van darm prikkelende laxativa, bv. de contactlaxativa, kan verantwoordelijk zijn voor elektrolytenstoornissen en gewijzigde nierfunctie en is daarom af te raden, zeker bij ouderen of bij nierinsufficiëntie.
- De juiste plaats van prucalopride [zie *Folia januari 2016*] en linaclotide [*Folia januari 2017*] is onduidelijk bij gebrek aan voldoende vergelijkend onderzoek met andere producten.
- Bij chronisch gebruik van sterke opioïden worden laxativa best preventief toegediend [zie *Folia januari 2003*]; methylnaltrexon (zie 8.4.) en de combinatie oxycodon + naloxon (zie 8.3.2.) hebben ook deze indicatie in de SKP, zonder bewijs van superioriteit ten opzichte van laxativa.
- Ook zwakke opioïden, ijzer en calcium en middelen met anticholinerge eigenschappen (zie *Inl.6.2.3.*) kunnen obstipatie geven.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie *Folia juli 2018*
- Zwelmiddelen, lactulose, lactitol, sorbitol en macrogolpreparaten hebben een duidelijk aangetoond effect op obstipatie tijdens zwangerschap en borstvoeding. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.
- Vloeibare paraffine en bisacodyl mogen slechts sporadisch gebruikt worden bij falen van zwelmiddelen of osmotische laxativa, in geval van ernstige obstipatie en dit slechts voor een zeer korte periode.
- Laxativa op basis van minerale zouten en de meeste contactlaxativa worden afgeraden tijdens de zwangerschap en de borstvoeding.

## Interacties

- Risico van verminderde resorptie van allerlei geneesmiddelen, maar in de praktijk stelt dit weinig problemen. Bij optreden van hevige, waterdunne diarree door het laxativum kan de resorptie van orale anticonceptiva, en van de noodanticonceptiva levonorgestrel en ulipristal verminderen [zie *Folia november 2021*, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

### 3.5.1. Zwelmiddelen

Verhoging van het volume van de feces stimuleert de motorische activiteit van het colon; deze verhoging kan bekomen worden door vermeerdering van vezels in de voeding of door inname van niet-verteerbare polysachariden, en dit samen met voldoende vochtinname.

## Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie.



## Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

## Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
- Oesofageale en intestinale obstructie, meestal bij onvoldoende vochtinname, vooral bij ouderen of bij bestaan van stenoserende letsels.

## Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- *Zie 3.5.*

## Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn zwelmiddelen niet geïndiceerd.
- Het natriumgehalte van bruispreparaten (tabletten, poeders, granulaten) kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 3.5.2. Vloeibare paraffine

Paraffine verweekt en lubrificeert de feces en de fecalomen.

## Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortetermijngebruik ter preventie van fecaloom (bv. na bariummaaltijd).
- Obstipatie met fecaloom.

## Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Ouderen, verzwakte patiënten, zuigelingen, kleine kinderen en patiënten met slikstoornissen, wegens risico van lipoïdpneumonie.

## Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
- Lipoïdpneumonie, voornamelijk bij personen met slikstoornissen of bij zeer jonge kinderen.

## Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- *Zie 3.5.*

### 3.5.3. Osmotische laxativa

#### 3.5.3.1. Lactulose en sorbitol

Lactulose is een synthetische disaccharide dat nauwelijks geresorbeerd wordt door de dunne darm. Door de bacteriën van het colon wordt het gesplitst in monosacchariden zoals galactose, fructose en sorbitol die vooral laxerend zijn door hun osmotische eigenschappen. Bij toediening van lactulose verlaagt de pH door vorming van organische zuren, met minder resorptie van ammoniak tot gevolg; dit verklaart het gebruik bij hepatische encefalopathie. Sorbitol is niet meer beschikbaar als geneesmiddel, wel als voedingssupplement.





## Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie.
- Lactulose: ook hepatische encefalopathie.

## Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Lactulose: ook galactosemie.
- Sorbitol: ook fructose-intolerantie, galwegobstructie, leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- *Zie 3.5.*

## Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn lactulose en sorbitol niet geïndiceerd.

### 3.5.3.2. Macrogol

Macrogol verhoogt het volume van intestinaal vocht; door deze osmotische werking neemt het fecale volume toe en worden de feces zachter. Hieronder wordt een onderscheid gemaakt tussen de preparaten voor darmreiniging, en deze voor obstipatie (al of niet met elektrolyten).

## Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie (laaggedoseerde preparaten).
- Obstipatie met fecaloom.
- Darmreiniging ter voorbereiding van coloscopie, bariumlavement of darmchirurgie (meestal hooggedoseerde preparaten).

## Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

## Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.

## Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- *Zie 3.5.*

## Bijzondere voorzorgen

- Hooggedoseerde preparaten: de producten moeten worden opgelost in, en ingenomen met een grote hoeveelheid water. Bij patiënten met elektrolytenstoornissen, nierinsufficiëntie, dehydratie of hartfalen is voorzichtigheid geboden.



- Het natriumgehalte van sommige preparaten kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 3.5.3.3. Laxativa op basis van minerale zouten

Fosfaat- en sulfaatlaxativa verhogen het fecale volume door osmotische werking, en de feces worden zachter.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Voorbereiding voor coloscopie, bariumlavement of abdominale heekunde.
- Fosfaatlaxativa: ook ernstige obstipatie.

#### Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Ascites.
- Hartfalen.
- Dehydratie of elektrolytenstoornissen, ernstige nierinsufficiëntie (SKP).

#### Ongewenste effecten

- Flatulentie, darmkrampen.
- Dehydratie en elektrolytenstoornissen.
- Fosfaatlaxativa: acute fosfaatnephropathie, met soms irreversibele chronische nierinsufficiëntie [*zie Folia augustus 2006*].
- Sulfaatlaxativa: tijdelijke verhoging van de uricemie.

#### Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- *Zie 3.5.*

#### Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn laxativa op basis van minerale zouten niet geïndiceerd, vanwege het risico op elektrolytstoornissen.
- De producten moeten worden opgelost in, en ingenomen worden met een grote hoeveelheid water.
- Voorzichtig te gebruiken bij verhoogd risico van dehydratie of elektrolytenstoornissen.
- Het natriumgehalte kan problemen geven bij patiënten op streng zoutarm dieet.

### 3.5.4. Contactlaxativa

Contactlaxativa stimuleren de intestinale motiliteit en de darmsecretie. In deze groep vindt men de natuurlijke en de synthetische anthrachinonderivaten, en de difenylmethaanderivaten. Sennoside B is niet meer beschikbaar sinds maart 2024.

#### Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Kortetermijnbehandeling, bv. als voorbereiding van een onderzoek of interventie ter hoogte van de darmen.

#### Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Ernstige dehydratie.



## Ongewenste effecten

- Darmkrampen, diarree met risico van dehydratie, vooral bij ouderen.
- Deterioratie van de nierfunctie, elektrolytenstoornissen, vooral hypokaliëmie, met spierzwakte en gewichtsverlies bij chronische inname.
- Anthrachinonderivaten: ook *pseudomelanosis coli*, overgevoeligheidsverschijnselen, bruinverkleuring van de urine.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 3.5.

## Interacties

- Zie 3.5.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie zijn contactlaxativa niet geïndiceerd, vanwege het risico op elektrolytstoornissen.
- Let op bij gelijktijdig gebruik van diuretica wegens risico van elektrolytenstoornissen.
- Chronisch gebruik van contactlaxativa is af te raden.

### 3.5.4.1. Anthrachinonderivaten

### 3.5.4.2. Difenylmethaanderivaten

### 3.5.5. Prucalopride

Prucalopride, een selectieve agonist ter hoogte van de 5-HT-serotoninereceptoren in het colon en chemisch verwant met cisapride, stimuleert de colonmotiliteit.

## Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Therapieresistente chronische obstipatie bij volwassenen.

## Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.

## Ongewenste effecten

- Hoofdpijn.
- Abdominale pijn, nausea, diarree.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Inname van prucalopride wordt afgeraden tijdens de zwangerschap omdat gevallen van spontane abortus zijn waargenomen in klinische studies; een causaal verband is niet bewezen.
- Prucalopride wordt afgeraden tijdens de borstvoeding bij gebrek aan veiligheidsgegevens bij het kind.

## Bijzondere voorzorgen

- Bij fecale impactie is prucalopride niet geïndiceerd.
- Voorzichtigheid bij patiënten met hartritmestoornissen of ischemische cardiovasculaire ziekte.
- Er is een verband gesuggereerd met suïcidegedachten.



### 3.5.6. Linaclotide

Linaclotide, structureel verwant aan bepaalde bacteriële enterotoxines, heeft een laxerend effect.

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Matig tot ernstig prikkelbaredarmsyndroom met obstipatie bij volwassenen.

#### Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie.

#### Ongewenste effecten

- Soms ernstige diarree (met risico op verminderde resorptie van andere geneesmiddelen), nausea, abdominale pijn, flatulentie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van linaclotide tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).

### 3.5.7. Rectale laxativa

De rectale laxativa werken lokaal osmotisch en verwekend, en lokken een rectale contractie uit.

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Fecaloorm.
- Obstipatie bij bedlegerige patiënten.
- Vóór endoscopisch of radiologisch onderzoek van het distale colon.
- Vóór bevalling of chirurgische ingreep.

#### Contra-indicaties

- Intestinale obstructie of perforatie, toxisch megacolon.
- Sorbitol: fructose-intolerantie.
- Voor sommige van deze specialiteiten wordt in de SKP in de rubriek “Contra-indicaties” ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

#### Ongewenste effecten

- Irritatie van de rectale mucosa, gaande tot erosie.
- Fosfaatklisma: ook hypocalciëmie bij kinderen en bij patiënten met nierinsufficiëntie indien het lavement niet direct wordt geëvacueerd.

#### Zwangerschap en borstvoeding en interacties

- Rectale laxativa mogen slechts occasioneel gebruikt worden bij distale obstipatie. [zie Folia juli 2018].



### 3.5.8. Laxatieve associaties

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.5.
- Buiten het kader van darmreiniging ter voorbereiding van coloscopie (waarbij macrogolpreparaten het best bestudeerd zijn, zie 3.5.3.2.) of bariumlavement zijn deze associaties moeilijk te verdedigen.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap en borstvoeding, en bijzondere voorzorgen

- Deze van de individuele bestanddelen.
- Voor sommige van deze specialiteiten wordt in de SKP in de rubriek “Contra-indicaties” ernstige nierinsufficiëntie vermeld.

### 3.6. Antidiarreïca

De antidiarreïca zijn hier gegroepeerd in vijf klassen:

- adsorbentia en adstringentia
- probiotica
- transitinhibitoren
- secretieremmers
- serotonine-inhibitoren.

#### Plaatsbepaling

- Zie *Folia augustus 2005 en juli 2009*.
- Antidiarreïca
  - Antidiarreïca zijn goed onderbouwd bij de symptomatische behandeling van diarree, maar de meeste studies betreffen enkel volwassenen.
  - Bij *colitis ulcerosa* moet voorzichtig omgesprongen worden met transitinhibitoren gezien het risico van toxisch megacolon.
- Rehydratie
  - Bij risicopersonen (zuigelingen, jonge kinderen, ouderen of personen met chronische aandoeningen zoals diabetes), is de aanpak van acute gastro-enteritis voornamelijk gericht op preventie en behandeling van dehydratie.
  - Orale rehydratie
    - Orale rehydratie-oplossingen kunnen bereid worden met zakjes poeder die in de apotheek verkrijgbaar zijn. Ze bevatten een mengsel van koolhydraten en zouten, dat wordt toegevoegd aan een welbepaalde hoeveelheid water.
    - Ter preventie van dehydratie bij diarree kunnen deze orale rehydratie-oplossingen aangewezen zijn. In de preventie van dehydratie wordt bij zuigelingen jonger dan 1 jaar, per dunne ontlasting, 10 ml/kg orale rehydratie-oplossing gegeven; bij kinderen ouder dan 1 jaar en bij volwassenen is dergelijke preventie meestal overbodig en wordt aangeraden vaak te laten drinken (soep, thee, ...).
    - Bij behandeling van matige dehydratie (verlies van 5% lichaamswater) wordt 50 tot 75 ml/kg over 4 tot 6 uur in frequente kleine porties aangeboden. Na rehydratie kan de normale voeding hervat worden, en wordt, zolang de diarree aanhoudt, per dunne ontlasting 10 ml/kg aangeboden.
    - Bij ernstige dehydratie (> 5% verlies aan lichaamswater), of bij mislukken van de orale rehydratie kan parenterale vochttoediening nodig zijn; dit is vaker het geval bij zuigelingen.
- Anti-infectieuze behandeling
  - Acute diarree is heel vaak van infectieuze oorsprong. In de meeste gevallen gaat het om een virale



gastro-enteritis.

- Sommige virussen, bv. het rotavirus, kunnen aanleiding geven tot epidemieën, vooral bij jonge kinderen. Men beschikt niet over geneesmiddelen die actief zijn tegen deze virussen, en men kan alleen vochtverlies compenseren en eventueel een symptomatische behandeling instellen. Vaccins tegen rotavirus zijn beschikbaar (zie 12.1.1.11.).
- Gebruik van antibiotica bij sommige acute darminfecties zoals bv. salmonellosen, kan aanleiding geven tot een verhoogde frequentie van chronische dragers van deze kiemen, en op die manier de verspreiding van de kiem in de hand werken.
- Reizigersdiarree: in sommige studies werd verkorting van de duur van de diarree vastgesteld bij behandeling met een antibacterieel middel. Antibacteriële middelen zijn bij reizigersdiarree verantwoord bij koorts > 38,5°C, etterige of bloederige diarree, of hevige buikkrampen [zie 11.1.2.2. en Folia mei 2019]. Bij patiënten met een onderliggend lijden (chronische inflammatoire darmziekten, cardiale en renale problemen) kan men bij de eerste symptomen van reizigersdiarree starten met een antibacteriële behandeling met azithromycine.
- Voor behandeling van acute diarree te wijten aan parasieten, meestal amoeben of giardia, komen vooral imidazoolderivaten in aanmerking (zie 11.3.3.).
- Voor de antibacteriële en de antiparasitaire middelen die niet alleen bij darminfecties worden gebruikt, wordt verwezen naar hoofdstuk 11. Infecties.
- Behandeling van het carcinoïdsyndroom
  - Bij het carcinoïdsyndroom is de serotoninesecretie verhoogd, met stimulatie van de motiliteit, secretie en ontsteking van het maag-darmkanaal.
  - Telotristat-ethyl, in associatie met een somatostatine-analoog, vermindert de serotoninesecretie en de stoelgangsfrequentie bij patiënten met carcinoïdsyndroom.

### 3.6.1. Adsorbentia en adstringentia

Het gaat hier om geactiveerde kool.

#### Plaatsbepaling

- Er zijn onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van deze geneesmiddelen.
- Actieve kool wordt gebruikt bij sommige intoxicaties (zie Inl.7.1.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastro-intestinale stoornissen gepaard gaande met gasvorming en diarree (in afwezigheid van een ernstige ziekte).
- Als aanvulling op maagspoeling bij intoxicatie.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Geactiveerde kool mag gebruikt worden tijdens zwangerschap en borstvoeding.

#### Interacties

- Actieve kool (ook in lage dosis) kan de resorptie van orale anticonceptiva en van de noodanticonceptiva levonorgestrel en ulipristal verminderen [zie Folia november 2021, waarin ook maatregelen worden aangereikt om de interactie te vermijden].

### 3.6.2. Probiotica en postbiotica

Heel wat probiotica en postbiotica zijn niet als geneesmiddel geregistreerd, en zijn als voedingssupplement verkrijgbaar.



## Plaatsbepaling

- Zie 3.6.
- De doeltreffendheid van probiotica en postbiotica bij allerlei klachten staat niet vast.
- Voor sommige preparaten is er enige evidentie van nut bij infectie met *Clostridium difficile* en bij antibiotica-geïnduceerde diarree [zie *Folia juni 2000* en *Folia februari 2016*].

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Preventie van diarree geassocieerd met breedspectrumantibiotica wanneer er risicofactoren zijn voor *Clostridium difficile*-diarree.
- Behandeling van acute diarree (aanvullend op rehydratie).

## Contra-indicaties

- *Saccharomyces boulardii*: ernstig zieke patiënten en patiënten met immunodepressie (omwille van de mogelijkheid van systemische infectie met *S. boulardii* bij deze patiënten).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Volgens de SKP wordt gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding afgeraden (onvoldoende gegevens).

### 3.6.3. Transitinhibitoren

Het opioïd derivaat loperamide verhoogt de tonus van de dunne darm en van het colon, en vermindert de intestinale peristaltiek.

## Plaatsbepaling

- Zie 3.6.
- Het gebruik van transitinhibitoren mag de aandacht voor hydrateren niet verminderen, zeker bij jonge kinderen en ouderen.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van acute diarree en van chronische diarree.
- Reizigersdiarree zonder dysenteriebeeld (bloederige diarree met koorts en algemeen ziek zijn).

## Contra-indicaties

- Kinderen onder de 2 jaar; af te raden bij kinderen onder de 6 jaar.
- Bloederige of slijmerige ontlasting met koorts (acute dysenterie)
- Actieve *colitis ulcerosa*.

## Ongewenste effecten

- Kinderen zijn gevoeliger voor de ongewenste effecten van transitinhibitoren.
- Obstipatie, opgeblazen gevoel, misselijkheid.
- Centraal deprimerend effect (bv. respiratoire depressie), hoofdpijn, duizeligheid, bewustzijns- en coördinatiestoornissen.
- Zelden: urineretentie, paralytische ileus, toxisch megacolon, pancreatitis, ernstige overgevoeligheidsreactie en huiduitslag, verhoogde spierspanning.
- Bij overdosering kan de narcotische antagonist naloxon gebruikt worden (zie 8.4).

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- De gegevens over kortstondig gebruik tijdens de borstvoeding zijn geruststellend.



## Interacties

- Loperamide is een substraat van CYP2C8, CYP3A4 en P-gp (zie Tabel Ic. in Inl.6.3. en Tabel Id. in Inl.6.3.).

## Bijzondere voorzorgen

- Voorzichtigheid is geboden bij leverinsufficiëntie (SKP).
- Er zijn meldingen van QT-verlenging (inclusief torsades de pointes en fatale afloop) na misbruik van loperamide.

### 3.6.4. Secretieremmers

Racecadotril is een inhibitor van de enkefalinasen (enzymen die verantwoordelijk zijn voor de afbraak van bepaalde endogene opioïden), vooral ter hoogte van de darmmucosa. Het vermindert de intestinale hypersecretie.

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.6.
- Bij de aanpak van acute diarree blijven rehydratiemaatregelen de basisbehandeling, vooral bij jonge kinderen en ouderen. De plaats van secretieremmers is zeer beperkt [zie Folia januari 2018].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van acute diarree bij volwassenen en, alleen samen met orale rehydratie, bij kinderen.

#### Contra-indicaties

- Bloederige of slijmerige ontlasting met koorts (acute dysenterie).

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, rash, angio-oedeem.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens de zwangerschap (onvoldoende informatie beschikbaar).
- De gegevens over kortstondig gebruik tijdens de borstvoeding zijn geruststellend.

## Interacties

- Gelijktijdig gebruik met een ACE-inhibitor is af te raden wegens een verhoogd risico van angio-oedeem [zie Folia januari 2018].

### 3.6.5. Inhibitoren van de serotoninesecretie

Telotristat-ethyl inhibeert de secretie van serotonine, verantwoordelijk voor gastro-intestinale stoornissen te wijten aan het carcinoïdsyndroom (verhoging van de stoelgangsfrequentie en diarree).

#### Plaatsbepaling

- Zie 3.6.
- Telotristat-ethyl kan gebruikt worden voor de behandeling van diarree bij het carcinoïdsyndroom, in associatie met een somatostatine-analoog (zie 5.5.5.).

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Behandeling van diarree veroorzaakt door carcinoïdsyndroom bij volwassenen, in associatie met een somatostatine-analoog (SSA), bij onvoldoende controle van de diarree met een SSA.





## Ongewenste effecten

- Abdominale pijn, nausea, flatulentie, verminderde eetlust, hoofdpijn, perifeer oedeem, koorts, moeheid en stijging van de  $\gamma$ GT-waarden.

## Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).

### 3.6.6. Papaver somniferum

Het gaat om een tinctuur van *Papaver somniferum* (Opium, onvermengd; opiumtinctuur). De eigenschappen zijn deze van morfine.

#### Plaatsbepaling

- Obstipatie is een gekend ongewenst effect van morfine. Zonder specifieke studies heeft de tinctuur van *Papaver somniferum* als indicatie in de SKP de behandeling van ernstige diarree bij volwassenen wanneer andere behandelingen falen. Bij gebruik moet rekening gehouden worden met de ongewenste effecten van de opioïden, in het bijzonder het risico van afhankelijkheid, dat in de hand wordt gewerkt door de vloeibare vorm. De tinctuur is onderworpen aan de reglementering van de “verdovende middelen”. Behandeling met de tinctuur moet worden gestart door en onder toezicht van een specialist [zie *Folia oktober 2023*].

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Ernstige diarree bij volwassenen, na falen van andere behandelingen.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Zie 8.3.
- Dropizol® druppels bevatten ethanol. De SKP beveelt aan om niet samen te gebruiken met disulfiram of metronidazol (risico van disulfiramreactie).

## 3.7. Inflammatoire aandoeningen van de gastro-intestinale tractus

Bij een acute aanval van inflammatoir darmlijden worden gebruikt:

- 5-aminosalicylaten: sulfasalazine en mesalazine
- systemische corticosteroiden (zie 5.4.)
- rectale corticosteroiden.
- ciclosporine (zie 12.3.1.4.)
- TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
- ustekinumab (zie 12.3.2.2.5.)
- risankizumab (zie 12.3.2.2.8.)
- vedolizumab (zie 12.3.2.7.7.)
- ozanimod (zie 12.3.2.4.7.)

Als onderhoudsbehandeling worden gebruikt:

- 5-aminosalicylaten: sulfasalazine en mesalazine
- laaggedoseerd methotrexaat (zie 9.2.1.)
- azathioprine (zie 12.3.1.2.)
- mercaptopurine (zie 13.1.2.2.)
- TNF-remmers (zie 12.3.2.1.)
- ustekinumab (zie 12.3.2.2.5.)
- risankizumab (zie 12.3.2.2.8.)



- vedolizumab (zie 12.3.2.7.7)
- filgotinib, tofacitinib en upadacitinib (zie 12.3.2.5.)
- ozanimod (zie 12.3.2.4.7).

## Plaatsbepaling

- *Colitis ulcerosa*
  - Bij een milde aanval worden 5-aminosalicylaten (oraal of rectaal) gebruikt. Ze kunnen worden verder gegeven als onderhoudsbehandeling.
  - Bij een ernstige aanval worden tijdelijk corticosteroiden gestart die over 3 maanden worden afgebouwd.
  - Samen met de corticosteroiden kan een onderhoudstherapie worden gestart om recidieven te voorkomen, met 5-aminosalicylaten, een immunosuppressivum (azathioprine), of een biologisch middel zoals een TNF-remmer (adalimumab, infliximab, golimumab, zie 12.3.2.1.), of vedolizumab (zie 12.3.2.7.7).
  - Filgotinib, tofacitinib, upadacitinib (zie 12.3.2.5.), ustekinumab (zie 12.3.2.2.) en ozanimod (zie 12.3.2.4.7) kunnen worden gebruikt bij patiënten met onvoldoende respons op of intolerantie of een contra-indicatie voor andere behandelingen.
- Ziekte van Crohn
  - Bij een acute exacerbatie van ziekte van Crohn worden corticosteroiden oraal, rectaal of intraveneus toegediend.
    - Bij kinderen is de behandeling voor remissie-inductie exclusieve enterale nutritie (toediening van voedingsstoffen in vloeibare vorm via een nasogastrische sonde of een gastrostomiesonde).
  - Corticosteroiden worden gestart samen met een onderhoudsbehandeling die bestaat uit een immunosuppressivum (mercaptopurine of azathioprine), methotrexaat in lage dosis of biologische middelen zoals TNF-remmers (adalimumab, infliximab, zie 12.3.2.1.) en de gehumaniseerde monoklonale antilichamen upadacitinib (zie 12.3.2.5.), ustekinumab (zie 12.3.2.2.5.), risankizumab (zie 12.3.2.2.8.) en vedolizumab (zie 12.3.2.7.7).
  - Bij patiënten met de ziekte van Crohn is de evidentie van doeltreffendheid van de 5-aminosalicylaten zeer gering, ook al is deze indicatie opgenomen in de SKP.
- Eosinofiele oesofagitis
  - Orodispergeerbare budesonide is een werkzame behandeling.
  - Dupilumab kan gebruikt worden (zie 12.3.2.2.2).

## Bijzondere voorzorgen

- Bij patiënten met inflammatoir darmlijden moeten NSAID's voorzichtig worden gebruikt, gezien deze middelen de aandoening kunnen verslechteren.

### 3.7.1. Corticosteroiden

## Plaatsbepaling

- Zie 3.7.

## Indicaties (synthese van de SKP)

- Beclometason: colitis ulcerosa, als aanvullende behandeling in de actieve fase.
- Budesonide:
  - Ziekte van Crohn aan het terminale ileum en/of de colon ascendens: inductie- en onderhoudsbehandeling
  - Microscopische colitis
  - Niet-cirrotische auto-immune hepatitis bij volwassenen
  - Rectale vormen: colitis ulcerosa (van het rectum tot het colon descendens).



- Budesonide orodispergeerbaar: eosinofiele oesofagitis bij volwassenen.

## **Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen**

- *Zie 5.4.*
- De rectale resorptie van corticosteroiden is beperkt maar systemische ongewenste effecten zijn bij langdurig gebruik en/of hoge doses niet uit te sluiten.
- Op de website [genesmiddelenbijlevercirrose.nl](http://genesmiddelenbijlevercirrose.nl) wordt budesonide “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

### **3.7.2. Sulfasalazine**

Sulfasalazine is een azo-verbinding tussen mesalazine (aminosalicylzuur) en sulfapyridine. Mesalazine, dat verantwoordelijk is voor het effect op de darmmucosa, wordt in het colon vrijgesteld uit sulfasalazine onder invloed van de darmflora.

#### **Plaatsbepaling**

- *Zie 3.7.*

#### **Indicaties (synthese van de SKP)**

- *Colitis ulcerosa.*
- Ziekte van Crohn (vermeld in de SKP, maar *zie 3.7.*).
- Reumatoïde artritis en *spondylitis ankylosans* (*zie 9.2.*).

#### **Contra-indicaties**

- Allergie voor sulfamiden of voor acetylsalicylzuur.
- Kinderen jonger dan 2 jaar.

#### **Ongewenste effecten**

- Nausea, braken, rash en soms ernstige huidreacties (bv. syndroom van Stevens-Johnson), DRESS-syndroom.
- Hematologische afwijkingen zoals trombocytopenie en leukopenie.
- Reversibele oligospermie.
- Zelden: nefrotoxiciteit.

#### **Zwangerschap en borstvoeding**

- Volgens onze standaardbronnen wordt, hoewel Sulfasalazine een foliumzuurantagonist is, het gebruik van een hogere dosis foliumzuur tijdens de zwangerschap bij vrouwen die Sulfasalazine gebruiken niet langer aanbevolen (*zie 14.2.2.6.*).

#### **Bijzondere voorzorgen**

- Regelmatige controle van de bloedformule en nier- en leverfunctie is aangewezen, vooral bij langdurige behandeling.
- Risico van hemolytische anemie bij G6PD-deficiëntie.

### **3.7.3. Mesalazine**

Mesalazine (aminosalicylzuur) is de actieve metabooliet van sulfasalazine, en is verantwoordelijk voor het effect op de darmmucosa.

#### **Plaatsbepaling**

- *Zie 3.7.*



## Indicaties (synthese van de SKP)

- Colitis ulcerosa.
- Ziekte van Crohn.

## Contra-indicaties

- Allergie voor acetylsalicylzuur.
- Ernstige nierinsufficiëntie, ernstige leverinsufficiëntie (SKP).

## Ongewenste effecten

- De ongewenste effecten zijn deze van sulfasalazine (zie 3.7.2.), maar sommige zijn minder frequent (o.a. minder invloed op de spermakwaliteit).

## Zwangerschap en borstvoeding

- De gegevens over gebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding zijn geruststellend. Geen aanwijzingen van aangeboren afwijkingen of andere nadelige effecten bij het kind op basis van onze bronnen.

## Bijzondere voorzorgen

- Regelmatige controle van het bloedbeeld en de lever- en nierfunctie is aangewezen, vooral bij langdurige behandelingen.

## 3.8. Anale pathologie

### 3.8.1. Middelen bij hemorroïden

#### Plaatsbepaling

- Geneesmiddelen hebben slechts een beperkte plaats bij de behandeling van hemorroïden. Het vermijden van obstipatie en diarree zijn van groot belang. Bij persisterende last zal gebruik gemaakt worden van scleroseren, infraroodcoagulatie, ligatuur of een chirurgische ingreep.
- Hieronder worden de lokale preparaten opgesomd. Hun waarde staat niet vast, en ze hebben ongewenste effecten, o.a. overgevoelighedsreacties.
- De lokale preparaten die corticosteroiden bevatten, kunnen bij langdurig gebruik aanleiding geven tot atrofie van huid en mucosa. Resorptie van het corticosteroid is niet uit te sluiten; dit is vooral belangrijk bij langdurig gebruik en tijdens de zwangerschap. Het laatste preparaat zonder corticosteroiden werd in juni 2020 uit de handel genomen.
- Een aantal geneesmiddelen voor toediening langs algemene weg hebben als indicatie in de SKP ook de symptomatische behandeling van hemorroïden en worden besproken in 1.11.. Hun werkzaamheid in deze indicatie is weinig onderbouwd.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van hemorroïden.
- Anaal eczeem en anale pruritus.

#### Contra-indicaties, ongewenste effecten, zwangerschap, borstvoeding, interacties en voorzorgen

- Corticosteroiden: zie 15.2.; lokale anesthetica: zie 18.2.



### 3.8.2. Middelen bij anale fissuren

#### Plaatsbepaling

- Nitroglycerine in de vorm van zalf voor anaal gebruik en diltiazemzalf (magistrale bereiding aan 2%) bleken in enkele klinische studies een positief effect te hebben op de pijn bij chronische anale fissuren.
- I.v.m. systemisch gebruik van nitroglycerine, *zie 1.2.1.*

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Symptomatische behandeling van anale fissuren.

#### Contra-indicaties

- Hypotensie en shock.
- Migraine, cerebrale of cardiale circulatiestoornis, ernstige anemie, glaucoom.

#### Ongewenste effecten

- Hoofdpijn, hypotensie (*zie 1.2.1.*).

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van nitroglycerine rectaal tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).

#### Interacties

- Uitgesproken hypotensie bij associëren van fosfodiësterase-type 5-inhibitoren, andere nitraten of riociguat.

### 3.8.3. Anale fistels

Darvadstrocel is een specialiteit op basis van menselijke stamcellen uit vetweefsel voor de chirurgische behandeling van complexe peri-anale fistels bij ziekte van Crohn, na falen van andere behandelingen.

Darvadstrocel is niet meer beschikbaar sinds maart 2024.

#### Indicaties (synthese van de SKP)

- Complexe peri-anale fistels bij patiënten met de ziekte van Crohn.

#### Ongewenste effecten

- Proctalgie.
- Anale fistels en abces.

#### Zwangerschap en borstvoeding

- Het is niet mogelijk om een uitspraak te doen over de veiligheid van gebruik van darvadstrocel tijdens de zwangerschap en de borstvoeding (onvoldoende informatie beschikbaar).