

Geneesmiddel Lactulose

A06AD11, september 2025

Indicatie

- Symptomatische behandeling van obstipatie.
- Wanneer zachte ontlasting gewenst is (zoals bij aambeien of na een operatie aan colon of anus).
- Hepatische encefalopathie: ter behandeling en preventie van (pre)coma hepaticum.*(1-3)

* De indicatie 'hepatische encefalopathie' wordt hier niet besproken, omdat er zeer weinig gegevens over zijn bij oudere patiënten.

Start criterium (START-NL 2020)

- Start laxeermiddel (bijvoorbeeld macrogol, lactulose, magnesiumhydroxide) bij gebruik van opioïd.(4)

Standpunt Ephor en samenvatting

Lactulose wordt door Ephor als mogelijk middel geadviseerd voor de preventie en behandeling van obstipatie wegens bewezen effectiviteit, een gunstig bijwerkingenprofiel, klein interactiepotentiaal en ruime praktijkervaring. **Macrogol** is binnen de groep van de laxantia het middel van voorkeur vanwege uit praktijkervaring minder bijwerkingen (flatulentie) en uit beperkt onderzoek mogelijk grotere effectiviteit.

Dosering:

Begindosering: 15–45 ml stroop (10-30 g lactulose) per dag in 1–2 doses oraal gedurende enkele dagen.

Onderhoudsdosering: 15–30 ml stroop (10-20 g lactulose) per dag in 1–2 doses oraal.

Gebruiksgemak: Lactulose stroop mag verdund of onverdund gegeven worden.

Lactulose moet in een keer ingeslikt worden en mag niet in de mond worden gehouden vanwege het cariogene effect op het gebit. Tijdens behandeling met laxantia wordt het aangeraden om gedurende de dag voldoende te drinken (1,5 tot 2 liter per dag).(1-3)

Stoppen van de medicatie: Lactulose mag in 1x gestopt worden. Er is geen risico op onttrekking bij staken van medicatie.

Ervaring: het aantal in RCTs bestudeerde ouderen is klein tot middel groot (ten minste 205 patiënten ≥65 jaar, en ten minste 145 patiënten ≥70 jaar). De klinische ervaring is echter wel zeer ruim.

Effectiviteit:

Obstipatie

In een oude en kleine RCT onder patiënten met obstipatie was lactulose effectief in het verminderen van obstipatie; Gem. ontlastingsfrequentie/dag (0,66 ± 0,41 vs 0,46 ±

0,31) en aantal dagen met ten minste 1 keer ontlasting (59 vs 44%) waren hoger bij gebruik van lactulose t.o.v. placebo.(7)

Na 8 weken behandeling waren gegevens van respectievelijk 19 en 23 patiënten beschikbaar.(6,7)

In een enkelblind gerandomiseerde studie in verpleeghuispatiënten > 70 jaar met chronische obstipatie werd PEG 4000 (Forlax 10-30 g/dag, n = 118) vergeleken met lactulose (10-30 g/dag, n = 127), gedurende een periode van zes maanden. De gemiddelde leeftijd was 82 jaar. 76% van de patiënten was vrouw. De gemiddelde stoelgangsfrequentie was significant hoger in de PEG 4000 groep (7-7.3/week) vergeleken met de lactulose groep (5.5-6.2/week; $p < 0.05$). (9) Daarnaast werd lactulose vergeleken met macrogol in een multicenter gerandomiseerde trial in 115 patiënten met obstipatie. De dagelijkse stoelgangsfrequentie was hoger in de PEG groep (gemiddeld 1.3, SD 0.7) vergeleken met de lactulose groep (0.9, SD 0.6; $p = 0.005$). (10) Er zijn 3 cross-over RCT's verricht onder oudere patiënten, waarin lactulose is vergeleken met sennoside combinatie, sorbitol en psyllium plus sennoside. Een directe vergelijking op effectiviteit was niet mogelijk, onder andere door het moeilijk vergelijken van doseringen. (11-13)

Preventie obstipatie bij opioïde gebruik

In een open-label RCT werd geen verschil in effectiviteit gezien tussen sennoside en lactulose, bij patiënten met kanker met opioïde gebruik en levensverwachting < 6 maanden.(13)

In een prospectieve open cohort studie onder patiënten met kanker met opioïde- en laxantia gebruik was de Numeric Rating Scale (NRS) 0-10 voor ernst van obstipatie significant hoger bij patiënten behandeld met lactulose dan bij patiënten behandeld met polyethyleenglycol (PEG, macrogol) of sodium picosulfate (SPS) (NRS 3.8 lactulose vs 2.2 PEG en 2.7 SPS, $p = 0.01$). Het aantal patiënten in de lactulose groep was relatief klein en de studiepopulatie heterogeen.(14)

Bijwerkingen:

Zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen: diarree.(1-3)

Vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen: flatulentie, buikpijn, misselijkheid, braken.(1-3) Het gebruik van chronisch hoge doseringen lactulose kan leiden tot diarree waarbij bij ouderen eerder dehydratie zou kunnen ontstaan.

De systemische blootstelling aan lactulose is verwaarloosbaar.(1-3)

Interactiepotentieel: klein (met <5 geneesmiddelen(groepen)).(3)

Farmacokinetiek:

Lactulose wordt na orale toediening nauwelijks geabsorbeerd (<2%) en wordt in het colon gemetaboliseerd door bacteriën tot organische zuren. Bij deze omzetting komt ook gas (waterstof en kooldioxide) vrij. Bij doses >40-75 ml (25-50 g) kan een deel onveranderd worden uitgescheiden. Bij lagere doseringen is de omzetting volledig. De daling van de pH en de osmotische veranderingen bevorderen de peristaltiek en normaliseren de consistentie van de feces. De laxerende werking treedt in na 2-3 dagen. (1-3)

Uitgebreide tekst

Dosis

Lactulose stroop is beschikbaar met 667 mg/ml of 670 mg/ml lactulose.
1,5 ml lactulose stroop komt overeen met ongeveer 1 g lactulose.(1-3)

Obstipatie

Begindosering: 15–45 ml stroop (10-30 g lactulose) per dag in 1–2 doses oraal.
Onderhoudsdosering: 15–30 ml stroop (10-20 g lactulose) per dag in 1–2 doses oraal.

Op basis van de respons op de behandeling kan de startdosering na enkele dagen aangepast worden naar de onderhoudsdosering. Er kunnen een aantal (2-3) dagen behandeling nodig zijn voordat het effect van de behandeling optreedt.(1-3)

Is dosisaanpassing bij ouderen nodig?

Er is geen dosisaanpassing bij ouderen nodig.(1)

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in dosis respons?

Niet bekend.

Doseringsaanpassing bij nierinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie nodig.(1)

Doseringsaanpassing bij leverinsufficiëntie:

Er is geen dosisaanpassing bij leverinsufficiëntie nodig.(1)

Gebruiksgemak

Doseringsfrequentie en toediening

Obstipatie

Begindosering: 15–45 ml stroop (10-30 g lactulose) per dag in 1–2 doses oraal.
Onderhoudsdosering: 15–30 ml stroop (10-20 g lactulose) per dag in 1–2 doses oraal.

Lactulose stroop mag verdund of onverdund gegeven worden. Lactulose moet in een keer ingeslikt worden en mag niet een tijdje in de mond worden gehouden.
Bij eenmaal-dagelijkse dosering moet de dosering steeds op hetzelfde tijdstip worden ingenomen, bijvoorbeeld tijdens het ontbijt.
Tijdens behandeling met laxantia wordt het aangeraden om gedurende de dag voldoende te drinken (1,5 tot 2 liter per dag).(1-3)

Is de geneesmiddel inname bestudeerd bij ouderen?

Nee.

Stoppen van de medicatie

Is er informatie over stoppen van de medicatie bij ouderen?

Er is geen informatie over het stoppen van lactulose bij ouderen. Er is geen risico op onttrekking bij het staken van lactulose.

Ervaring

Aantal ouderen bestudeerd in Randomized Controlled Trials (RCTs)

Hoeveel patiënten zijn er geïncludeerd:

≥ 65 jaar: ten minste 205

≥ 70 jaar: ten minste 145

Praktijkervaring

Hoeveel patiënten gebruiken het middel in Nederland? (bron: GIP-databank 2024)(5)

65-74 jaar: 2353 mannen en 3527 vrouwen

≥75 jaar: 4.972 mannen en 8.858 vrouwen

Lactulose is sinds 1995 internationaal in de handel.

Effectiviteit

Wat is de mate van evidence voor effectiviteit op eindpunten voor de gekozen indicatie bij ouderen?

Obstipatie

Systematische reviews, meta-analyse

In een systematische review uit 2021 werd bij patiënten ≥ 65 jaar met obstipatie de effectiviteit van verschillende laxantia, waaronder lactulose, onderzocht. Op basis van twee dubbelblinde placebo-gecontroleerde studies (n= 50 in lactulose groep, n=44 in placebogroep) was lactulose effectief in het verminderen van obstipatie (RR 0,30 95% CI 0,16-0,57, p = 0,0003). Geïncludeerde studies komen uit 1968 en 1978, kwaliteit werd als laag beoordeeld en de definitie van de uitkomstmaat verschilde. Gegevens van één van de RCT's zijn ons bekend; hierin werd het effect van lactulose 30 ml/dag (n=20, gem. leeftijd 85 jaar, 85% vrouw) vergeleken met placebo (n=25, gem. leeftijd 87 jaar, 88% vrouw). Na 8 weken behandeling waren gegevens van respectievelijk 19 en 23 patiënten beschikbaar. Gem. ontlastingsfrequentie/dag ($0,66 \pm 0,41$ vs $0,46 \pm 0,31$) en aantal dagen met ten minste 1 keer ontlasting (59 vs 44%) waren hoger bij gebruik van lactulose.(6,7)

Placebo gecontroleerde studies

Geen.

Actief gecontroleerde studies

In een enkelblind gerandomiseerde studie in verpleeghuispatiënten > 70 jaar met chronische obstipatie werd PEG 4000 (Forlax 10-30 g/dag, n = 118, gemiddelde leeftijd 83 jaar, 76% vrouw) vergeleken met lactulose (10-30 g/dag, n = 127, gem. leeftijd 82 jaar, 76% vrouw), gedurende een periode van zes maanden. De gemiddelde stoelgangsfrequentie was significant hoger in de PEG 4000 groep (7-7.3/week) vergeleken met de lactulose groep (5.5-6.2/week; p<0.05). Er was geen significant verschil in aantal patiënten(%) met normale consistentie van ontlasting bij 6 maanden. (9)

In een dubbelblinde cross-over RCT werden 77 geïnstitutioneerde patiënten (gemiddelde leeftijd 83 jaar, 74% vrouw) met chronische obstipatie gedurende 2 weken behandeld met sennoside combinatie (10-20 ml/dag) en (lactulose)placebo, en

gedurende 2 weken met lactulose (30-60 ml/dag) en (sennoside)placebo. Washout periode was 3-5 dagen zonder laxantiagebruik. De auteurs concludeerden dat sennoside combinatie en lactulose effectieve behandelingen zijn bij chronische obstipatie. De behandeling met sennoside resulteerde in hogere ontlastingsfrequentie/dag ten opzichte van lactulose (0,8 (95%CI 0,7-0,9) vs 0,6 (0,5-0,7), $p=0,001$). De scores van consistentie (van 0 = geen ontlasting, 1 = hard tot 5 = dun) waren ook hoger (3,4 (95%CI 3,2-3,6) vs 3,1 (2,9-3,3), $p=0,005$).⁽¹⁰⁾

In een open cross-over RCT werden 30 geïnstitutionaliseerde patiënten ≥ 65 jaar (gemiddelde leeftijd 82 jaar, 83% vrouw) met chronische obstipatie gedurende 5 weken behandeld met een combinatie van psyllium en sennoside (20 ml/dag), en gedurende vijf weken met lactulose (30 ml/dag). In de eerste behandelperiode werden 21 patiënten behandeld met psyllium en sennoside, en 9 met lactulose. In de tweede behandelperiode waren dit respectievelijk 7 en 18 patiënten. Er was een run-in en washout periode van een week. Bisacodyl zetpil werd gegeven indien er > 4 dagen geen ontlasting was geweest.

De ontlastingsfrequentie/week was hoger bij gebruik van psyllium en sennoside, ten opzichte van lactulose (4,5 vs 1,9-2,2/week, $p<0,05$). Het aantal doses bisacodyl/5 weken was lager, maar dit verschil was niet significant (1,0 vs 1,7 in periode 1, en 0,7 vs 1,9 in periode 2). De dosering psyllium en sennoside werd niet gespecificeerd. De auteurs merken op dat deze mogelijk hoger zou kunnen zijn dan de dosering lactulose, wat de beoordeling van de effectiviteit zou kunnen beïnvloeden.⁽¹¹⁾

In een gerandomiseerd dubbelblind cross-over onderzoek werden 30 mannen van 65-86 jaar oud (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met chronische obstipatie gedurende 4 weken behandeld met 70% sorbitol (startdosering 30 ml/dag, vervolgdosering 0-60 ml/dag) en gedurende 4 weken met lactulose (30 ml/dag, 0-60 ml/dag). Voorafgaand aan de eerste en tweede behandelperiode was er een washout periode van 2 weken zonder gebruik van lactulose en sorbitol. Er werden geen significante verschillen in effectiviteit gezien tussen sorbitol en lactulose. Onder andere de ontlastingsfrequentie/week was respectievelijk 6,7 en 7,0/week. Ernst van obstipatie gemeten met VAS (0-100 mm) was 36 en 37mm.⁽¹²⁾

Cohortstudies, case-control studies

Geen.

Preventie obstipatie bij opioïde gebruik

Systematische reviews, meta-analyse

Geen.

Placebo gecontroleerde studies

Geen.

Actief gecontroleerde studies

In een open RCT werd bij patiënten met kanker met opioïde gebruik en levensverwachting <6 maanden, behandeling met sennoside (startdosering 0,4 ml/dag, tot 1,6 ml/dag) ($n=43$, gem. leeftijd 70 jaar, 40% vrouw) vergeleken met lactulose (startdosering 15 ml/dag, tot 60 ml/dag) ($n=48$, gem. leeftijd 66 jaar, 33% vrouw). De helft van de patiënten was tenminste 90% van de tijd bedlegerig. Dosering van opioïde

verschilde niet significant tussen de twee groepen. De maximale follow-up duur was 27 dagen. Er werd geen significant verschil in effectiviteit gezien tussen sennoside en lactulose. Het aantal ontlastingsvrije periode van > 72 uur waren respectievelijk gem. 0,9(1,0) en 0,9(1,0). (13)

Cohortstudies, case-control studies

In een prospectieve open studie werden patiënten met kanker met opioïde- en laxantia gebruik geïncludeerd. Geïncludeerd werden 32 patiënten behandeld met lactulose (gem. leeftijd 66 jaar, 44% vrouw, startdosering 15 ml/dag), 95 met *polyethyleenglycol* (PEG, macrogol) (gem. leeftijd 62 jaar, 47% vrouw, startdosering 13,8 g/dag), en 36 met *sodium picosulfate* (SPS) (gem. leeftijd 62 jaar, 36% vrouw, startdosering 10 mg/dag). De Numeric Rating Scale (NRS) 0-10 voor ernst van obstipatie was significant hoger onder patiënten behandeld met lactulose (gem. $3,8 \pm 3,3$ vs $2,2 \pm 2,3$ vs $2,7 \pm 2,7$, $p=0,01$).

Het aantal patiënten met ontlastingsvrije periode van > 72 uur was 15,6 vs 12,6 vs 11,1%, en de gemiddelde ontlastingsfrequentie/5 dagen was $0,9 \pm 0,9$ vs $2,9 \pm 5,9$ vs $1,8 \pm 2,4$. Er is geen poweranalyse gedaan en de studiepopulatie is heterogeen.(14)

Wat is het number needed to treat (NNT) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Geen uitspraak over te doen.

Is de tijd tot effect (time to benefit) van belang, zo ja is deze berekend bij ouderen?

Niet relevant.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in effectiviteit?

Niet bekend.

Bijwerkingen en veiligheid

Wat zijn de belangrijkste relevante bijwerkingen bij kwetsbare ouderen? Waar mogelijk worden deze vertaald naar incidentiecijfer of number needed to harm.

Systematische reviews, meta-analyse

Geen.

Placebo gecontroleerde studies

Geen.

Actief gecontroleerde studies

In een RCT enkelblind werd bij patiënten ≥ 70 jaar met chronische obstipatie polyethylene glycol 4000 (PEG, macrogol, Forlax) 10-30 g/dag (n=118, gem. leeftijd 83 jaar, 76% vrouw) vergeleken met lactulose 10-30 g/dag (15-45 ml) (n=127, gem. leeftijd 82 jaar, 76% vrouw), gedurende 6 maanden. Er werden geen significante verschillen gezien in aantal bijwerkingen; het aantal patiënten met een mogelijk of waarschijnlijk behandeling-gerelateerd adverse event was bij PEG 20/118 (16,9%) vs bij lactulose 15/127 (11,5%) ($p=0,251$). Diarree werd bij 9,3 vs 9,4% van de patiënten gezien, misselijkheid bij 0,8 vs 1,6% en flatulentie bij 1,7 vs 0%. Buikpijn kwam vaker voor bij patiënten behandeld met PEG (bij 7,6 vs 3,9%), maar aantallen zijn laag en effect van de onderliggende aandoening is niet uitgesloten.(9)

In een dubbelblinde cross-over RCT werden 77 patiënten (gemiddelde leeftijd 83 jaar, 74% vrouw) met chronische obstipatie in verpleeghuis of tijdens langdurige ziekenhuisopname gedurende 2 weken behandeld met sennoside combinatie (10-20 ml/dag) en (lactulose)placebo, en gedurende 2 weken met lactulose (30-60 ml/dag) en (sennoside)placebo. De washout periode was 3-5 dagen zonder laxantiagebruik. Er werden geen significante verschillen in bijwerkingen gezien.(10)

In een gerandomiseerd dubbelblind cross-over onderzoek werden 30 mannen van 65-86 jaar oud (gemiddelde leeftijd 72 jaar) met chronische obstipatie gedurende 4 weken behandeld met 70% sorbitol (startdosering 30 ml/dag, vervolgdosering 0-60 ml/dag) en gedurende 4 weken met lactulose (30 ml/dag, 0-60 ml/dag). De symptoomscore was het gemiddelde van wekelijkse scores op een schaal van 0(niet) tot 3(ernstig) tijdens behandeling. De symptoomscore voor misselijkheid was hoger tijdens behandeling met lactulose (0,8 vs 1,4, 95%BI 0,04-1,04, $p < 0,05$), maar klachten waren veelal mild. Scores voor andere symptomen zoals diarree en flatulentie verschilden niet. Symptoomscore voor flatulentie was voor beide groepen hoog (3,6 vs 4,5), symptoomscore voor krampen was respectievelijk 1,5 en 1,6.(12)

In een open RCT werd bij patiënten met kanker met opioïde gebruik en levensverwachting < 6 maanden, behandeling met sennoside (startdosering 0,4 ml/dag, tot 1,6 ml/dag) (n=43, gem. leeftijd 70 jaar, 40% vrouw) vergeleken met lactulose (startdosering 15 ml/dag, tot 60 ml/dag) (n=48, gem. leeftijd 66 jaar, 33% vrouw). Het aantal patiënten met gastro-intestinale bijwerkingen verschilde niet; gedurende de eerste 7 dagen van behandeling traden die bijwerkingen (diarree, braken en buikkrampen) op bij 3 (7%) patiënten behandeld met sennoside en bij 3 (6%) patiënten behandeld met lactulose.(13)

Cohortstudies, case-control studies

Geen.

Zeer vaak (>10%) voorkomende bijwerkingen: diarree.(1-3)

Vaak (1-10%) voorkomende bijwerkingen: flatulentie, buikpijn, misselijkheid, braken.(1-3)

Wat is het number needed to harm (NNH) bij toepassing bij de (kwetsbare) oude patiënt?

Geen uitspraak over te doen.

Zijn er leeftijd gerelateerde verschillen in bijwerkingen?

Niet bekend.

Is een post-authorisatie safety studie bij ouderen gepland?

Nee.

Anticholinerge effecten: geen*.

Delier: nee*.

Duizeligheid: nee (tenzij ondervulling/dehydratie door diarree).

Valneiging en/of motorische functie: nee.

Sedatieve effecten: nee*.

Orthostatische effecten: nee (tenzij ondervulling/dehydratie door diarree).

Invloed op voedselinname: ervaren van gastro-intestinale bijwerkingen zou een negatieve invloed op voedselinname kunnen hebben.

Hemostase: nee*.

Cardiovasculaire bijwerkingen: nee*.

Cognitie: nee*.

Invloed op rijvaardigheid: nee.

Intoleranties en/of allergieën: overgevoeligheid, huiduitslag, jeuk, urticaria en erytheem zijn gemeld.

* De systemische blootstelling aan lactulose is verwaarloosbaar.

Interactiepotentieel

Zijn er belangrijke geneesmiddelen interacties?

Toename concentratie 'geneesmiddel'

Geen

Afname concentratie 'geneesmiddel'

Geen

Overige interacties

Lactulose kan in geval van diarree kaliumverlies, dat reeds optreedt bij gebruik van andere geneesmiddelen (bv. thiazide-diuretica, corticosteroiden), vergroten, met meer kans op toxische effecten van digoxine.

Bij gebruik van vitamine K-antagonisten leidt gebruik van lactulose mogelijk tot een sterkere anticoagulerende-werking, wanneer vitamine K absorptie wordt verminderd door de laxerende werking.(1-3)

Het interactiepotentieel

Het interactiepotentieel is klein bij < 5 klinisch relevante interacties met geneesmiddelen(groepen).(3)

Zijn er belangrijke geneesmiddel-ziekte interacties?

Bij gastro-intestinale obstructie (anders dan door obstipatie), -perforatie of hoog risico hierop, is gebruik van lactulose gecontra-indiceerd.

Vanwege de aanwezigheid van vrije suikers (fructose, galactose en lactose) is voorzichtigheid geboden bij diabetes mellitus bij gebruik in hoge dosering, zoals bij hepatische encefalopathie. Verder is voorzichtigheid geboden bij het syndroom van Roemheld (een gastro-cardiaal syndroom), aangezien lactulose gasophoping in de darm kan veroorzaken.

Bij hereditaire fructose-intolerantie, galactosemie en lactasedeficiëntie, wordt gebruik van lactulose niet aanbevolen, aangezien lactulose een disacharide is van fructose en galactose, en een derivaat van lactose.(1-3)

Werkingsmechanisme en Farmacokinetiek

Lactulose is een synthetisch derivaat van lactose. Het wordt nauwelijks geabsorbeerd (<2%). In het colon wordt het door de darmflora omgezet in organische zuren zoals melk- en azijnzuur, kooldioxide en waterstof. Bij doses >40-75 ml (25-50 g) lactulose kan een deel onveranderd worden uitgescheiden. Bij lagere doseringen is de omzetting volledig. De daling van de pH en de osmotische veranderingen bevorderen de peristaltiek en normaliseren de consistentie van de feces. De laxerende werking treedt in na 2-3 dagen.

Lactulose versterkt als prebioticum de groei van *Bifidobacterium* en *Lactobacillus*, terwijl het *Clostridium* en *Escherichia coli* onderdrukt. Bij (pre)coma hepaticum veroorzaakt lactulose, door verlaging van de pH in het colon en afname van de proteolytische flora, een daling van het ammoniakgehalte in het bloed.(1-3)

Is er een single-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is er een multiple-dose PK studie bij ouderen >65 verricht?

Nee.

Is drug accumulatie te verwachten, zo ja in welke mate?

Nee.

Wordt het geneesmiddel gemetaboliseerd met een hoge extractieratio in de lever?

Nee.

Heeft het geneesmiddel een nauwe therapeutische breedte en/of is er in de praktijk therapeutisch drug monitoring of lab controle gewenst?

Nee. Bij chronisch gebruik van hoge doseringen lactulose met diarree en/of laxantia misbruik, wordt het aanbevolen om serum elektrolyten te controleren (natrium, kalium, magnesium).

Patiënten informatie in de bijsluiter

Is er specifieke informatie voor ouderen in de patiëntenbijsluiter?

Er is geen specifieke informatie voor ouderen in de bijsluiter.

Referenties

1. College ter beoordeling van geneesmiddelen. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en patiëntenbijsluiter Lactulose. [Internet] Available from: https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/smpc/h17374_smpc.pdf [Accessed 29th August 2025]
2. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas. Geneesmiddeltekst Lactulose. [Internet] Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/l/lactulose> [Accessed 29th August 2025]
3. Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP). KNMP Kennisbank. [Internet] Available from: https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S965.html [Accessed 29th August 2025]
4. Ephor, KNMP, NHG. START-NL en STOP-NL 2020. [Internet]. Available from: https://ephor.nl/wp-content/uploads/02_Tabel-1-STOP-NL-criteria-voor-oudere-patie%CC%88nten-versipdf [Accessed 29th August 2025]
5. Zorginstituut Nederland. GIP databank. [Internet] Available from: https://www.gipdatabank.nl/databank?infotype=g&label=00-totaal&tabel=B_03-lftgesl&geg=gebr&item=A06AD11 [Accessed 29th August 2025]
6. Kang SJ, Cho YS, Lee TH, et al. Constipation Research Group of the Korean Society of Neurogastroenterology and Motility. Medical Management of Constipation in Elderly Patients: Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil.* 2021;27(4):495-512.
7. Sanders JF. Lactulose syrup assessed in a double-blind study of elderly constipated patients. *J Am Geriatr Soc.* 1978;26(5):236-9.
8. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for undernutrition in geriatric practice: developing the short-form mini-nutritional assessment (MNA-SF). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(6):M366-72.
9. Chassagne P, Ducrotte P, Garnier P, Mathiex-Fortunet H. Tolerance and Long-Term Efficacy of Polyethylene Glycol 4000 (Forlax®) Compared to Lactulose in Elderly Patients with Chronic Constipation. *J Nutr Health Aging.* 2017;21(4):429-39.
10. Passmore AP, Wilson-Davies K, Stoker C, et al. Chronic constipation in long stay elderly patients: a comparison of lactulose and a senna-fibre combination. *BMJ* 1993;307:769-71
11. Kinnunen O, Winblad I, Koistinen P, Salokannel J. Safety and efficacy of a bulk laxative containing senna versus lactulose in the treatment of chronic constipation in geriatric patients. *Pharmacology.* 1993;47 Suppl 1:253-5.
12. Lederle FA, Busch DL, Mattox KM, West MJ, Aske DM. Cost-effective treatment of constipation in the elderly: a randomized double-blind comparison of sorbitol and lactulose. *Am J Med.* 1990;89(5):597-601.
13. Agra Y, Sacristán A, González M, et al. Efficacy of senna versus lactulose in terminal cancer patients treated with opioids. *J Pain Symptom Manage.* 1998;15(1):1-7.
14. Wirz S, Nadstawek J, Elsen C, et al. Laxative management in ambulatory cancer patients on opioid therapy: a prospective, open-label investigation of

polyethylene glycol, sodium picosulphate and lactulose. Eur J Cancer Care (Engl). 2012;21(1):131-40.