



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

- Inhibitoren van de maagzuursecretie vormen de best onderbouwde behandeling van ulcus pepticum en refluxoesofagitis; bij milde refluxsymptomen hebben ook antacida een plaats.^{1,2}
- Als er een protonpompinhibitor (PPI) wordt gebruikt, moet de patiënt worden geïnformeerd over het grote 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 gebruik *on demand* met een antacidum of PPI om de rebound-symptomen te beperken.²
- Ulcus pepticum en niet-steroïdale anti-inflammatoire middelen (NSAID's) (zie 9.1.)
 - NSAID's liggen vaak aan de basis van maagulcera³, vooral bij ouderen.⁴
 - o 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 > 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 corticosteroïd, acetylsalicylzuur of een ander antiaggregans, een anticoagulans, een SSRI [zie *Folia april 2024*], duloxetine, venlafaxine of vortioxetine.^{4,5,6} Bij associatie met acetylsalicylzuur vermindert het gastro-intestinale voordeel van de COX-2-selectieve NSAID's en is maagbescherming eveneens te overwegen.^{7,8}
- Ulcus pepticum en antitrombotische behandelingen
 - Bij hooggedoseerd acetylsalicylzuur is het risico op maagproblemen hetzelfde als bij gebruik van NSAID's. In dat geval hebben de PPI's ook een beschermend effect.^{9,10}
 - 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.¹¹ 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.³ Door *H. pylori* uit te roeien bij deze patiënten kan men recidieven voorkomen, en zo de noodzaak van een onderhoudsbehandeling met maagzuursecretie-inhibitoren vermijden.^{12 13 14}
- 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.¹⁵
 - Wegens de snel stijgende resistentie zijn chinolonen mogelijk niet effectief in de eradicatie van *H. pylori*.
 - Stoppen met roken verhoogt de slaagkans van eradicatie.¹⁶
 - *BAPCOC* beveelt aan om 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).¹⁷
 - 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.¹
 - 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.¹⁸
- 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 linkerzij slapen.^{19 20}
 - De medicamenteuze aanpak van reflux verschilt naargelang de ernst van de klachten, en indien, een endoscopie uitgevoerd werd, naargelang de gevonden letsels.^{19 21}
 - Bij weinig uitgesproken refluxsymptomen kan gebruik van antacida on demand, afhankelijk van de symptomen, volstaan.²²
 - Bij meer uitgesproken klachten kunnen verschillende benaderingen worden voorgesteld: 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). Er zijn geen klinische studies waarin die verschillende methoden worden vergeleken. De behandeling duurt 4 tot 8 weken. Daarna wordt de PPI stopgezet of geleidelijk verminderd om het risico op rebound reflux te beperken. Bij recidief van klachten kan men opteren voor een PPI *on demand*. Als dit onvoldoende blijkt, zoekt men naar de laagst mogelijke werkzame onderhoudsdosis.²
 - Bij uitgesproken refluxklachten of endoscopische letsels wordt een behandeling gestart met een standaarddosis PPI gedurende 4 tot 8 weken.^{2 22 21}



- De werkzaamheid van gastroprokinetica bij reflux is niet aangetoond.²³
- Verschillende richtlijnen stellen na genezing van de oesofagitis een continue behandeling met PPI's in de laagst mogelijke dosis voor, afhankelijk van de symptomen.^{22 24} Voor niet-erosieve vormen kan een poging tot geleidelijke stopzetting worden overwogen.
- Er werd geen causaal verband aangetoond tussen de aanwezigheid van *H. pylori* en refluxoesofagitis. Systematisch screenen op *H. pylori* is in dat geval niet zinvol.²⁵
- Sommige richtlijnen bevelen continue PPI-behandeling aan bij een Barrett-slokdarm.²⁶ Het beschermend effect op de ontwikkeling van maagkanker is onduidelijk.^{27 26 28 29 21}
- Het is nuttig de patiënt te informeren over het risico van rebound hyperaciditeit na stoppen of verminderen van de behandeling.
- Functionele dyspepsie
 - Er wordt gesproken van functionele dyspepsie bij hoge spijsverteringssymptomen zonder endoscopische letsels (of in afwezigheid van endoscopisch onderzoek bij personen jonger dan 50 jaar zonder alarmsymptomen): epigastrische pijn, een vroegtijdig verzadigingsgevoel, een vol gevoel na de maaltijd, oprispingen, misselijkheid of ongemak in de bovenbuik.^{30 31}
 - Volgens verschillende richtlijnen kunnen de symptomen van functionele dyspepsie als volgt worden behandeld:
 - Eradicatie van *H. pylori* bij een positieve test, hoewel de meerwaarde hiervan bij functionele dyspepsie beperkt is.^{22 21 30 31} Gegevens wijzen op een mogelijk beschermend effect op het ontstaan van maagzweren of maagkanker.^{31 22}
 - Bij een negatieve test of als de behandeling niet aanslaat, de maagzuurgraad onderdrukken, ofwel stapsgewijs (antacida en dan een PPI), ofwel met een PPI-behandeling gedurende 4 weken.^{22 21}
 - Bij recidief de laagste effectieve PPI-dosis zoeken of kiezen voor behandeling on demand.^{22 21}
 - De evidentie voor de werkzaamheid van gastroprokinetica is zeer beperkt.^{22 31}
 - Faalt de behandeling, dan stellen sommige richtlijnen een proefbehandeling met een tricyclisch antidepressivum voor (amitriptyline of nortriptyline, *off label* gebruik).^{22 31}
- Reflux bij zuigelingen
 - Reflux is een frequent voorkomende klacht bij zuigelingen.
 - Bij kinderen met lichte tot matige reflux (regurgitatie) zonder alarmsymptomen zoals een abnormale gewichtsevolutie is medicamenteuze behandeling niet geïndiceerd en kunnen de ouders worden gerustgesteld.³²
 - Sommige PPI's hebben reflux bij zuigelingen als indicatie in de SKP. Voor kinderen met refluxziekte gepaard gaande met verontrustende symptomen (bv. abnormale gewichtsevolutie) of complicaties (bv. oesofagitis) stellen sommige richtlijnen een behandeling van 2 tot 4 weken voor. De gegevens over de werkzaamheid van antacida en PPI's zijn beperkt.³³
- Gastro-oesofageale reflux tijdens de zwangerschap²⁴ [zie *Folia april 2017*].
 - 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.
 - Gastroprokinetica hebben geen plaats.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zwangerschap. Voor de meeste PPI's zijn de gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap geruststellend. Omeprazol, esomeprazol en lansoprazol zijn het meest onderbouwd [zie *Folia april 2017*].
- 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.



3.1.1. Maagzuursecretie-inhibitoren

3.1.1.1. H₂-antihistaminica

Er zijn geen H₂-antihistaminica meer beschikbaar in België sinds 2019 [zie *Folia november 2019 en Folia november 2020*]. Cimetidine kan magistraal worden bereid (niet terugbetaald). 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 proteïne-kinase-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.

3.1.1.2. Protonpompinhibitoren (PPI's)

Plaatsbepaling

- Zie 3.1.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Gastroduodenaal ulcus.
- Samen met antibiotica, eradicatie van *H. pylori* bij 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 worden lansoprazol, omeprazol, pantoprazol en rabeprazol als "onveilig" (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- 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 B₁₂-deficiëntie en hypomagnesiëmie [zie *Folia november 2016*].³⁴
- Sommige publicaties suggereren een risico van overlijden, cardiovasculaire events, maagkanker, diabetes, dementie^{35 36 37} en darmkolonisatie met multiresistente kiemen [zie *Folia mei 2022*].
- Observationele gegevens bij kinderen suggereren een risico op fractuur, astma en infecties, inclusief ernstige infecties [zie *Folia mei 2022* en *Folia september 2024*].

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 [zie *Folia december 2023*].
- 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 protonpomp-inhibitoren (PPI's) zijn substraten van CYP2C19. Omeprazol en esomeprazol (de S-isomeer van omeprazol) zijn daarenboven inhibitoren van CYP2C19 (zie *Tabel Ic. in Inl.6.3.*). Lansoprazol is daarenboven een substraat van CYP3A4 (zie *Tabel Ic. 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 E₁, inhibeert de maagzuursecretie en beschermt de maag-darmmucosa.

Plaatsbepaling

- Misoprostol heeft als indicatie in de SKP de preventie van NSAID-geïnduceerde ulcera bij mensen die risico lopen en de behandeling van ulcus pepticum.
- Misoprostol is in orale vorm ook beschikbaar als associatiepreparaat met diclofenac (zie 9.1.1.6.).
- Wegens zijn uterusstimulerend effect wordt misoprostol ook gebruikt bij postpartumbloeding³⁸, ter uitlokking van abortus^{39 40 41} en ter inductie van de arbeid.⁴² 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..

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.⁴³
- 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 na een behandeling voor 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 CO₂.
- 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 proteïnekinase-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. Een in 2022 gepubliceerde observationele studie toont verhoogd hartlijden en verhoogde sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte [zie *Folia mei* 2023].

3.1.3. Bismut + metronidazol + tetracycline

Plaatsbepaling

- De associatie van bismut + metronidazol + tetracycline heeft als indicatie in de SKP de eradicatie van *H. pylori*, in combinatie met omeprazol 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*.
- Preventie van recidieven van ulcus bij patiënten met een ulcus of een voorgeschiedenis van ulcus door *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 overgevoelighedsreacties.
- 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).

- Borstvoeding: zeer kortstondig gebruik is waarschijnlijk veilig, maar gebruik gedurende een langere periode wordt afgeraden.

Interacties

- Disulfiramreactie bij associëren met alcohol. Voorzichtigheidshalve moet alcoholgebruik worden vermeden tijdens de behandeling met metronidazol en minstens de dag na het stopzetten van de behandeling.
- Toename van het effect van vitamine K-antagonisten.

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

- Pikkelbaredarmsyndroom
 - Bij prikkelbaredarmsyndroom stellen de richtlijnen in de eerste plaats een aanpassing van de levensstijl voor, en wijzen er meer bepaald op dat een gezonde voeding noodzakelijk is.⁴⁴
 - Orale preparaten hebben als indicatie in de SKP de symptomatische behandeling van prikkelbaredarmsyndroom. Door een gebrek aan degelijke gerandomiseerde studies over hun werkzaamheid en veiligheid is de plaats van deze producten onduidelijk.⁴⁴
 - Pepermuntolie heeft als indicatie in de SKP de symptomatische behandeling van spasmen bij het prikkelbaredarmsyndroom wanneer aanpassing van de levensstijl niet volstaat [zie *Folia januari 2019* en *Folia januari 2021*].
- 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*].⁴⁴
- Spasmolytica zijn niet nuttig bij nierkoliek.⁴⁵

Indicaties (synthese van de SKP)

- Spastische pijn toestanden 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, vooral bij jonge kinderen en ouderen (zie *Inl.6.2.3*).
- Pepermuntolie: hoofdpijn, brandend gevoel periaanaal, 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 en de periode van borstvoeding (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: de plaats van ursodeoxycholzuur is controversieel.^{47 48} Het heeft als indicatie in de SKP de behandeling van transparante microlithiasis bij een functionele galblaas wanneer chirurgische interventie gecontra-indiceerd is.⁴⁷ Het wordt *off label* gebruikt ter preventie van lithiasen bij obese patiënten in geval van snel gewichtsverlies, bijvoorbeeld na bariatrische chirurgie.⁴⁸
- Primaire biliare cholangitis: ursodeoxycholzuur is de best onderbouwde behandeling⁴⁹, en geeft, indien vroegtijdig toegediend, een verbetering van de biochemische en histologische parameters.⁵⁰ Het effect op moeheid en pruritus is wisselend. De invloed op de overleving is onduidelijk.⁵¹
- Primaire scleroserende cholangitis (indicatie niet vermeld in de SKP): de onderbouwing van het gebruik van ursodeoxycholzuur is niet eenduidig.^{52 53}
- 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.⁵⁴

Indicaties (synthese van de SKP)

- Microlithiasis in de galblaas.
- Primaire biliare cholangitis.

Contra-indicaties

- Radio-opake galstenen, niet-functionerende galblaas, frequente galkolieken.
- 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. Artisjok (*Cynara scolymus*) is niet meer gecommmercialiseerd sinds september 2024.

Plaatsbepaling

- Er bestaan onvoldoende gegevens over de werkzaamheid van deze producten. Het gebruik van mariadistel (*Silybum marianum*) berust op “traditioneel gebruik” [zie *Folia april 2011*].⁵⁵

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

- Cholangitis, lithiase van het galafvoerkanaal, lever- of galwegkanker.

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
- 5HT₃-antagonisten
- NK₁-antagonisten.

Deze middelen hebben een beperkte plaats:

- corticosteroiden (zie 5.4.).
- bepaalde H₁-antihistaminica (zie 12.4.1.)
- bepaalde antipsychotica (zie 10.2.)

Plaatsbepaling

- Symptomatische behandeling van nausea en braken vereist een voorafgaande opsporing van de mogelijke oorzaak. 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:
 - Braken verdwijnt meestal spontaan binnen 12 tot 48 uur.⁵⁶
 - Volgens de richtlijnen is de belangrijkste maatregel het voorkomen van eventuele dehydratie, vooral bij jonge kinderen en ouderen.
 - De gegevens over metoclopramide zijn zeer beperkt en er zijn geen gegevens over domperidon.⁵⁷ Gezien het risico op ongewenste effecten is hun risico-batenverhouding negatief, vooral bij kinderen jonger dan 12 jaar.^{58 59} Niet-medicamenteuze maatregelen verdienen de voorkeur (kleine hoeveelheden eten en drinken).
 - In ziekenhuizen wordt soms *off label* éénmalig ondansetron (vooral intraveneus) toegediend bij kinderen met dreigende dehydratie door ernstig braken als gevolg van gastro-enteritis. Deze aanpak wordt ondersteund door goed onderbouwde klinische studies.^{58 59 60}
- Ter preventie van bewegingsziekte (reisziekte) kan medicatie overwogen worden [zie 17.2.3]. Domperidon en metoclopramide zijn niet doeltreffend [zie *Folia mei 2023*].
- Nausea en braken bij zwangerschap: zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”.
- Ter preventie van postoperatieve nausea en braken kunnen 5HT₃-antagonisten, corticosteroiden, metoclopramide of lage doses droperidol worden toegediend, al dan niet in associatie [zie *Folia juli 2016*].⁶¹
- Misselijkheid en braken zijn ongewenste effecten die vaak worden gemeld voor veel geneesmiddelen. 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.⁶² Afhankelijk van het type chemotherapie en het emetogeen effect (hoog, intermediair of laag) kunnen 5HT₃-antagonisten, NK₁-antagonisten, alizapride of metoclopramide worden toegediend. Bij persisterend braken na chemotherapie worden corticosteroiden gebruikt in combinatie met klassieke anti-emetica, dit op basis van klinische ervaring.⁶³
- Stimuleren van de lactatie *off label* gebruik voor domperidon en metoclopramide (zie rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

Zwangerschap en borstvoeding

- Nausea en braken tijdens de zwangerschap
 - 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: domperidon, doxylamine, dimenhydrinaat en



metoclopramide.

- 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 periode van zwangerschap en borstvoeding (geen of onvoldoende informatie beschikbaar).
- Domperidon en metoclopramide worden soms gebruikt om de lactatie te bevorderen (indicatie niet vermeld in de SKP's).⁶⁴ Bij moeders van premature kinderen kan domperidon in bepaalde gevallen en op korte termijn een optie zijn. Er zijn echter nog veel onzekerheden en men dient bedacht te zijn op het risico van QT-verlenging door domperidon. Metoclopramide heeft een ongunstige risico-batenverhouding bij deze indicatie [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 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: ook antecedenten van tardieve dyskinesie door antipsychotica; feochromocytoom.
- Metoclopramide: ook gecontra-indiceerd bij kinderen jonger dan 1 jaar en niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten [zie *Folia oktober 2013*]; epilepsie, ziekte van Parkinson.
- Domperidon: ook 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 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** en *torsades de pointes* bij hoge doses (> 30 mg p.d.) en bij patiënten ouder dan 60 jaar.^{65 66} De gegevens over een risico van *torsades de pointes* en plotse dood, zijn beperkt [zie *Folia april 2014*]. Volgens de SKP toonden epidemiologische studies een verhoogd risico op ernstige ventrikularitmie en plotse hartdood. Voor de risicofactoren voor QT-verlenging, 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. 5HT₃-antagonisten

Plaatsbepaling

- Zie 3.4.
- In ziekenhuizen wordt soms *off label* éénmalig ondansetron (vooral intraveneus) toegediend bij kinderen met dreigende dehydratie door ernstig braken als gevolg van gastro-enteritis. Deze aanpak wordt ondersteund door goed onderbouwde klinische studies.^{58 59 60}

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. NK₁-antagonisten

Aprepitant en netupitant (enkel beschikbaar in associatie, zie 3.4.4.) zijn antagonisten ter hoogte van de neurokinine-1(NK₁)-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 5HT₃-antagonist en een corticosteroïd.

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 Ic. 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 5HT₃-antagonist (*zie 3.4.2.*).
- Netupitant is een NK₁-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

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

Ongewenste effecten

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

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.*).

Bijzondere voorzorgen

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

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, naldemedine, naldemedine (*zie 8.4.*) of de combinatie oxycodon + naloxon (*zie 8.3.2.*) gebruikt.

Plaatsbepaling

- De eventuele oorzaak moet worden opgespoord en indien mogelijk behandeld.⁶⁷ Sommige geneesmiddelen, met name opioïden, kunnen obstipatie veroorzaken.
- Bij chronische obstipatie is de volgende basisaanpak doeltreffend, vooral als de maatregelen worden gecombineerd: kiezen voor een aangepaste voeding (met bv. verhoogde inname van vezels), zorgen voor voldoende vochtinname en lichaamsbeweging, de defecatie drang niet negeren en voldoende tijd nemen op het toilet.⁶⁸
- Laxativa 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 fecalomem.⁶⁹ Deze indicatie wordt niet vermeld in de SKP van paraffine en rectale laxativa.
- Chronisch gebruik van darm prikkelende laxativa, bv. de contactlaxativa kan verantwoordelijk zijn voor elektrolytenstoornissen en gewijzigde nierfunctie, zeker bij ouderen⁷⁰ of in geval van nierinsufficiëntie.
- Prucalopride heeft als indicatie in de SKP chronische obstipatie bij volwassenen bij wie laxativa onvoldoende werken. Vergelijkende gegevens lijken te wijzen op een betere werkzaamheid dan de andere laxativa. Er zijn vaak ongewenste effecten.⁶⁷
- Linaclotide is volgens de SKP geïndiceerd voor obstipatie die verband houdt met het prikkelbaredarmsyndroom. Vergelijkende gegevens met de andere laxativa ontbreken [zie *Folia januari 2017*].⁶⁷
- Bij chronisch gebruik van sterke opioïden worden laxativa best preventief toegediend⁷¹; methylnaltrexon, naldemedine (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.
- Sommige specialiteiten hebben ook als indicatie prikkelbaredarmsyndroom.



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

- *Zie 3.5.*

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. Een in 2022 gepubliceerde observationele studie toont verhoogd hartlijden en verhoogde sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].

3.5.2. Vloeibare paraffine

Paraffine verweekt en lubrificeert de feces.

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie.

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

- *Zie 3.5.*

Interacties

- *Zie 3.5.*



3.5.3. Osmotische laxativa

3.5.3.1. Lactulose en sorbitol

Lactulose is een synthetische disacharide dat nauwelijks geresorbeerd wordt door de dunne darm. Door de bacteriën van het colon wordt het gesplitst in monosachariden 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

- *Zie 3.5.*

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 (laagedoseerde 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

- *Zie 3.5.*

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. Een in 2022 gepubliceerde observationele studie toont verhoogd hartlijden en verhoogde sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte [*zie Folia mei 2023*].

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 heelkunde.
- 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 fosfaatnefropathie, met soms irreversibele chronische nierinsufficiëntie [*zie Folia augustus 2006*].
- Sulfaatlaxativa: tijdelijke verhoging van de uricemie.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.5.*

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. Een in 2022 gepubliceerde observationele studie toont verhoogd hartlijden en verhoogde sterfte bij chronisch gebruik van geneesmiddelen met een hoog natriumgehalte [zie *Folia mei 2023*].

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 als geneesmiddel is niet meer beschikbaar sinds maart 2024.

Plaatsbepaling

- Zie 3.5.

Indicaties (synthese van de SKP)

- Obstipatie.
- Bisacodyl: ook bij 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.

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. Difenylmethaanderivaten

3.5.5. Prucalopride

Prucalopride, een selectieve agonist ter hoogte van de 5-HT₄-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

- Zeer vaak :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

- 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)

- Fecaloom.
- 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.
- Fosfaatklysma: ook hypocalciëmie bij kinderen en bij patiënten met nierinsufficiëntie indien het lavement niet direct wordt geëvacueerd.

Zwangerschap en borstvoeding

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

3.5.8. Laxatieve associaties

Plaatsbepaling

- *Zie 3.5.*

Indicaties (synthese van de SKP)

- Darmreiniging als voorbereiding op een darmonderzoek of darmchirurgie.

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

- Deze van de individuele bestanddelen.

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 3.5.*

Interacties

- *Zie 3.5.*

Bijzondere voorzorgen

- Deze van de individuele bestanddelen.

3.6. Antidiarreïca

De antidiarreïca zijn hier gegroepeerd in vijf klassen:

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

Plaatsbepaling

- Rehydratie
 - De aanpak van acute gastro-enteritis is voornamelijk gericht op preventie en behandeling van dehydratie. De volgende categorieën lopen een bijzonder risico: zuigelingen, jonge kinderen, ouderen



en mensen met chronische aandoeningen zoals diabetes.^{72 73}

- Als het vochtverlies door braken of vloeibare ontlasting beperkt is, vooral bij groepen met een laag risico op dehydratie, kan de inname van vloeistoffen zoals water, bouillon, sap of sportdrink in kleine, frequente hoeveelheden volstaan.^{74 75}
- Orale rehydratie
 - Orale rehydratie-oplossingen (ORS) 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.
 - In de preventie van dehydratie wordt bij kinderen met een gewicht van minder dan 10 kg aangeraden om 60 tot 120 ml ORS te geven voor elke keer dat het kind dunne ontlasting heeft of moet braken; bij kinderen die meer dan 10 kg wegen, kan 120 tot 240 ml per keer gegeven worden.⁵⁸
 - Bij behandeling van matige dehydratie (verlies van 5 tot 10% lichaamswater) wordt 100 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.⁵⁸
 - Bij ernstige dehydratie (> 10% verlies aan lichaamswater), of bij mislukken van de orale rehydratie kan parenterale vochttoediening nodig zijn ; dit is vaker het geval bij zuigelingen.
- Antidiarreïca
 - Transitinhibitoren hebben een onderbouwde werkzaamheid bij de symptomatische behandeling van diarree, maar de studies zijn vrijwel uitsluitend beperkt tot volwassenen.
 - Bij colitis ulcerosa kunnen transitinhibitoren worden gebruikt, maar die geven een risico op toxisch megacolon bij ernstige colitis.⁷⁶
- Anti-infectieuze behandeling
 - Acute diarree is heel vaak van infectieuze oorsprong. In de meeste gevallen gaat het om een virale gastro-enteritis.⁷⁵
 - Sommige virussen, bv. het rotavirus, kunnen aanleiding geven tot epidemieën, vooral bij jonge kinderen.⁷⁷ 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 salmonellosen heeft weinig aangetoond effect, kan leiden tot een verhoogd aantal 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 buikkrampen⁷⁸ [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.^{78 79}
 - Voor behandeling van acute diarree te wijten aan parasieten, meestal amoeben of giardia, komen vooral imidazoolderivaten in aanmerking (zie 11.3.3.).
 - Voor antibacteriële en antiparasitaire middelen 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.⁸⁰



3.6.1. Geactiveerde kool

Plaatsbepaling

- Actieve kool wordt gebruikt bij sommige intoxicaties (zie Inl.7.1.).

Indicaties (synthese van de SKP)

- Als aanvulling op maagspoeling bij intoxicatie.
- Als aanvulling in geval van ernstige diarree waarbij rehydratie nodig is.

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 duidelijk vast.
- Voor sommige preparaten is er enige evidentie van nut bij de preventie van infecties met *Clostridium difficile* [zie Folia februari 2016] en bij antibiotica-geïnduceerde diarree.⁸¹

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 immunodpressie (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 opioïdderivaat loperamide verhoogt de tonus van de dunne darm en van het colon. Het vermindert ook de intestinale peristaltiek en het verlies aan lichaamswater en elektrolyten.

Plaatsbepaling

- Zie 3.6.
- Bij de aanpak van acute diarree blijven rehydratiemaatregelen de basisbehandeling, vooral bij jonge kinderen en ouderen.^{73 74}



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 spierverspanning.
- 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*].^{82 83}
- Racecadotril kan het aantal stoelgangbewegingen verminderen, maar de invloed ervan op de behoefte aan rehydratie is niet vastgesteld.^{82 84}

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.*

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 γ 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

- *Zie 3.6.*
- Obstipatie is een gekend ongewenst effect van morfine. De tinctuur van *Papaver somniferum* heeft als indicatie in de SKP de behandeling van ernstige diarree bij volwassenen wanneer andere behandelingen falen. Er is geen specifieke studie die deze indicatie onderbouwt. 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

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

Ongewenste effecten

- *Zie 8.3.*

Zwangerschap en borstvoeding

- *Zie 8.3.*

Interacties

- *Zie 8.3.*

Bijzondere voorzorgen

- *Zie 8.3.*

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 12.3.2.7.8.*)
- ozanimod (*zie 12.3.2.4.7.*) en etrasimod (*zie 12.3.2.7.6.*).

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 12.3.2.7.8.*)
- 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.⁸⁵
 - Bij een ernstige aanval worden tijdelijk corticosteroiden gestart⁸⁶ die over 3 maanden worden afgebouwd.⁸⁷
 - Een onderhoudstherapie kan 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 12.3.2.7.8.*).⁸⁶



- Filgotinib, tofacitinib, upadacitinib (zie 12.3.2.5.), ustekinumab, risankizumab (zie 12.3.2.2.) en ozanimod (zie 12.3.2.4.7.), etrasimod (zie 12.3.2.7.6.) kunnen worden gebruikt bij patiënten met onvoldoende respons op of intolerantie of een contra-indicatie voor andere behandelingen.^{86 88}
- Ziekte van Crohn⁸⁹
 - Bij een acute exacerbatie van ziekte van Crohn worden corticosteroiden oraal, rectaal of intraveneus toegediend.⁹⁰
 - Bij kinderen is de behandeling voor remissie-inductie exclusieve enterale nutritie (toediening van voedingsstoffen in vloeibare vorm via een nasogastrische sonde of een gastrostomiesonde).⁹¹
 - Corticosteroiden worden gestart samen met een onderhoudsbehandeling⁹² 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 12.3.2.7.8).^{90 93}
 - Bij patiënten met de ziekte van Crohn is de doeltreffendheid van de 5 aminosalicylaten niet aangetoond, ook al is deze indicatie opgenomen in de SKP.⁹⁰
- Eosinofiele oesofagitis
 - Orodispergeerbare budesonide en dupilumab (zie 12.3.2.2.2.) hebben deze indicatie in de SKP.⁹⁴

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

- Zie 5.4.
- Op de website genesmiddelenbijlevercirrose.nl wordt budesonide “onveilig” (te vermijden) bij levercirrose beoordeeld.

Ongewenste effecten

- 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.

Zwangerschap en borstvoeding

- Zie 5.4.



Interacties

- Zie 5.4.

Bijzondere voorzorgen

- Zie 5.4.

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

- De gegevens over gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding zijn geruststellend.
- 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.⁹⁵
- 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 punt 1.11.. Gegevens van lage methodologische kwaliteit wijzen op een mogelijk effect op pruritus en bloedingen.⁹⁶

Indicaties (synthese van de SKP)

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

Contra-indicaties

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

Ongewenste effecten

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



Zwangerschap en borstvoeding

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

Interacties

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

Bijzondere 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.⁹⁷
- 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.

Referentielijst

1. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-04)
2. **BMJ Best Practice**, *Gastro-oesophageal reflux disease>Management*, , <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2042-06-04)
3. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Theory*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/aetiology> (geraadpleegd op 2024-06-04)
4. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/prevention> (geraadpleegd op 2024-06-04)
5. **Dynamed**, *Peptic Ulcer Disease>Management>Medications>Histamine-2 Receptor Antagonists (H2RAs)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/peptic-ulcer-disease#TOPIC_RKL_NSY_JJB (geraadpleegd op 2024-06-04)
6. **Dynamed**, *Peptic Ulcer Disease>Epidemiology>Risk Factors*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/peptic-ulcer-disease#RISK_FACTORS (geraadpleegd op 2024-06-04)



7. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity> (geraadpleegd op 2024-03-18)
8. **Yuan JQ**, *Systematic Review With Meta-Analysis: The Gastrointestinal Benefits of COX-2 Selective Inhibitors With Concomitant Use of Low-Dose Aspirin.*, Aliment Pharmacol Ther, 2016
9. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity>Risk Factors*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity#GUID-95B001FB-1E8C-4A81-9406-79D1FE6A2DCE> (geraadpleegd op 2024-06-04)
10. **Dynamed**, *Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Toxicity>Prevention of NSAID-induced Upper Gastrointestinal Damage>Proton pump inhibitor coadministration*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/prevention/prevention-of-nsaid-induced-gastrointestinal-toxicity#PROTON_PUMP_INHIBITOR_COADMINISTRATION (geraadpleegd op 2024-06-04)
11. **Komen Joris ; Pottegård Anton ; Hjemdahl Paul ; Mantel-Teeuwisse Aukje K ; Wettermark Björn ; Hellfritsch Maja ; Hallas J ; Herings Ron ; Smits Lisa ; Forslund Thomas ; Klungel Olaf**, *Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, proton pump inhibitors and gastrointestinal bleeds.*, Heart, 2022, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34340993>
12. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/management-recommendations> (geraadpleegd op 2024-06-04)
13. **BMJ Best Practice**, *Peptic ulcer disease>resources*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000205/evidence> (geraadpleegd op 2024-06-04)
14. **Dynamed**, *Helicobacter pylori Infection>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/helicobacter-pylori-infection-16#TREATMENT_OVERVIEW (geraadpleegd op 2024-06-04)
15. **Dynamed**, *Helicobacter pylori Infection>Management>Efficacy of Medication Regimens>Sequential Therapy*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/helicobacter-pylori-infection-16#SEQUENTIAL_THERAPY (geraadpleegd op 2024-06-04)
16. **Dynamed**, *Helicobacter pylori Infection>History and Physical>History>Past Medical History (PMH)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/helicobacter-pylori-infection-16#PAST_MEDICAL_HISTORY_PMH (geraadpleegd op 2024-06-04)
17. **Dynamed**, *Helicobacter pylori Infection>Management>Follow-Up*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/helicobacter-pylori-infection-16#FOLLOW_UP (geraadpleegd op 2024-06-04)
18. **Hawkey Chris ; Avery Anthony ; Coupland Carol A. C. ; Crooks Colin ; Dumbleton Jennifer ; Hobbs F. D. Richard ; Kendrick Denise ; Moore Michael ; Morris Clive ; Rubin Gregory ; Smith Murray ; Stevenson Diane ; Mant David C. A. ; Ford Alexander C. ; Macdonald Thomas M. ; Bradburn Mike ; Klauza Claire A. ; Shone Angela ; Logan Richard F. A. ; Deeks Jonathan J. ; McColl Kenneth E. L. ; Goddard Andrew F. ; Stevens Richard ; Sami Sarned ; Haughney John ; Cupples Margaret E. ; Morar Monique ; O'Brien Wendy**, *Helicobacter pylori eradication for primary prevention of peptic ulcer bleeding in older patients prescribed aspirin in primary care (HEAT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial*, The Lancet, 2022, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01843-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01843-8)
19. **BMJ Best Practice**, *Gastro-oesophageal reflux disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/treatment-algorithm?q=Gastro-oesophageal%20reflux%20disease&c=suggested> (geraadpleegd op 2024-06-04)
20. **Dynamed**, *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/gastroesophageal-reflux-disease-gerd#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-06-04)
21. **error : authors is missing**, *Nice Guideline>Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management*, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/chapter/Recommendations#interventions-for-gord>



- (geraadpleegd op 2019-10-18)
22. **error : authors is missing**, *NHG-Standaard Maagklachten*, <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/maagklachten#volledige-tekst> (geraadpleegd op 2021-09-01)
 23. **Dynamed**, *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)>Management>Other medications>Antacids*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/gastroesophageal-reflux-disease-gerd#PROMOTILITY_AGENTS (geraadpleegd op 2024-06-05)
 24. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice>Gastro-oesophageal reflux disease>Management>Approach*, *BMJ Best Practice*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/management-approach>
 25. **BMJ Best practice**, *Gastro-oesophageal reflux disease>Diagnosis*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/82/diagnosis-approach> (geraadpleegd op 2024-06-05)
 26. **BMJ Best Practice**, *Barrett's oesophagus>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/466/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-04)
 27. **Sharma Prateek**, *Barrett Esophagus: A Review*, *JAMA*, 2022, <https://doi.org/10.1001/jama.2022.13298>
https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2795263/jama_sharma_2022_rv_220013_1660585212.14221.pdf
 28. **error : authors is missing**, *DynaMed>Barrett Esophagus>Management*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/barrett-esophagus#GUID-9D7F1E6A-9B20-4B80-AB1A-85591F06B8EF> (geraadpleegd op 2024-07-03)
 29. **error : authors is missing**, *NICE Guideline>Barrett's oesophagus and stage 1 oesophageal adenocarcinoma: monitoring and management*, *NICE Clinical Guideline*, 2023, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng231>
 30. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice>Assessment of dyspepsia*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/769?q=Assessment%20of%20dyspepsia&c=suggested> (geraadpleegd op 2024-07-11)
 31. **Moayyedi Paul ; Lacy Brian E ; Andrews Christopher N ; Enns Robert A ; Howden Colin W ; Vakil Nimish**, *ACG and CAG Clinical Guideline: Management of Dyspepsia.*, *Am J Gastroenterol*, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28631728>
 32. **BMJ Best Practice**, *Disorders of infant feeding>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/883/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-05)
 33. **Tighe M. P. ; Andrews E. ; Liddicoat I. ; Afzal N. A. ; Hayen A. ; Beattie R. M.**, *Pharmacological treatment of gastro-oesophageal reflux in children*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37635269>
 34. **Worst Pills Best Pills**, *Long-Term Risks with the Use of Proton Pump Inhibitors*, *Worst Pills Best Pills*, 2024
 35. **Molano J. R. V.**, *Proton-Pump Inhibitors and Dementia Risk*, *NEJM J Watch*, 2023
 36. **Northuis Carin A ; Bell Elizabeth J ; Lutsey Pamela L ; George Kristen M ; Gottesman Rebecca F ; Mosley Tom H ; Whitsel Eric A ; Lakshminarayan Kamakshi**, *Cumulative Use of Proton Pump Inhibitors and Risk of Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study.*, *Neurology*, 2023, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37558503>
 37. **Pourhadi Nelsan ; Janbek Janet ; Jensen-Dahm Christina ; Gasse Christiane ; Laursen Thomas Munk ; Waldemar Gunhild**, *Proton pump inhibitors and dementia: A nationwide population-based study.*, *Alzheimers Dement*, 2024, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37795826>
 38. **error : authors is missing**, *DynaMed>Postpartum HemorrhageOverview and Recommendations>Management*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/postpartum-hemorrhage> (geraadpleegd op 2024-11-08)
 39. **error : authors is missing**, *DynaMed>Induced Abortion*, 2024, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/procedure/induced-abortion#GUID-E9FA26E0-3169-4E2D-875C-E149E47B68A5>
 40. **error : authors is missing**, *DynaMed>First Trimester Pregnancy Loss*, 2024, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/first-trimester-pregnancy-loss>
 41. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice>Miscarriage>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/666/management-approach> (geraadpleegd op 2024-01-01)
 42. **error : authors is missing**, *Dynamed>Labor Induction*, 2023,



- <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/labor-induction>
43. **Dynamed**, *Gastroesophageal Reflux Disease (GERD)>Management>Other medications>Antacids*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/gastroesophageal-reflux-disease-gerd#ANTACIDS> (geraadpleegd op 2024-06-05)
 44. **BMJ Best Practice**, *Irritable bowel syndrome>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/122/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-05)
 45. **BMJ Best Practice**, *Nephrolithiasis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000101/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-05)
 46. **Dynamed**, *Abdominal Bloating and Excessive Gas - Approach to the Patient>Management>Management Overview*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/approach-to/abdominal-bloating-and-excessive-gas-approach-to-the-patient#TOPIC_QQS_3WV_LSB (geraadpleegd op 2024-06-05)
 47. **error : authors is missing**, *DynaMed>Gallstones>Overview and Recommendations>Management*, **BMJ Best Practice**, 2024, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/gallstones#OVERVIEW_MANAGEMENT
 48. **BMJ Best Practice**, *Cholelithiasis (gallstones)>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000206/prevention> (geraadpleegd op 2024-06-05)
 49. **BMJ Best Practice**, *Primary biliary cholangitis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/344/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-05)
 50. **error : authors is missing**, *DynaMed>Primary Biliary Cholangitis (PBC)>Management>Medications>Ursodeoxycholic Acid (UDCA, Ursodiol)*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/primary-biliary-cholangitis-pbc#URSODEOXYCHOLIC_ACID_UDCA_URSODIOL_ (geraadpleegd op 2024-10-08)
 51. **Dynamed**, *Primary Biliary Cholangitis (PBC)>Management>Conservative Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/primary-biliary-cholangitis-pbc#URSODEOXYCHOLIC_ACID_UDCA_URSODIOL_ (geraadpleegd op 2024-06-05)
 52. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice>Primary Sclerosing Cholangitis>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/847/management-approach> (geraadpleegd op 2024-01-01)
 53. **Saffioti Francesca ; Gurusamy Kurinchi Selvan ; Hawkins Neil ; Toon Clare D ; Tsochatzis Emmanuel ; Davidson Brian R ; Thorburn Douglas**, *Pharmacological interventions for primary sclerosing cholangitis: an attempted network meta-analysis.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28417463>
 54. **BMJ Best Practice**, *Intrahepatic cholestasis of pregnancy>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/800/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-06)
 55. **error : authors is missing**, *EMA>Silybi mariani fructus - herbal medicinal product*, *EMA*, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/silybi-mariani-fructus>
 56. **error : authors is missing**, *DynaMed>Nausea and Vomiting in Adults>Overview and Recommendations>Evaluation*, *DynaMed*, 2024, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/approach-to/nausea-and-vomiting-in-adults>
 57. **Fedorowicz Zbys ; Jagannath Vanitha A ; Carter Ben**, *Antiemetics for reducing vomiting related to acute gastroenteritis in children and adolescents.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21901699>
 58. **BMJ Best Practice**, *Viral gastroenteritis in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/794/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-06)
 59. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice>Viral gastroenteritis in adults>Management>Recommendations*, **BMJ Best Practice**, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000126/management-recommendations>
 60. **error : authors is missing**, *DynaMed>Rotavirus Gastroenteritis>Management>Medications>Antiemetics*, **BMJ Best Practice**, 2023, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/rotavirus-gastroenteritis#ANTIEMETICS>
 61. **Dynamed**, *Postoperative Nausea and Vomiting (PONV) in Adults>Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting>Recommendations From Professional Organizations*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/postoperative-nausea-and-vomiting#RECOMMENDATIONS>



- com.gateway2.cdhl.be/management/postoperative-nausea-and-vomiting-ponv-in-adults#RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-06-06)
62. **Dynamed**, *Nausea and Vomiting in Palliative Care Patients>Management*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/condition/nausea-and-vomiting-in-palliative-care-patients#GUID-F5873975-E7C1-4944-8313-FB753C60B735> (geraadpleegd op 2024-06-06)
 63. **Dynamed**, *Oral and Gastrointestinal Toxicities of Chemotherapeutic Agents>Nausea and Vomiting>Management of Nausea and Vomiting>Recommendations for Prophylactic Antiemetics*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/drug-review/oral-and-gastrointestinal-toxicities-of-chemotherapeutic-agents#RECOMMENDATIONS_FOR_PROPHYLACTIC_ANTIEMETICS (geraadpleegd op 2024-06-06)
 64. **Dynamed**, *Breastfeeding>Management of Problems>Low Milk Volume>Effects of Medications and Supplements*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/management/breastfeeding#LOW_MILK_VOLUME (geraadpleegd op 2024-06-06)
 65. **error : authors is missing**, *Domperidone>Toxicology>Clinical Effects*, DynaMed, 2024, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/drug-monograph/domperidone#GUID-2FE127B7-F4DE-4592-93D9-785F8D6C382C>
 66. **error : authors is missing**, *Martindale>Domperidone*, <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidenceexpert.DoIntegratedSearch?navitem=topHome&isToolPage=true#close> (geraadpleegd op 2024-12-16)
 67. **error : authors is missing**, *BMJ Best Practice>Constipation>Management>Approach*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/management-approach> (geraadpleegd op 2024-01-01)
 68. **BMJ Best Practice**, *Constipation>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-06)
 69. **BMJ Best Practice**, *Constipation>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/154/management-approach> (geraadpleegd op 2024-06-06)
 70. **Dynamed**, *Management of Constipation in Older Adults>Recommendations From Professional Organizations*, <https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/management/management-of-constipation-in-older-adults#GUID-11F5DB83-4D46-445D-A112-AA37EB3229EA> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 71. **BMJ Best Practice**, *Palliative care>Details*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1020/details> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 72. **BMJ Best Practice**, *Viral gastroenteritis in adults>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000126/management-recommendations> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 73. **BMJ Best Practice**, *Viral gastroenteritis in children>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/794/management-approach> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 74. **error : authors is missing**, *Viral gastroenteritis in adults>Management>Treatment algorithm*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000126/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-01-01)
 75. **Dynamed**, *Acute Diarrhea in Adults>Overview and Recommendations>Evaluation*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/approach-to/acute-diarrhea-in-adults#OVERVIEW_EVALUATION (geraadpleegd op 2023-1-24)
 76. **BMJ Best Practice**, *Toxic colitis and toxic megacolon>Theory*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/879/aetiology> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 77. **error : authors is missing**, *Viral gastroenteritis in children>Aetiology*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/794/aetiology> (geraadpleegd op 2024-01-01)
 78. **BMJ Best Practice**, *Traveller's diarrhea>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/601/management-approach> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 79. **error : authors is missing**, *Acute Diarrhea in Adults>Management>Antimicrobial Medications>Empiric Antimicrobial Therapy*, https://www.dynamed-com.gateway2.cdhl.be/approach-to/acute-diarrhea-in-adults#TOPIC_HYS_5YD_HJB (geraadpleegd op 2023-10-17)
 80. **BMJ Best Practice**, *Carcinoid syndrome>Management*,



- <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/296/management-approach> (geraadpleegd op 2024-06-10)
81. **Dynamed**, *Probiotics*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/drug-review/probiotics> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 82. **Dynamed**, *Acute diarrhea in adults> Acute Diarrhea in Adults>Management>Antidiarrheal Medications>Racecadotril*, *Acute diarrhea in adults> Acute Diarrhea in Adults>Management>Antidiarrheal Medications>Racecadotril* (geraadpleegd op 2024-06-10)
 83. **Dynamed**, *Management of Acute Diarrhea in Children>Adjunctive Medications*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/management/management-of-acute-diarrhea-in-children#RACECADOTRIL> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 84. **Liang Yi ; Zhang Lingli ; Zeng Linan ; Gordon Morris ; Wen Jin**, *Racecadotril for acute diarrhoea in children.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31858591>
 85. **BMJ Best practice**, *Ulcerative colitis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/43/management-approach> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 86. **BMJ Best Practice**, *Ulcerative colitis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/43/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 87. **error : authors is missing**, *Ulcerative Colitis in Adults>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/ulcerative-colitis-in-adults#MANAGEMENT_RECOMMENDATIONS (geraadpleegd op 2024-09-30)
 88. **BMJ Best Practice**, *Ulcerative colitis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/43/emergingtxs> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 89. **Dolinger Michael ; Torres Joana ; Vermeire Severine**, *Crohn's disease*, *The Lancet*, 2024, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02586-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02586-2)<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673623025862?via%3Dihub>
 90. **BMJ Best practice**, *Crohn's disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/42/treatment-algorithm?q=Crohn%27s%20disease&c=suggested> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 91. **Dynamed**, *Crohn Disease in Children>Overview and Recommendations>Management*, https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/crohn-disease-in-children#OVERVIEW_MANAGEMENT (geraadpleegd op 2024-06-10)
 92. **error : authors is missing**, *Crohn Disease in Adults>Management>Induction of Remission for Crohn Disease*, <https://www-dynamed-com.gateway2.cdhlh.be/condition/crohn-disease-in-adults#GUID-32FA9C2D-9A35-4D95-8FCD-06B67C71C7C9> (geraadpleegd op 2024-03-25)
 93. **BMJ Best Practice**, *Crohn's disease>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/42/emergingtxs> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 94. **BMJ Best Practice**, *Eosinophilic oesophagitis>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1304/treatment-algorithm> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 95. **BMJ Best Practice**, *Haemorrhoids>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/181/management-approach> (geraadpleegd op 2024-06-10)
 96. **Perera Nirmal ; Liolitsa Danae ; Iype Satheesh ; Croxford Anna ; Yassin Muhammed ; Lang Peter ; Ukaegbu Obioha ; van Issum Christopher**, *Phlebotonics for haemorrhoids.*, *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22895941>
 97. **BMJ Best Practice**, *Anal fissure>Management*, <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/563/treatment-algorithm?q=Anal%20fissure&c=suggested> (geraadpleegd op 2024-06-10)