

## Voorkomen van diarree in de palliatieve zorg

Veel mensen in de palliatieve fase hebben last van diarree. Bij ouderen met kanker in de palliatieve fase loopt de prevalentie op tot 20%. Diarree heeft een belangrijke impact op de levenskwaliteit en het sociaal leven. Schaamtegevoelens bij de patiënt, zeker als er ook incontinentie aanwezig is, verhogen de drempel om over deze symptomen te praten. Diarree verdient dan ook de nodige multidisciplinaire aandacht in de palliatieve zorg.

### Definitie

We spreken van diarree indien meer dan driemaal per dag passage van te dunne ontlasting. Er is sprake van chronische diarree wanneer deze langer dan twee tot drie weken bestaat.

Ernstige en/of langdurige diarree kan leiden tot dehydratatie, elektrolytenstoornissen, verminderde nierfunctie, malnutritie en huidlaesies. Zeker in een fraile populatie kunnen deze complicaties snel ontstaan. Diarree in de palliatieve fase is meestal acuut, chronische diarree wordt eerder zelden gezien. Fecale incontinentie door verzwakking of verlamming is te onderscheiden van diarree.

### Hoe ontstaat diarree?

Verschillende mechanismen kunnen diarree veroorzaken, vaak in combinatie. We onderscheiden:

- **Paradoxe diarree of overloopdiarree.** Opioiden-gebruik en een verminderde mobiliteit in de palliatieve fase veroorzaken vaak obstipatie waarbij diarree kan ontstaan door lekkage van dunne ontlasting langs ingedikte feces. Dit zien we ook bij partiële obstructie door een tumoraal letsel in het colon of rectum en leidt tot afwisselende obstipatie en diarree.
- **Osmotische diarree** ontstaat door verminderde resorptie van de darminhoud, vb. bij gebruik van osmotische laxantia of bij daling van de resorberende oppervlakte.
- **Secretoire diarree** ontstaat door een verhoogde secretie van water en elektrolyten in de darm, o.a. bij infecties, bij chemo- en radiotherapie of als paraneoplastisch verschijnsel.
- **Motorische diarree** zien we bij een veranderende motiliteit van de darm met ofwel vertraagde passage en bacteriële overgroei, ofwel versnelde passage.
- **Malabsorptie** kan leiden tot steatorroe, bv. bij coeliakie of ziekte van Crohn.

### Oorzaken

#### 1. **Ziekte-gerelateerd: diarree veroorzaakt door de ziekte zelf.**

Voorbeelden van ziekte-gerelateerde diarree zijn paradoxale diarree bij partiële obstructie van colon of rectum, (galzout)malabsorptie bij pancreasinsufficiëntie (pancreascarcinoom en/of cholestase), para-neoplastische diarree door productie van humorale factoren bij neuro-endocriene tumoren (VIPoom, gastrinoom, carcinoïd-tumoren, medullair schildkliercarcinoom), gastro-intestinaal lymfoom, diarree bij gastro-colische of entero-colische fistels en diarree ten gevolge van chronische darminfecties zoals bij AIDS.

#### 2. **Therapie-gerelateerd: diarree als nevenwerking van therapie.**

Diarree wordt vaak gezien bij patiënten met kanker die behandeld worden met radiotherapie, chemotherapie, doelgerichte therapie, immunotherapie en heelkunde. Zeker bij aanwezigheid van verschillende symptomen zoals braken of koorts en diarree, moet men bedacht zijn op toxiciteit van de behandeling.

- o **Radiotherapie** t.h.v. het bekken of abdominaal kan naast urinaire, dermatologische en seksuele problemen ook leiden tot diarree door schade aan de darmwand en

verandering van de darmflora en enzym-werking. Men onderscheidt acute diarree die ontstaat tijdens of binnen de 3 maanden na radiotherapie en chronische diarree die langer duurt dan 3 maanden of ontstaat later dan 3 maanden na de radiotherapie. De dosis en fractionering van de bestraling, concomitante chemotherapie en patiënt-factoren zoals lage BMI, co-morbiditeiten, roken, darm-chirurgie,... beïnvloeden de kans op diarree.

- **Chemotherapie** kan diarree veroorzaken door een verhoogde secretie van water en elektrolyten in de darm. Men ziet diarree het vaakst bij 5-fluorouracil, capecitabine (Xeloda<sup>®</sup>, prodrug van 5-FU), irinotecan en taxanen zoals docetaxel (Taxotere<sup>®</sup>). Gezien een groter risico op diarree bij ouderen zal men vaak een lagere dosis van de cytostatica toedienen. Een specifieke en acuut levensbedreigende complicatie van chemotherapie (vnl. bij hoge dosis en in de setting van myeloablatieve schema's) is neutropenische enterocolitis. Bij het gebruik van docetaxel kan men uitzonderlijk een ischemische colitis zien, 4 tot 10 dagen na de toediening.
- Bij **doelgerichte therapieën** komt diarree ook vaak voor als nevenwerking, o.a. bij gebruik van tyrosine kinase inhibitors. In combinatie met chemotherapie kan er ernstige diarree ontstaan. De onderliggende mechanismen zijn niet altijd duidelijk zodat er geen duidelijke consensus is over aanpak van diarree in deze context.
- Bij **immunotherapie** met checkpoint inhibitors kunnen specifieke immuungerelateerde nevenwerkingen ontstaan, vergelijkbaar met het beeld van auto-immuunaandoeningen. Diarree is één van de meest voorkomende immuungerelateerde nevenwerkingen, zeker bij anti-CTLA-4 therapie (anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, vb ipilimumab, Yervoy<sup>®</sup>). Colitis kan optreden, doch is niet altijd pathognomonisch voor deze vorm van toxiciteit.
- De nieuwere **hormonale producten** gebruikt bij borst- en prostaatkanker geven vaak matige diarree-klachten (vb. fulvestrant (Faslodex<sup>®</sup>) een anti-oestrogeen, enzalutamide (Xtandi<sup>®</sup>) een anti-androgeen en abiraterone (Zytiga<sup>®</sup>) een androgeensyntheseremmer).
- **Blokkade van de plexus coeliacus** veroorzaakt meestal zelf-limiterende acute diarree door verhoging van de motiliteit.
- **Na chirurgie** zoals resectie van de maag of ileum, na colectomie en/of aanleggen van een ileostoma ziet men vaak diarree door malabsorptie of short bowel syndroom.
- Diarree kan ook ontstaan in kader van **graft versus host disease** na allogene beenmergtransplantatie.

Studies zijn lopende (opsporen van serummarkers, polymorfisme van microbioom,...) om het risico op diarree te voorspellen bij doelgerichte therapie, chemotherapie of immunotherapie waardoor de behandeling geïndividualiseerd zou kunnen worden.

3. **Uiteenlopende geneesmiddelen** zoals antibiotica, laxantia, magnesium-bevattende antacida, ijzerpreparaten, beta-blokkers, ACE-inhibitors, SSRI's... kunnen ook diarree veroorzaken, evenals het plots onderbreken van opioïden.
4. **Obstipatie** kan leiden tot paradoxale diarree of overloopdiarree.
5. **Infecties**, zowel viraal, bacterieel, als parasitair kunnen diarree veroorzaken. **Bacteriële overgroei** van gram-negatieve bacteriën in de dunne darm zien we o.a. bij blind loop syndroom in blinde darmis, bij obstructie, in divertikels en bij motiliteitsstoornissen. **Overgroei van Clostridium difficile** (en de hierbij horende toxine productie waardoor ontstaan hevige diarree) ontstaat wanneer de flora in de intestinale tractus verstoord wordt, bv. bij herhaalde lavementen, een langdurig aanwezige naso-gastrische sonde, gastro-intestinale heelkunde, bij gebruik van antibiotica en uitzonderlijk ook na chemotherapie.

6. **Ook voedingsfactoren en enterale voeding** kunnen oorzaak zijn van diarree.
7. Tenslotte kunnen **bestaande co-morbiditeiten** (diabetes mellitus, hyperthyroidie, lactose-intolerantie, colitis ulcerosa, morbus Crohn, coeliakie, chronische pancreatitis...) de oorzaak zijn van (chronische) diarree in een palliatieve fase.

## **Diagnostiek**

Zoals bij elk symptoom in de palliatieve fase, dient men te achterhalen wat de meest waarschijnlijke oorzaak is (er rekening mee houdend dat er vaak verschillende en elkaar beïnvloedende oorzaken aanwezig zijn) zodat een gepaste therapie gestart kan worden.

Anamnese en lichamelijk onderzoek zijn hierbij de belangrijkste tools waarbij men ook aandacht dient te geven aan de geassocieerde complicaties zoals aanwezigheid/ graad van dehydratatie, huidlaesies, malnutritie...

Voor aanvullend onderzoek (labo, beeldvorming, bloed-, feces- en jejunaal aspiraats-culturen, endoscopie, specifieke testen bij verdenking op endocrien actieve tumoren...) dient men rekening te houden met de klinische toestand, de duur van de klachten, de waarschijnlijkheid van een prominente oorzaak, therapeutische consequenties, belasting van de patiënt, levensverwachting en wensen van de patiënt. Zowel over-diagnose (met additionele kosten en belasting voor de patiënt) als risico op onder-diagnose dienen vermeden te worden.

## **Beleid/behandeling**

Bij het beleid dient men enerzijds de diarree te behandelen, anderzijds moet men trachten de geassocieerde complicaties (dehydratatie, huidlaesies,...) te voorkomen.

Voor gecompliceerde diarree (ernstige krampen, nausea en braken, verminderd functioneren, koorts, sepsis, neutropenie, bloeding of ernstige dehydratatie...), zeker in actieve therapie-setting (ziektegerichte palliatieve zorg), moet hospitalisatie en verdere investigatie overwogen worden, rekening houdend met de prognose, wensen...van de patiënt.

Een **integrale benadering** met voorlichting, communicatie en ondersteunende zorg is de basis voor elke stap in het beleid.

**Oorzakelijke behandeling.** Indien mogelijk zal men de oorzaak zelf proberen aan te pakken.

- Revisie van de medicatie/ aanpassing van voeding en sondevoeding.
- Laxantia, lavement, manuele afhaling... bij paradoxale diarree door obstipatie.
- Anti-infectieuze therapie bij acute infectieuze gastro-enteritis is enkel nodig zo algemene ziekteverschijnselen en bij immuun gecompromitteerde patiënten.
- Antibioticoediening bij pseudo-membraneuze colitis (meestal veroorzaakt door *Clostridium difficile*): *metronidazol 3 dd. 500 mg of vancomycine 4 dd. 125 mg p.o. gedurende 10-14 dagen.*
- Stent of operatie bij obstructie van de galwegen.
- Stentplaatsing, chirurgie of radiotherapie bij obstruerende processen in het klein bekken.
- Behandeling van co-morbiditeiten (Crohn, coeliakie, colitis ulcerosa,...).

**Niet-medicamenteuze behandeling** is vaak gericht op de preventie van geassocieerde complicaties.

Geef voedingsadviezen: voldoende drinken, kleine frequente maaltijden, beperken prikkelende en peristaltiek stimulerende voeding. Adviseer extra vocht onder vorm van bouillon, ORS of isotone

(sport)dranken. ORS zelf bereiden kan door 1 theelepel zout en 4 theelepels suiker op te lossen in 1 liter water of rijstwater. Denk ook aan het stoppen van diuretica bij (dreigende) dehydratatie.

Zorg voor bescherming van de peri-ale regio door zinkoxidecrème of -zalf (vb. Inotyl<sup>®</sup>, Bepanthol<sup>®</sup>) of barrière-crèmes (vb. Comfeel barrière crème<sup>®</sup>, Dermalibour + barrier<sup>®</sup>, Cavillon<sup>®</sup>). Eventueel kan een hydrocolloïd op de geïrriteerde huid rond de anus aangebracht worden (vb. Comfeel<sup>®</sup>, Kliniderm<sup>®</sup>). Opgelet! Producten die zinkoxide of aluminiumchlorohydraat bevatten kunnen niet tijdens bestraling gebruikt worden.

Uitzonderlijk kan een fecesopvangzak (vb Hollister Incare faecal collector) bij bedlegerige patiënten een hulp zijn, alsook een anaaltampon bij incontinentie door een neurologische oorzaak (wissel 3 à 4 keer per dag).

Denk ook aan het geven van tips voor geuroverlast: ventilator, raam openen, geur neutraliserende druppels (vb Nilodor<sup>®</sup>, eucalyptusolie, pepermuntolie, citroengrasolie, gemalen koffie,...).

## **Medicamenteuze behandeling**

### - **Opioiden**

- **Loperamide (Imodium<sup>®</sup>)** is de eerste keuze voor de symptomatische behandeling van diarree. Loperamide vertraagt de darmmotiliteit door binding aan de  $\mu$ -opioïd-receptor in de darmwand, vermindert het verlies aan lichaamswater en elektrolyten door toegenomen absorptie en verhoogt de tonus van de anale sfincter (hierdoor nemen fecale incontinentie en aandrang af). Loperamide heeft weinig tot geen systemische bijwerkingen door een hoog first-pass metabolisme. Dit is de reden dat indien reeds een opioïd gebruikt wordt, men toch de voorkeur geeft aan toevoegen van loperamide in plaats van verhogen van de opioïd-dosis. *Startdosis 4 mg p.o., vervolgens om de 2 – 4 uur of na iedere ontlasting 2 mg p.o. tot de diarree stopt, maximaal 16 mg/dag.* Denk aan het risico op paralytische ileus!
- **Codeïne:** 15 – 60 mg/4 uur, te gebruiken zo onvoldoende resultaat van loperamide.
- **Morfine:** te gebruiken zo onvoldoende resultaat van loperamide.
- **Opiumtinctuur (Dropizole<sup>®</sup>, druppels voor oraal gebruik, 10 mg/ml, druppelflesje met 10 ml).** Opium heeft dezelfde werking als loperamide, maar bindt ook aan  $\kappa$  en  $\delta$ -opioïdereceptoren, wat bijdraagt aan de remming van spieractiviteit in de darmen. Eén druppel opiumtinctuur (uit Papaver somniferum) komt overeen met 0,5 mg morfine. Opiumtinctuur wordt soms gebruikt voor de symptomatische behandeling van diarree bij volwassenen na onvoldoende effect van eerstelijnsbehandeling. *Startdosis 5 – 10 druppels (2,5 – 5 mg) 2 – 3/dag (max. 1 ml = 10 mg per keer en 6 ml = 60 mg/dag).* Onvermengd toedienen of verdunnen met water. Bekijk de mogelijke bijwerkingen en interacties voor opstart.

- **Octreotide (Sandostatine<sup>®</sup>)** kan als proefbehandeling overwogen worden bij aanhoudende chronische diarree niet reagerend op loperamide (loperamide nog 48 uur continueren) en bij carcinoïd syndroom, VIPoom, short bowel syndroom en fistels. Octreotide is een synthetisch somatostatine analogo dat de secretie van groeihormoon (GH) en IGF-1, alsmede van peptiden van het endocriene systeem van het maag-darmkanaal en de pancreas remt. Het reduceert de motiliteit en zorgt voor een verhoogde absorptie van water en elektrolyten vanuit de gastro-intestinale tractus. *Startdosis: 3 dd 100  $\mu$ g s.c. of 300  $\mu$ g/24 u continu s.c. of*

*i.v., dosis op geleide van de klachten te verhogen tot 3 dd 500 µg s.c.. Bij een stabiele situatie kan men overgaan naar een depotpreparaat 30 mg i.m. 1 keer per maand.*

- **Budesonide (Budenofalk®, Entocort®)** p.o. is een gluco-corticosteroid met een lokaal ontstekingsremmend effect in de gastro-intestinale tractus (90% first-pass effect in de lever en daardoor weinig systemische (neven)werking). Bij immunotherapie geïnduceerde diarree kan, naast orale rehydratatie en behandeling met loperamide, budesonide 9 mg p.o. éénmaal per dag toegevoegd worden, waarbij de immunotherapie (tijdelijk) gestopt wordt. Systemisch werkende corticosteroiden (0,5-1 mg/kg/dag prednisone equivalent) worden aangeraden bij diffuse ulceratie of bloeding of bij persisterende symptomen na 3 dagen met symptomatische behandeling +/- budesonide. Budesonide zou mogelijks ook gebruikt kunnen worden bij chemotherapie uitgelokte diarree indien loperamide onvoldoende effect heeft.
- **Colestyramine (Questran®)** is een galzuurbindend hars. Niet geabsorbeerde galzouten veroorzaken diarree door de colonsecretie en motiliteit te stimuleren. Colestyramine p.o. bindt zich aan de galzouten en vormt een onoplosbaar complex dat de darmwand niet meer kan prikkelen en met de feces wordt uitgescheiden. Colestyramine kan gebruikt worden bij diarree door ziekte en/of verlies van het ileum, cholerische diarree, diarree door vagotomie, radiatie-enteritis en partiële gastrectomie. Dosis: 4 g (1 zakje poeder voor p.o. suspensie) 4/dag. Op geleide van effect de dosering eventueel aanpassen, max. 24 g per dag.
- **Pancreasenzymen** (combinatie van lipase, amylase en protease, **Creon®**, capsules 10 000 (lipase), 25 000 en 35 000, granulaat 5000) bevorderen de afbraak en absorptie van vetten, koolhydraten en eiwitten en kunnen gebruikt worden bij steatorroe ten gevolge van pancreasinsufficiëntie. Dosis: 5000 – 50.000 FIP-E bij de hoofdmaaltijd, 5000 – 25.000 bij de overige maaltijden.
- Lactose-arme voeding en eventueel suppletie van **lactase** bij secundaire lactose-intolerantie, vb. tijdens chemotherapie (reversiebel na stop chemotherapie) kan zinvol zijn.
- **Protonpompremmers** moeten gestart worden bij een gastrinoom in duodenum of pancreas (Zollinger- Ellison syndroom) waarbij de verhoogde aanmaak van gastrine resulteert in hoge maagzuursecretie met maagulcerae, diarree en steatorroe tot gevolg.

Dr. Katleen Van Emelen  
*Equipe-arts Panal*

Bronnen:

- Richtlijn diarree 21/02/2010 Pallialine, IKNL, Nederland (consensus based)  
<https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/diarree>
- Bossi P. et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 29 (supplement 4): iv126-iv142, 2018
- Palliatieve zorg in de praktijk, zakboek voor zorgverleners. Palliatief support team UZ Leuven.
- Farmacotherapeutisch kompas  
<https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/>