

## Conclusie

In Meylers Side Effects of Drugs wordt op basis van deze meldingen geconcludeerd dat dit een goede reden is om loperamide niet bij jonge kinderen met diarree te gebruiken (9). Dit komt ook overeen met het geadviseerde beleid in de NHG-standaard Acute Diarree. Diarree gaat immers in verreweg de meeste gevallen vanzelf over en medicamenteuze therapie is niet nodig.

### Referenties:

- 1 Lamers HJ, Dongen AM van, Jamin R, Brühl PhC, Dijkstra GH, Geijer RMM. NHG-Standaard Acute diarree (1996). <http://nhg.artsenet.nl/upload/104/standaarden/M34/frames-.htm>
- 2 Diarrhoeal Diseases Study Group (UK). Loperamide in acute diarrhoea in childhood: results of a double blind, placebo controlled multicentre clinical trial. *Br Med J* 1985; 289: 1263-67.
- 3 Motala C, Hill ID, Mann MD, Bowie MD. Effect of loperamide on stool output and duration of acute infectious diarrhea in infants. *J Pediatr* 1990; 117: 467-71.
- 4 Herranz J, Luzuriaga C, Sarralle R, Florez J. Neurological symptoms precipitated by loperamide. *Anales Espanoles de Pediatria* 1980; 13 (12): 1117-20.
- 5 Brown JW. Toxic megacolon associated with loperamide therapy. *JAMA* 1979; 241 (5): 501-02.
- 6 Bhutta TI, Tahir KI. Loperamide poisoning in children. *Lancet* 1990; 335: 363.
- 7 Chow CB, Li SH, Leung NK. Loperamide associated necrotizing enterocolitis. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1986; 75 (6): 1034-36.
- 8 Weaver LT, Richmond SW, Nelson R. Loperamide toxicity in severe protracted diarrhoea. *Arch Dis Child* 1983; 58: 568-69.
- 9 Sweetman SC (red.). *Martindale the complete drug reference*. 33rd edition. London, Chicago: Pharmaceutical press, 2002.
- 10 Dukes MNG, Aronson JK (red.). *Meylers side effects of drugs*. An encyclopedia of adverse reactions and interactions. 14th edition. Amsterdam: Elsevier, 2000.

## Reactie van een lezer

Met veel interesse heb ik het artikel over cholesterolverlagende margarines gelezen (Apothekers Vademecum nr. 7 - juli 2004 *Zijn cholesterolverlagende margarines werkzaam en is er een interactie met statines?*).

Ik miste nog een stukje over de combinatie van plantensterolen in combinatie met ezetimibe (Ezetrol®). Misschien wel een open deur gezien het werkingsmechanisme van ezetimibe, maar toch. MSD meldt in de patiëntenbijsluiters niets over deze combinatie. Uit onderzoek bij patiënten met sitosterolemie blijkt dat ezetimibe de opname van plantensterolen met 21% reduceert (*Circulation* 2004, Mar 2; 109 (8): 966-71; *Epub* 2004, Feb 09). Wij adviseren gebruikers van ezetimibe dan ook om het gebruik van functional foods met plantensterolen te heroverwegen.

ANTWOORD VAN A.K. MANTEL-TEEUWISSE EN O.H. KLUNDEL, DISCIPLINEGROEP FARMACO-EPIDEMIOLOGIE & FARMACOTHERAPIE, UTRECHT INSTITUTE FOR PHARMACEUTICAL SCIENCES (UIPS), FACULTEIT FARMACEUTISCHE WETENSCHAPPEN, UNIVERSITEIT UTRECHT.

Terecht merkt de lezer op dat wij bij de beantwoording van bovenstaande vraag geen aandacht besteden aan de combinatie van ezetimibe en fytoosterolen.

Hoewel beide middelen de absorptie van cholesterol in de darmen verminderen, doen zij dit op verschillende wijze. Om in het lichaam te kunnen worden opgenomen, wordt cholesterol in de darm in micellen verpakt. Fytoosterolen gaan door hun structurele verwantschap een competitie aan met cholesterol. Het cholesterol wordt verdrongen uit de micellen en de absorptie van cholesterol neemt af (1). Fytoosterolen beïnvloeden dus de eerste fase van de cholesterolabsorptie waarin de micelvorming plaatsvindt (2). De tweede fase in de absorptie is de opname van cholesterol in de enterocyten. Hoewel de opname kan geschieden door een passieve diffusie, spelen actieve cholesteroltransport-eiwitten waarschijnlijk een prominente rol (2). Tot op heden is het onduidelijk welke eiwitten precies als dergelijke transporteiwitten fungeren. Het remmen van dergelijke eiwitten biedt echter de mogelijkheid om de absorptie van cholesterol te remmen.

Ezetimibe is het eerste geneesmiddel dat op deze manier aangrijpt. Het middel wordt na opname in het lichaam snel gegluconideerd (3). Het gluconide wordt vervolgens vooral teruggevonden in de microvilli van enterocyten waar het de opname van zowel cholesterol als van fytoosterolen blokkeert.

Het lijkt er dus op dat ezetimibe aangrijpt op een eiwit dat in zijn algemeenheid de opname van sterolen in de enterocyten remt.

In het door de lezer geciteerde artikel is de effectiviteit van ezetimibe bestudeerd bij patiënten met sitosterolemie (4). Sitosterolemie is een zeldzame, erfelijke aandoening waarbij een tweetal van de bekende transporteiwitten niet goed meer functioneert. Normaal gesproken pompen zij fytoosterolen terug vanuit de enterocyten naar het darmlumen en vanuit de lever naar de gal. Daardoor blijft de opname van fytoosterolen in het bloed zeer beperkt. Bij sitosterolemie vindt door het defect in de twee transporteiwitten een opeenhoping van fytoosterolen in het lichaam plaats, wat tot vroege atherosclerose en cardiovasculaire sterfte kan leiden.

Uit het genoemde onderzoek is gebleken dat ezetimibe bij deze patiënten de serumconcentraties van sitosterol en camosterol met respectievelijk 21% en 24% doet afnemen (4). Het effect van ezetimibe op de afname van het cholesterolgehalte is doorgaans kleiner, omdat het lichaam als reactie op de afgenomen cholesterolabsorptie de novosynthese verhoogt (3).

Er is geen onderzoek gepubliceerd naar de cholesterolverlagende effecten van het gecombineerd gebruik

van ezetimibe en phytosterolen. Het lijkt ons onwaarschijnlijk dat de combinatie een nadelig effect heeft, zoals in de reactie van de lezer wordt gesuggereerd. Eén van de mogelijke nadelen van de toepassing van met phytosterolen verrijkte producten is een stijging van phytosterolen in het plasma.

Deze stijging is in de praktijk echter minimaal en zal door een combinatie met ezetimibe alleen maar verder worden beperkt. Hierbij is dus eerder sprake van een gunstig dan van een ongunstig effect van de combinatie.

Theoretisch gezien zou er zelfs een synergistisch effect tussen deze middelen kunnen optreden aangezien ze op twee verschillende plaatsen op de cholesterolabsorptie aangrijpen. De grootte van het mogelijk synergistisch effect in de praktijk en het nut van de combinatie zal nader onderzocht moeten worden om meer duidelijkheid hieromtrent te scheppen.

*Referenties:*

- 1 Heinemann T, Kullak-Ublick GA, Pietruck B, Bergmann K von. Mechanisms of action of plant sterols on inhibition of cholesterol absorption. Comparison of sitosterol and sitostanol. Eur J Clin Pharmacol 1991; 40: S59-63.
- 2 Turley SD, Dietschy JM. Sterol absorption by the small intestine. Curr Opin Lipidol 2003; 14: 233-40.
- 3 Sudhop T, Bergmann K von. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolaemia. Drugs 2002; 62: 2333-47.
- 4 Salen G, Bergmann K von, Lutjohann D, et al. Ezetimibe effectively reduces plasma plant sterols in patients with sitosterolemia. Circulation 2004; 109: 966-71.

**BRIEFKAART**

Geachte Collegae,

Kunt u mij antwoord geven op de volgende vraag:

---

---

---

---

---

---

---

Stempel:

postzegel niet nodig



**Apothekers Vademecum**  
**Antwoordnummer 2743**  
**3970 WJ Houten**



**APOTHEKERS VADEMECUM**  
wordt gratis gezonden aan alle  
apothekers en ziekenhuisapothekers

**Uitgever:**

mevr. A.J.J.M. van Meyel, 030-6383767

e-mail: a.meyel@bsl.nl

**Redactie-coördinatie:**

Caroline Andriessen, 030-6383862

e-mail: c.andriessen@bsl.nl

Oplage: 1.500

Abonnementen: € 58,50

Prijswijzigingen voorbehouden.

Het verlenen van toestemming tot publicatie in deze uitgave houdt in dat de Standaardpublicatievoorwaarden van Bohn Stafleu van Loghum BV, gedeponceerd ter griffie van de rechtbank te Utrecht onder nummer 281/2003 van toepassing zijn, tenzij schriftelijk anders is overeengekomen.

De Standaardpublicatievoorwaarden zijn in te zien op [www.bsl.nl](http://www.bsl.nl), of kunnen bij de uitgever worden opgevraagd.

Het overnemen en vermenigvuldigen van artikelen en berichten uit dit tijdschrift is slechts geoorloofd met bronvermelding en na schriftelijke toestemming van de uitgever.

**Nederlandsche**  
**Uitgeversverbond**  
Groep uitgevers voor  
vak en wetenschap

Copyright: © 2005  
Bohn Stafleu Van Loghum bv  
Postbus 246 - 3990 GA Houten  
ISSN 1566-7480

