

Concept richtlijn Diarree in de palliatieve fase

Herziene richtlijn
versie 7 februari 2024

COLOFON

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

INHOUDSOPGAVE

Inleiding	3
1. Diagnostiek	11
1.1 Signalering en anamnese	11
1.2 Lichamelijk onderzoek	13
1.3 Aanvullend onderzoek	15
2. Voorlichting	19
3. Preventie	22
4. Beleid	25
4.1 Ondersteunende zorg	25
4.2 Niet-medicamenteuze behandeling	26
4.3 Medicamenteuze behandeling	32
5. Organisatie van zorg	37
6. Tenesmi	39
6.1 Signalering en anamnese	39
6.2 Lichamelijk onderzoek	41
6.3 Aanvullend onderzoek	42
6.4 (Niet-)medicamenteuze behandeling	43
Bijlagen	49
Bijlage Verantwoording	49
Bijlage Samenstelling werkgroep	51
Bijlage Belangenverklaringen	52
Bijlage Methode	53
Bijlage Zoekverantwoording	60
Bijlage Evidence tabellen en grade profielen	95
Bijlage Kennislacunes	107
Bijlage Communicatie- en implementatieplan	108
Bijlage Afkortingen en begrippen	109

1 Inleiding

3 Aanleiding en doel

4 KNMG en IKNL werken nauw samen om het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland te
5 implementeren. Het meerjarenplan richtlijnen palliatieve zorg is hier onderdeel van. In het kader van dit
6 meerjarenplan is de agendacommissie richtlijnen palliatieve zorg aangesteld voor het prioriteren van de
7 te reviseren richtlijnen. In de bijeenkomst van de agendacommissie in juni 2022 is besloten de richtlijn
8 Diarree in de palliatieve fase te herzien in 2022-2024. De huidige richtlijn stamt uit 2010 en is een
9 consensus-based richtlijn. Hiermee voldoet de richtlijn niet meer aan de huidige standaard voor de huidige
10 geldende methodologische kwaliteitseisen.
11 Sinds 1 januari 2024 is de procesbegeleiding van richtlijnen ondergebracht bij stichting PZNL.

13 Doel

14 Een richtlijn bevat aanbevelingen ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse
15 praktijk. De richtlijn Diarree in de palliatieve fase geeft aanbevelingen over signalering en behandeling
16 van diarree, tenesmi en loze aandrang bij patiënten in de palliatieve fase en beoogt hiermee de kwaliteit
17 van de zorgverlening te verbeteren. Voor de herziene richtlijn heeft de werkgroep drie vraagstellingen
18 kunnen prioriteren waarvoor een literatuursearch is uitgevoerd. Op basis van de resultaten van die
19 search zijn vragen beantwoord. Overige (nog onbeantwoorde) vraagstellingen zijn beantwoord op basis
20 van aanwezige kennis in de werkgroep (zoveel mogelijk voortkomend uit resultaten van
21 wetenschappelijk onderzoek en bestaande richtlijnen).

23 Doelpopulatie

24 De richtlijn is van toepassing op volwassenen (18 jaar en ouder) met diarree in de palliatieve fase. Voor
25 'patiënten' kan ook 'cliënten' gelezen worden.

27 Doelgroep

28 Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor mensen waarbij
29 diarree voorkomt in de palliatieve fase, zoals huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, artsen voor
30 verstandelijk gehandicapten, medisch specialisten, verpleegkundig specialisten, verpleegkundigen,
31 verzorgenden, physician assistants, paramedici en apothekers. Voor huisartsen gelden primair de NHG-
32 Richtlijnen. Als de huisarts bij patiënten met diarree in de palliatieve fase niet meer met de NHG-
33 Standaard uitkomt, kan de huisarts gebruikmaken van deze richtlijn. De inhoud van de richtlijn is ook
34 relevant voor zorgverleners in het maatschappelijke en sociale domein en vrijwilligers en hun
35 coördinatoren die werkzaam zijn in de palliatieve fase. Indien in de richtlijn wordt gesproken over
36 zorgverleners rondom mensen met diarree klachten, kunnen afhankelijk van de specifieke situatie van de
37 patiënt alle bovengenoemde zorgverleners bedoeld worden.
38 Voor patiënten zijn afgeleide producten gemaakt op <https://overpalliatievezorg.nl>.

40 Werkwijze

41 De richtlijnwerkgroep is op 6 december 2022 voor de eerste maal bijeengekomen. Op basis van een
42 door de werkgroepleden opgestelde enquête heeft een knelpuntenanalyse plaatsgevonden onder
43 zorgverleners en patiënten(vertegenwoordigers). Na het versturen van de enquête hebben 27
44 zorgverleners gereageerd en knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht (zie bijlage Methode). Op basis
45 hiervan is door de werkgroep een keuze gemaakt voor de volgende onderwerpen (modules):

- 46 • Signalering en anamnese
- 47 • Lichamelijk onderzoek
- 48 • Aanvullend onderzoek (systematisch literatuuronderzoek)
- 49 • Voorlichting
- 50 • Preventie
- 51 • Ondersteunende zorg
- 52 • Niet-medicamenteuze behandeling (systematisch literatuuronderzoek)
- 53 • Medicamenteuze behandeling (systematisch literatuuronderzoek)
- 54 • Organisatie van zorg.

55
56 Daarnaast is er in deze richtlijn ook een module opgenomen over behandeling bij tenesmi (systematisch
57 literatuuronderzoek).

58

59 Voor iedere module werd uit de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. Voor de geprioriteerde
 60 vragen uit de modules: aanvullend onderzoek, (niet) medicamenteuze behandeling en tenesmi, is een
 61 systematische literatuurstudie verricht, de resultaten zijn beoordeeld volgens de methodiek GRADE. De
 62 overige modules zijn onderbouwd met up-to-date evidence uit de oude richtlijn, evidence uit andere
 63 richtlijnen of kennis aanwezig bij de werkgroepleden.

64 Naast evidence uit wetenschappelijk onderzoek is ook de ervaring van de zorgverleners en de unieke
 65 situatie van patiënt en diens naasten, essentieel voor het werken volgens de principes van Evidence
 66 Based Practice (EBP, zie figuur 1). Een uitgebreide beschrijving van de methode waarop deze richtlijn is
 67 ontwikkeld, is te vinden in bijlage Methode.

68



69
 70 *Figuur 1. Elementen Evidence Based Practice*

71
 72 De werkgroep heeft gedurende circa twaalf maanden gewerkt aan de tekst van de conceptrichtlijn. Alle
 73 teksten zijn schriftelijk of tijdens plenaire bijeenkomsten besproken en door de werkgroep geaccordeerd.
 74 De conceptrichtlijn is op 7 februari 2024 ter becommentariëring aangeboden aan alle voor de
 75 knelpuntenanalyse benaderde wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen en
 76 koepelorganisaties. Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid
 77 van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Alle commentaren
 78 werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Aan de commentatoren is
 79 voorafgaand aan de autorisatie teruggekoppeld wat met de reacties is gedaan. De richtlijn is inhoudelijk
 80 vastgesteld op [datum]. Tenslotte is de richtlijn ter autorisatie/instemming gestuurd naar de betrokken
 81 verenigingen/instenties (zie bijlage Verantwoording).

82
 83 Leeswijzer

84 Iedere module of paragraaf in deze richtlijn start met de uitgangsvraag en de bijbehorende
 85 aanbevelingen. In tabel 1 is weergegeven wat een sterke of zwakke aanbeveling inhoudt.

86
 87 Tabel 1. Formulering van aanbevelingen

Sterkte van aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
Sterke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	Gebiedende wijs (Geef de patiënt ..., Adviseer ...)
Zwakke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen.	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.

De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.

Neutraal

...

...

Zwakke
aanbeveling
tegen

De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen.

Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.

De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie niet kiezen.

Sterke
aanbeveling
tegen

De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten.

Gebiedende wijs (Geef niet ..., ontraden)

Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.

88

89 Voor de modules waarvoor een literatuur review is gemaakt volgt vervolgens de literatuurbespreking.
90 Hierin worden de methode van het literatuuronderzoek, de resultaten, de kwaliteit van het bewijs en de
91 conclusies weergegeven.

92 Elke module eindigt met de overwegingen waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd.

93

94 **Begripsbepaling**

95 Definitie palliatieve fase

96 De palliatieve fase is gedefinieerd vanaf het moment dat genezing niet (meer) mogelijk is en het zeker is
97 dat de patiënt vroeger of later aan zijn of haar ziekte zal overlijden. Het kan daarbij zowel gaan om de
98 fase van ziektegerichte palliatie (met palliatieve systemische therapie) als om de fase van uitsluitend
99 symptoomgerichte palliatie.

100

101 Wanneer de palliatieve fase start, is afhankelijk van de onderliggende ziekte. Het is mogelijk dat voor
102 sommige aandoeningen de palliatieve fase al vele jaren voor het te verwachten overlijden begint
103 [IKNL/Palliactief, 2017]. Bij patiënten met kanker start de palliatieve fase als de kanker ongeneeslijk is
104 (geworden). Bij ongeneeslijke ziektes die altijd leiden tot de dood (zoals ALS) start de palliatieve fase bij
105 de diagnose.

106

107 **Afbakening**

108 In de context van deze richtlijn wordt de 'surprise question' ingezet bij de markering van de palliatieve
109 fase: 'zou u verbaasd zijn als uw patiënt binnen een jaar is overleden?' Bij een antwoord 'nee' wordt de
110 palliatieve fase gemarkeerd [IKNL/Palliactief, 2017].

111

112 Definitie palliatieve zorg

113 In het Kwaliteitskader palliatieve zorg NL [IKNL/Palliactief, 2017] wordt palliatieve zorg gedefinieerd als
114 zorg die de kwaliteit van het leven verbetert van patiënten en hun naasten die te maken hebben met een
115 levensbedreigende aandoening of kwetsbaarheid. Door het voorkómen en verlichten van lijden, door
116 middel van vroegtijdige signalering en zorgvuldige beoordeling en behandeling van problemen van
117 fysieke, psychische, sociale en spirituele aard [IKNL/Palliactief, 2017]. Palliatieve zorg heeft oog voor het
118 behoud van autonomie, toegang tot informatie en keuzemogelijkheden bij mensen in de laatste
119 levensfase. Palliatieve zorg heeft de volgende kenmerken:

- 120 • De zorg kan gelijktijdig met ziektegerichte behandeling verleend worden;
- 121 • Generalistische zorgverleners en waar nodig specialistische zorgverleners en vrijwilligers werken
122 samen als een interdisciplinair team in nauwe samenwerking met de patiënt en diens naasten en
123 stemmen de behandeling af op door de patiënt gestelde waarden, wensen en behoeften;
- 124 • De centrale zorgverlener coördineert de zorg ten behoeve van de continuïteit;
- 125 • De wensen van de patiënt en diens naasten omtrent waardigheid worden gedurende het beloop van
126 de ziekte of kwetsbaarheid, tijdens het stervensproces en na de dood erkend en gesteund.

127

128 Definitie diarree

129 **Acute diarree** is een plotseling optredende afwijking van het gebruikelijke defecatiepatroon die < 14
130 dagen bestaat. Frequentie en hoeveelheid van de ontlasting zijn toegenomen en de ontlasting bevat
131 meer water dan gewoonlijk. Ernstige diarree met aanwijzingen voor veel vochtverlies, bij benadering > 6
132 maal per dag diarree al dan niet met braken, heeft een verhoogd risico op dehydratie [NHG 2014].
133

134 **Chronische diarree.** Wanneer de diarree langer dan 14 dagen aanhoudt of recidiveert, spreekt men van
135 chronische diarree, maar deze afbakening is vrij arbitrair [NHG 2014].
136

137 **Paradoxe diarree** of **overloopdiarree** is het schijnbare optreden van diarree bij darmobstructie en
138 faecale impactie: lekkage van dunne ontlasting langs de ingedikte faecesprop [IKNL 2022].
139

140 **Faecale incontinentie** is het onbedoeld verlies van normale of dunne ontlasting.
141

142 Definitie dehydratie

143 Dehydratie, oftewel uitdroging, betekent een tekort aan lichaamswater. Er bestaat geen algemeen
144 aanvaard criterium wanneer er sprake is van dehydratie. Vermindering van de hoeveelheid
145 lichaamsvocht wordt meestal uitgedrukt in procentuele afname van het lichaamsgewicht. In de dagelijkse
146 praktijk wordt de mate van dehydratie echter geschat op grond van anamnese en lichamelijk onderzoek
147 [NHG 2014].
148

149 Onder **terminale dehydratie** wordt dehydratie bij stervende patiënten verstaan, waarbij deze patiënten
150 niet meer in staat zijn de benodigde hoeveelheid vocht tot zich te nemen of bewust geen vocht meer tot
151 zich willen nemen [zie handreiking stoppen met eten en drinken]. Terminale dehydratie is een belangrijke
152 component van de zgn. 'final common clinical pathway': de laatste fase voorafgaande aan het sterven,
153 waarin algehele verzwakking, bedlegerigheid en onvermogen of onwil tot drinken op de voorgrond staan.
154 Wanneer men in deze situatie stopt met drinken, zal de dood vaak binnen enkele dagen intreden. Voor
155 het beleid bij terminale dehydratie, zie de richtlijn Dehydratie en vochttoediening in de palliatieve fase.
156

157 **Prevalentie**

158 Diarree is een van de tien meest voorkomende symptomen in de palliatieve fase van patiënten met
159 kanker; 25-30% van de patiënten geeft aan last van diarree te hebben, naast vermoeidheid (84%), pijn
160 (59%), verminderde eetlust (51%), dyspneu (48%), hoesten (38%), slapeloosheid (32%), misselijkheid
161 (30%), obstipatie (25%) en braken (10%) [Hoekstra 2006, Versluis 2023]; 4.5% van de patiënten geeft
162 aan diarree als meest hinderlijk symptoom te ervaren [Hoekstra 2007].
163

164 Bij patiënten met AIDS in de palliatieve fase wordt diarree door 6-54% van de patiënten aangegeven
165 [Simms 2011].

166 Bij kwetsbare ouderen in de palliatieve fase komt diarree minder vaak voor. Van de 303 oudere patiënten
167 (48% ≥ 85 jaar) die palliatieve zorg kregen in een hospice of zorginstelling had 1.9% diarree [Rodriguez
168 2010].
169

170 Acute diarree ten gevolge van infecties komt het meest voor.
171

172 **Ontstaanswijze**

173 De volgende mechanismen kunnen leiden tot diarree:

- 174 • verminderde resorptie van de darminhoud (**osmotische diarree**), bijvoorbeeld bij gebruik van
175 osmotische laxantia of andere medicamenten, colitis ulcerosa, verminderd resorberend oppervlak
176 door operaties of fistels, te snelle toediening of te hoge dosering van sondevoeding;
- 177 • verhoogde secretie van water en elektrolyten in de darm (**secretore diarree**), bijv. bij infecties, als
178 bijwerking van chemotherapie of radiotherapie of als paraneoplastisch verschijnsel; deze vorm van
179 diarree is onafhankelijk van de voedselinname van de patiënt en persisteert bij vasten;
- 180 • veranderde motiliteit van het darmkanaal en daardoor vertraagde passage en bacteriële overgroei of
181 juist versnelde passage (**motorische diarree**), bijvoorbeeld bij gebruik van peristaltiekbevorderende
182 laxantia, na blokkade van de plexus coeliacus of door autonome neuropathie ten gevolge van
183 diabetes mellitus;
- 184 • malabsorptie: leidt met name tot **steatorroe** (uitscheiding van vet met de faeces).
185

186 **Beloop**
 187 Er zijn geen aanwijzingen dat voorkomen van klinisch relevante diarree toeneemt in het laatste
 188 levensjaar van mensen met kanker in de palliatieve fase [Versluis 2023].
 189 Het natuurlijk beloop van een acute infectieuze diarree is meestal gunstig, na 10 dagen is 90%
 190 klachtenvrij, de gemiddelde genezingsduur is 4-7 dagen, dehydratie komt zelden voor.
 191 Bij ernstige en/of langdurige diarree bestaat er een verhoogd risico op dehydratie, vooral bij oudere
 192 patiënten, in verband met het vaak aanwezig zijn van een verminderde dorstprikkel, frequent
 193 diureticagebruik en/of verminderd concentratievermogen van de nieren.
 194 Diarree kan leiden tot hypovolemie, hyper- of hyponatriëmie, metabole acidose of alkalose en hypo- of
 195 hyperkaliëmie. De kans op hyperkaliëmie is verhoogd bij ouderen, patiënten met verminderde nierfunctie
 196 en patiënten die kaliumverhogende geneesmiddelen gebruiken.
 197 Hypo- en hyperkaliëmie zijn levensbedreigende toestanden met onbehandeld een hoge mortaliteit.
 198 Symptomen van hypokaliëmie zijn: spierzwakte, kramp, myalgie, paresthesieën, afname van
 199 peesreflexen, hartritmestoornissen (ECG-afwijkingen) en nierfalen. Symptomen van hyperkaliëmie zijn:
 200 een slecht reagerende patiënt, slaphed, dyspneu en hypotensie (< 90 mmHg) [NHG 2014].
 201

202 **Oorzakelijke en beïnvloedende factoren**
 203

<i>Acute diarree</i>	
Infectieus	Acute infectieuze gastroenteritis viraal: noro- en rotavirus; bacterieel: campylobacter jejuni; salmonella, escherichia coli, EHEC/STEC; <i>Clostridioides difficile</i>
Voedingsfactoren	Sondevoeding
Chemotherapie	5-fluorouracil (colitis)
	Irinotecan
	Docetaxel
Radiotherapie	Bestraling bekken

204 [NHG 2014, Cherny 2004]
 205
 206

Chronische diarree	
Infectieus	Darminfecties met parasieten: Giardiasis Clostridioides difficile(CD)
Darmobstructie	Paradoxale diarree
Medicatie	Laxantia IJzerpreparaten NSAID's Antibiotica (pseudomembraneuze colitis, verstoring darmflora) Magnesiumbevattende antacida Misoprostol Beta blokkers ACE-remmers SSRI's Stoppen met opioïd
Co-morbiditeit	Prikkelbare darm syndroom Inflammatoire darmziekten Coeliakie Diabetes mellitus (DM) Hyperthyreoïdie

	Chronische pancreatitis
	Neuro endocriene tumoren, carcinoïd syndroom
Malabsorptie	Bacteriële overgroei dunne darm
	Pancreasinsufficiëntie
	Galzout malabsorptie

207 [Cherny 2004, Vos 2023]

208

209 Bij acute diarree is er meestal sprake van een infectieus agens dat in de meeste gevallen een secretore,
 210 en soms een exsudatieve diarree veroorzaakt. De verwekker kan viraal, bacterieel of parasitair zijn. Een
 211 differentiële diagnose is op basis van het klinisch beeld meestal niet mogelijk en meestal ook niet nodig.
 212 Bij chronische diarree wordt naar schatting bij een derde van de patiënten (niet specifiek in palliatieve
 213 fase) een oorzaak gevonden. Een infectieuze oorzaak komt veel minder vaak voor en betreft
 214 voornamelijk parasitaire infecties. Relatief veelvoorkomend is infectie met *Giardia lamblia* (*giardiasis*). Bij
 215 een symptomatische patiënt staan diarreeklachten op de voorgrond vaak gepaard gaande met
 216 gasvorming, misselijkheid en buikkrampen. Veelal zal de parasiet na 2-3 weken niet meer aantoonbaar
 217 zijn in de feces, waarna de diarreeklachten ook zullen verdwijnen. Er kan echter ook sprake zijn van een
 218 chronisch intermitterend ziektebeeld (relaps) waarbij asymptomatische perioden worden afgewisseld met
 219 episoden van diarree. Klinische symptomen hierbij zijn gewichtsverlies, algehele malaise en
 220 vermoeidheid [RIVM 2019].

221

222 Tot de zeldzamere oorzaken van diarree behoort de toxineproducerende bacterie *Clostridioides difficile*.
 223 Kolonisatie komt vooral voor in ziekenhuizen, maar ook daarbuiten. Risicofactoren zijn hoge leeftijd,
 224 ernstige ziekte en (mogelijk) maagzuurremming. Een antibioticum (*Cefalosporines*, *clindamycine* en
 225 *fluoroquinolonen*) kan tot drie maanden na de behandeling een infectie door *C. difficile* uitlokken [NHG
 226 2014]. Een *Clostridioides difficile* infectie gaat vaak samen met koorts, buikpijn of buikkrampen. Een
 227 milde tot matig ernstige infectie duurt ongeveer 20 dagen. De kans op uitdroging is groot. De infectie kan
 228 ook fulminant verlopen met een soms dodelijke (pseudomembraneuze) colitis. Dan kan bloed bij de
 229 ontlasting zitten [RIVM 2014].

230

231 Soms is er sprake van een (bekende) co-morbiditeit zoals een inflammatoire darmziekte (IBD) of
 232 Coeliakie, een abnormale immunerespons op gluten. Daarnaast kunnen ook geneesmiddelen als
 233 antibiotica, laxantia, digitalis, beta-blokkers, NSAID's, diuretica, colchicine, cytostatica en
 234 magnesiumzouten chronische diarree veroorzaken, meestal op basis van versnelde darmassage. Een
 235 zeer veel voorkomende oorzaak van chronische diarree in de palliatieve fase is het routinematig
 236 voorschrijven van (te veel) laxantia.
 237 Op dezelfde wijze (versnelde darmassage) kunnen hormonale functiestoornissen zoals diabetes
 238 mellitus, hyperthyreoïdie of carcinoïdsyndroom chronische diarree veroorzaken. Ongeveer 20% van de
 239 mensen met een neuroendocriene tumor (NET) ontwikkelen een carcinoïdsyndroom, gekenmerkt door
 240 flushing(90%) en diarree (70%). De flushing ontstaat acuut, is roze- rood van kleur en omvat gelaat en
 241 romp. Carcinoïd syndroom (CS) is een paraneoplastisch syndroom dat wordt geassocieerd met de
 242 excretie van ongeveer 40 vasoactieve hormonen, voornamelijk 5-hydroxytryptamine (5-HT) [Gade 2020].

243

244 Andere oorzaken van chronische diarree om te overwegen zijn pancreasenzym insufficiëntie en galzout
 245 malabsorptie. De laatste kan ontstaan als gevolg van problemen van de darm (ileum) waar galzout
 246 absorptie plaats vindt. Denk aan ontsteking of verwijdering van het ileum bij de ziekte van Crohn of
 247 behandeling van kanker. Het kan ook ontstaan na galblaasverwijdering, bij coeliakie, chronische
 248 pancreatitis, radiotherapie of ten gevolge van bacteriële overgroei in de dunne darm. De diarree is
 249 meestal frequent (>10x/dag), en treedt soms ook 's nachts op. Faeces kan grijsig-bleek van kleur zijn en
 250 moeilijk door te spoelen, soms heeft het ongebruikelijke kleuren (groen, geel, oranje) [Vos 2023].

251

252 Exocriene pancreasinsufficiëntie (onvoldoende uitscheiding van vet- eiwit- en koolhydraatsplitsende
 253 enzymen en van bicarbonaat) leidt tot malabsorptie. Symptomen zijn buikpijn na de maaltijd, vette,
 254 stinkende diarree en een opgeblazen gevoel en gewichtsverlies. Vaak vindt men vitaminetekorten. Een
 255 insulinetekort kan de bloedsuiker doen stijgen. Zo kan zelfs diabetes ontstaan. De oorzaken in de
 256 palliatieve fase kunnen zijn: pancreas tumor, pancreas resectie, obstructie van de pancreas, chronische
 257 pancreatitis of gastrectomie [Wilcock 2020].

258
259 De peristaltiek van de dunne darm houdt de bacteriepopulatie binnen bepaalde grenzen. Veranderingen
260 in deze peristaltiek (bijvoorbeeld door adhesies), anatomische veranderingen van de darm (bijvoorbeeld
261 Gastro- of enterocolische fistel, korte darm syndroom na resectie van maag of ileum, na colectomie en/of
262 ileostoma) kunnen leiden tot bacteriële overgroei in de dunne darm. Heeft deze overgroei voldoende
263 omvang bereikt, dan is de kans op malabsorptie groot. Hierdoor kan gisting ontstaan met diarree als
264 gevolg.
265 Bij het merendeel van de patiënten met chronische diarree is er echter sprake van functionele diarree,
266 vaak passend bij een prikkelbaar darmsyndroom [Vos 2023].
267
268 Er kan ook sprake zijn van paradoxale diarree bij darmobstructie. Darmobstructie wordt meestal
269 veroorzaakt door obstipatie, daarnaast is maligne darmobstructie een veel voorkomend probleem bij
270 patiënten met een uro-genitale, of gastro-intestinale maligniteit; bij benadering 42% van de vrouwen met
271 ovariumcarcinoom hebben een darmobstructie in de palliatieve eindfase. Maligne darmobstructie is vaak
272 het resultaat van intra-abdominale tumor massa of diffuse carcinomatosis die occlusie van de darm,
273 problemen met motiliteit van de darm of pseudo-obstructie veroorzaken. Deze obstructieve processen
274 veroorzaken faecale ophoping en kunnen paradoxale chronische diarree geven [Cherny 2004].
275
276 **Referenties**
277
278 Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: management of gastrointestinal symptoms in
279 patients with advanced cancer. *Annals of Oncology* 2004;15 (Supplement 4): iv205–iv213.
280
281 Gade A K, Olariu E, Douthit N T. Carcinoid Syndrome: A Review. *2020 Cureus* 12(3): e7186. DOI
282 10.7759/cureus.7186.
283
284 Hoekstra J, de Vos MAR, van Duijn NP, Schade´ E, Bindels PJE. Using the Symptom Monitor in a
285 Randomized Controlled Trial: The Effect on Symptom Prevalence and Severity. *Journal of Pain and*
286 *Symptom Management*.2006; 31(1):22-9.
287
288 Hoekstra J, Vernooij-Dassen MJFJ, de Vos R, Bindels PJE. The added value of assessing the ‘most
289 troublesome’ symptom among patients with cancer in the palliative phase. *Patient Education and*
290 *Counseling* 65 (2007) 223–229.

291 IKNL. Richtlijn Obstipatie in de palliatieve fase 2022. [Internet]. Beschikbaar op:
292 <https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/obstipatie>. [Geraadpleegd 21 december 2023].
293
294 IKNL/Palliactief. Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland. 2017; 1-70.
295
296 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-standaard Acute diarree 2014. [Internet]. Beschikbaar
297 op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-diarree#volledige-tekst-inleiding>. [Geraadpleegd 21
298 december 2023].
299
300 RIVM. Richtlijn Clostridioides difficile 2014. [Internet]. Beschikbaar op:
301 https://lci.rivm.nl/richtlijnen/clostridioides-difficile#index_Diagnostiek. [Geraadpleegd 21 december 2023].
302
303 RIVM. Richtlijn Giardiasis 2019. [Internet]. Beschikbaar op: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/giardiasis>.
304 [Geraadpleegd 21 december 2023].
305
306 Rodriguez KL, Hanlon JT, Subashan Perera S, Jaffe EJ, Sevick. Cross-Sectional Analysis of the
307 Prevalence of Undertreatment of Nonpain Symptoms and Factors Associated With Undertreatment in
308 Older Nursing Home Hospice/Palliative Care Patients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010 June ; 8(3):
309 225–232.
310
311 Simms VM, MSc, Higginson IJ, Harding R. What Palliative Care-Related Problems Do Patients
312 Experience at HIV Diagnosis? A Systematic Review of the Evidence. *J Pain Symptom Manage*
313 2011;42:734e753.
314

- 315 Versluis MAJ, Raijmakers NJH, Baars A, van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Graeff A, Hendriks
316 MP, de Jong WK, Kloover JS, Kuip EJM, Mandigers CMPW, Sommeijer DW, van der Linden YM, van de
317 Poll-Franse LV. Trajectories of health-related quality of life and symptom burden in patients with
318 advanced cancer towards the end of life: Longitudinal results from the eQuiPe study. 2023 *Cancer*; 1-9
319 <https://doi.org/10.1002/cncr.35060>.
320
- 321 Vos ACW, Terveer EM, van't Wout JW, van Wijk ACM, Keller JJ. Chronische diarree in de dagelijkse
322 praktijk. *Ned tijdschr geneeskd*. 2023;167:d7695.
- 323 Wilcock, A, McGeeney L, Kidd E, Mihalyo M, Charlesworth S. Pancreatic enzymes (pancrelipase). *J of*
324 *Pain and symptom management*, 2020;59(4):944-7. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2019.11.008>.
- 325

CONCEPT

326 1. Diagnostiek

327 1.1 Signalering en anamnese

328

329 Uitgangsvraag

330 Welke onderwerpen dienen aan bod te komen bij het afnemen van een anamnese bij patiënten in de
331 palliatieve fase met diarree?

332

333 **Methode:** consensus-based

334

335 **Aanbevelingen**

336 • Vraag bij patiënten met diarree naar:

337 ○ Wat de patiënt precies bedoelt met 'diarree'.

338 ○ Het klachtenpatroon en het aspect van de ontlasting, hierbij kan zo nodig gebruik worden
339 gemaakt worden van de [Bristol Stoelgang Schaal \(BSS\)](#).

340 ○ De duur en het startmoment van de klachten, (onderscheid acuut/chronisch).

341 ○ Intoxicaties en medicatiegebruik, waaronder laxantia.

342 ○ De relatie met voeding (gebruik van vezels, fruit, melk en melkproducten, sorbitol of
343 sondevoeding).

344 ○ Voorkomen van diarree bij naasten en (hun) eventuele buitenlandreizen.

345 ○ Bijkomende klachten (buikpijn of buikkrampen, anorexie, misselijkheid, braken, bloed bij
346 ontlasting, flushes, tenesmi (zie aldaar).

347 ○ Sluit fecale incontinentie en overloop diarree uit (soiling, eerdere obstipatie).

348 ○ Vraag naar voorgeschiedenis (maligniteit in de voorgeschiedenis, eerdere chirurgie, recente
349 radiotherapie of chemotherapie).

350 • Beoordeel (het risico op) dehydratie (dorst, vochtinname, urineproductie, braken, koorts, neiging tot
351 collaps, sufheid, verwardheid, kramp, myalgie, paresthesieën).

352 • Vraag de patiënt naar reeds genomen maatregelen tegen de diarree en het effect daarvan.

353 • Overweeg om een klachtendagboek bij te laten houden door de patiënt/naaste met als doel inzicht te
354 krijgen in frequentie, duur en effect van beleid.

355 **Overwegingen**

356 De werkgroep is van mening dat een goede anamnese het belangrijkste instrument is bij de diagnostiek
357 van diarree. Diarree is een symptoom, de anamnese geeft aanknopingspunten voor mogelijke
358 onderliggende aandoeningen [Bossi 2018]. Als kapstok voor diagnostiek kan een onderscheid gemaakt
359 worden in acute en chronische diarree. Bij immuungecompromitteerde patiënten met een infectieuze
360 diarree kan de diarree overigens langer aanhouden. Chronische diarree kan bij deze patiënten het
361 gevolg zijn van een infectie met een parasiet of een virus (bijvoorbeeld het norovirus). Bij chronische
362 diarree kan nog onderscheid worden gemaakt in waterige, bloederige of vette diarree [Vos 2019].

363

364 Een goede anamnese bij patiënten in de palliatieve fase met diarree bestaat uit vragen naar:

365 • Wat de patiënt precies bedoelt met 'diarree'. Om onnodige of verkeerde aanvullende diagnostiek en
366 beleid te voorkomen, verdient het aanbeveling om te vragen wat de patiënt precies bedoelt met
367 'diarree'.

368 • Het klachtenpatroon en het aspect van de ontlasting, hierbij kan zo nodig gebruik worden gemaakt
369 worden van de Bristol Stoelgang Schaal (BSS) [Blake 2016].

370 • De duur en het startmoment van de klachten, (onderscheid acuut/chronisch).

371 • Intoxicaties en medicatiegebruik, waaronder laxantia.

372 • De relatie met voeding (gebruik van vezels, fruit, melk en melkproducten, sorbitol of sondevoeding)

373 • Voorkomen bij naasten en (hun) eventuele buitenlandreizen.

374 • Bijkomende klachten (buikpijn of buikkrampen, anorexie, misselijkheid, braken, bloed bij ontlasting,
375 flushes, tenesmi (zie aldaar)

376 • Sluit fecale incontinentie en overloop diarree uit (soiling, eerdere obstipatie). Het is belangrijk om

377 diarree van faecale incontinentie te onderscheiden, aangezien dit om ander beleid vraagt. Ook
378 overloop- of paradoxale diarree door darm obstructie moet om die reden worden onderscheiden.

379 Darmobstructie wordt meestal veroorzaakt door obstipatie, daarnaast is maligne darmobstructie een
380 veel voorkomend probleem bij patiënten met een uro-genitale-, of gastro-intestinale maligniteit; bij
381 benadering 42% van de vrouwen met ovariumcarcinoom heeft een darmobstructie in de palliatieve
382 eindfase. Maligne darmobstructie is vaak het resultaat van intra-abdominale tumor massa of diffuse

383 peritonitis carcinomatosa die occlusie/ingroei van de darm, problemen met motiliteit van de darm of
384 (pseudo)-obstructie veroorzaken. Deze obstructieve processen veroorzaken fecale ophoping en
385 kunnen paradoxale diarree geven [Cherny 2004]. Zowel faecale incontinentie als paradoxale diarree
386 kunnen meestal anamnestic worden onderscheiden.

- 387 • Vraag naar voorgeschiedenis (maligniteit in de voorgeschiedenis, eerdere chirurgie, recente
388 radiotherapie of chemotherapie)
- 389 • Vraag naar de impact van de klachten op het welbevinden van de patiënt en diens naasten.
390 Bijkomende klachten van diarree, zoals misselijkheid, braken en irritatie van de perianale huid,
391 wijzen soms op onderliggende oorzaken of complicaties maar kunnen ook grote impact hebben op
392 het welbevinden.

393 Bij ernstige of langdurige diarree moet de hydratatie toestand en (het risico op) dehydratie (dorst,
394 vochtinname, urineproductie, braken, koorts, neiging tot collaps, sufheid, verwardheid, kramp, myalgie,
395 paresthesieën) worden ingeschat. Diarree kan leiden tot hypovolemie, hyper- of hyponatriëmie, metabole
396 acidose of alkalose en hypo- of hyperkaliëmie. De kans op hyperkaliëmie is verhoogd bij ouderen,
397 patiënten met verminderde nierfunctie en patiënten die kaliumverhogende geneesmiddelen gebruiken.
398

399 Vraag de patiënt naar reeds genomen maatregelen tegen de diarree en het effect daarvan.
400 Overweeg om een klachtendagboek bij te laten houden door de patiënt/naaste met als doel inzicht te
401 krijgen in frequentie, duur en effect van beleid. Er is enig bewijs dat het monitoren van de klachten zoals
402 diarree een gunstige invloed heeft op ernst van de klachten. In een gerandomiseerd onderzoek naar het
403 effect van de "symptoom monitor" op de ernst en prevalentie van symptomen, bij patiënten in de
404 palliatieve fase van kanker, vond men een relevante maar niet statistisch significante afname van de
405 ernst voor 8 van de 10 gemonitorde symptomen, waaronder diarree [Hoekstra 2006].
406

407 Referenties

408
409 Blake MR, J. M. Raker JM, Whelan K. Validity and reliability of the Bristol Stool Form Scale in healthy
410 adults and patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.*
411 2016;44:693–703.
412
413 Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, Schuler U, Snegovoy A, Jordan K,
414 Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice
415 Guidelines. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv126-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdy145. PMID:
416 29931177.
417
418 Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: management of gastrointestinal symptoms in
419 patients with advanced cancer. *Annals of Oncology.* 2004;15 (Supplement 4): iv205–iv213.
420
421 Hoekstra J, de Vos MAR, van Duijn NP, Schade´ E, Bindels PJE. Using the Symptom Monitor in a
422 Randomized Controlled Trial: The Effect on Symptom Prevalence and Severity. *Journal of Pain and*
423 *Symptom Management.* 2006; 31(1):22-9.
424
425 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-standaard Acute diarree 2014. [Internet]. Beschikbaar
426 op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-diarree#volledige-tekst-inleiding>. [Geraadpleegd 21
427 december 2023].

428 Vos ACW, Terveer EM, van 't Wout JW, van Wijk ACM, Keller JJ. Chronische diarree in de dagelijkse
429 praktijk. *NedTijdschrGeneeskd.* 2019;167:D7695.

430
431
432
433
434
435
436
437

438 1.2 Lichamelijk onderzoek

439

440 **Uitgangsvraag**

441 Welk lichamelijk onderzoek wordt aanbevolen bij patiënten in de palliatieve fase met diarree?

442

443 **Methode:** consensus-based

444

445 **Aanbevelingen**

- 446 • Overweeg het verrichten van lichamelijk onderzoek bij patiënten met diarree om te achterhalen
447 wat de onderliggende oorzaak zou kunnen zijn en of sprake is van (ernstige) dehydratie.

448 Besteed daarbij aandacht aan:

- 449 ○ Algemene inspectie (suf, tekenen van anemie).
- 450 ○ Lichaamstemperatuur.
- 451 ○ Tekenen van dehydratie (turgor, slijmvliezen, bloeddruk (<90mmHG) en pols
452 (tachycardie).
- 453 ○ Buik auscultatie en palpatie, zo nodig aangevuld met inspectie van de anus (perianale
454 fistels, irritatie van de huid) en een rectaal toucher.
- 455 ○ Overweeg faeces inspectie op: hoeveelheid, kleur, consistentie, bijmenging van bloed
456 en/of slijm.

457

458 **Overwegingen**

459 Bij patiënten met diarree is lichamelijk onderzoek van beperkte waarde [Bossi 2018]. Negatieve
460 bevindingen sluiten onderliggende ziekten niet uit, maar tekenen van anemie of een palpabele tumor bij
461 chronische diarree kunnen soms wel duiden op onderliggende aandoeningen.

462 Overweeg het verrichten van lichamelijk onderzoek bij patiënten met diarree om te achterhalen wat de
463 onderliggende oorzaak zou kunnen zijn en of sprake is van (ernstige) dehydratie. Realiseer dat
464 dehydratie, met name bij ouderen, moeilijk is vast te stellen op basis van lichamelijk onderzoek en dat
465 afwezigheid van symptomen dehydratie niet uitsluit [Hooper L 2015].

466 Besteed bij het verrichten van lichamelijk onderzoek aandacht aan:

467 Algemene inspectie (suf, tekenen van anemie).

- 468 • Lichaamstemperatuur.
- 469 • Tekenen van dehydratie (turgor, slijmvliezen, bloeddruk (<90mmHG) en pols (tachycardie) [NHG
470 2014]. Realiseer dat dehydratie, met name bij ouderen, moeilijk is vast te stellen op basis van
471 lichamelijk onderzoek en dat afwezigheid van symptomen dehydratie niet uitsluit [Hooper 2015].
- 472 • Buik auscultatie en palpatie, zo nodig aangevuld met inspectie van de anus (perianale fistels, irritatie
473 van de huid) en een rectaal toucher. Inspectie van het perianale gebied kan complicaties van de
474 diarree zoals irritatie van de huid aan het licht brengen. Daarnaast kan een fistel, fissuur en
475 aambeien gezien worden. Een rectaal toucher kan verricht worden om palpabele afwijkingen en
476 sfincterdefecten vast te stellen. Als er geen afwijkingen bij een rectaal toucher worden gevonden,
477 sluit dit een onderliggende ziekte niet uit [Vos 2019].
- 478 • Overweeg faeces inspectie op: hoeveelheid, kleur, consistentie, bijmenging van bloed en/of slijm.
479

480 **Referenties**

481

482 Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, Schuler U, Snegovoy A, Jordan K,
483 Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice
484 Guidelines. Ann Oncol. 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv126-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdy145. PMID:
485 29931177.

486

487 Hooper L., Abdelhamid A., Attreed N.J., Campbell W.W., Channell A.M., Chassagne P. et al. Clinical
488 symptoms, signs and tests for identification of impending and current water-loss dehydration in older
489 people. Cochrane Database Syst Rev. 2015; 4: 2015. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009647.pub2>

490

- 491 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-standaard Acute diarree 2014. [Internet]. Beschikbaar
492 op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-diarree#volledige-tekst-inleiding>. [Geraadpleegd 21
493 december 2023].
- 494 Vos ACW, Terveer EM, van 't Wout JW, van Wijk ACM, Keller JJ. Chronische diarree in de dagelijkse
495 praktijk. NedTijdschrGeneeskd.2019;167:D7695.
496

CONCEPT

497 1.3 Aanvullend onderzoek

498

499 **Uitgangsvraag**

500 Wat wordt aanbevolen ten aanzien van aanvullend onderzoek bij patiënten in de palliatieve fase met
501 diarree?

502

503 **Methode:** evidence-based

504

505 **Aanbevelingen**

- 506 • Overweeg bij het aanvragen van aanvullende diagnostiek naar onderliggende oorzaak van diarree
507 hoe de testresultaten gebruikt zullen worden bij aansturen van de behandeling en hoe goed de
508 patient de behandeling van de aandoening zal tolereren. Er moet een duidelijk effect te verwachten
509 zijn op voor de patient belangrijke klinische uitkomsten en deze moeten opwegen tegen bijwerkingen
510 van test en behandeling met in achtneming van de impact van diarree op welbevinden van de
511 patiënt.
- 512 • Overweeg screenend laboratoriumonderzoek op leucocyten, CRP (infecties), mineralen en
513 nierfunctie (hydratie status).
- 514 • Overweeg gerichte aanvullende diagnostiek op verdenking van een specifieke onderliggende
515 oorzaak:
 - 516 ○ Overweeg bij verdenking *Giardia Lamblia*: PCR naar DNA van *Giardia lamblia*.
 - 517 ○ Overweeg bij verdenking *Clostridioides difficile* infectie: fecesonderzoek op Clostridoides
518 (PCR of feceskweek) en toxine.
 - 519 ○ Overweeg bij verdenking malabsorptie galzouten een diagnostische proefbehandeling met
520 cholestyramine.
 - 521 ○ Overweeg bij verdenking bacteriele overgroei in dunne darm een proefbehandeling met
522 antibiotica.
 - 523 ○ Overweeg bij vermoeden van paradoxale diarree tgv darmobstructie anders dan obstipatie een
524 coloscopie afhankelijk van de conditie van de patiënt.
- 525 • Volg specifieke diagnostische richtlijnen voor het monitoren van co-morbiditeit als IBD, Coeliakie,
526 Diabetes Mellitus en Hyperthyreoidie als u een van deze aandoeningen associeert met de diarree.

527

528 **Literatuurbespreking**

529

530 **Inleiding**

531 Diarree kan vele oorzaken hebben. Lang niet alle oorzaken zijn te herkennen op basis van anamnese en
532 lichamelijk onderzoek. Terwijl de onderliggende oorzaak vaak wel de prognose van de diarree bepaalt en
533 vraagt om specifiek beleid. Soms is het beleid echter niet meer haalbaar of gewenst in de palliatieve
534 fase. De vraag is of de diagnostiek dan nog wel van toepassing is. De onderzoeksvraag die gesteld is
535 heeft daarom betrekking op de impact van aanvullende diagnostiek op het welbevinden van de patiënt
536 met diarree in de palliatieve fase.

537

538 **Onderzoeksvragen**

539 Om de uitgangsvragen van deze richtlijn te beantwoorden is een systematische analyse van de literatuur
540 gedaan. De onderzoeksvragen die zijn onderzocht zijn PICO-gestructureerd en luiden:

- 541 1. Wat is het effect van aanvullend onderzoek naar oorzaak van diarree op klachten, de kwaliteit van
542 leven en patiënttevredenheid, bij patiënten in de palliatieve fase?
- 543 2. Welke vocht- en voedingsinterventies zijn geschikt bij het symptomatisch behandelen van diarree?
- 544 3. Wat is het effect van symptomatische medicamenteuze behandeling op het verminderen van
545 diarreeklachten bij patiënten in de palliatieve fase?

546

547 Verderop in de richtlijn worden onderzoeksvraag 2 en 3 verder uitgewerkt.

548

549 Vraag 1. Wat is het effect van aanvullend onderzoek naar oorzaak van diarree op klachten, de kwaliteit
550 van leven en patiënttevredenheid, bij patiënten in de palliatieve fase?

551

552 **Onderzoeksvraag**

P	Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met diarree
---	--

I	Laboratoriumonderzoek (glucose, CRP), faeces kweek, endoscopie
C	Geen aanvullend onderzoek, care as usual
O	Diarree/symptoomverlichting, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid

553 Zoeken en selecteren van studies

554 Op 8 mei 2023 is in de databases OVID Medline, EMBASE, CENTRAL en de Cochrane Database of
555 Systematic Reviews gezocht naar wetenschappelijke literatuur. Deze zoekactie leverde 9235 hits op. Na
556 ontdebelling (N=1308) en het verwijderen van artikelen in een niet-geselecteerde taal (N=192) bleven er
557 7735 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 6.

558 Deze resultaten zijn systematisch geselecteerd op basis van de volgende criteria:

- 559 - Alle inclusiecriteria vermeld in de PICO.
- 560 - Studietype: systematische reviews, meta-analyses, RCTs, observationele vergelijkende studies; voor
561 systematische reviews en meta-analyses waren bijkomende criteria: zoektocht in minstens twee
562 databases, en kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies; abstracts, letters en editorials
563 werden uitgesloten.
- 564 - Taal: Engels, Nederlands.
- 565 - Periode: geen limiet.

566 In eerste instantie zijn de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Voor onderzoeksvraag 1
567 werden hiervan 34 referenties geïncludeerd voor beoordeling op basis van het volledig artikel.

568 Uiteindelijk werd geen enkele studie weerhouden. In bijlage 6 is een volledig overzicht opgenomen van
569 de 34 artikelen die niet werden opgenomen na beoordeling van de volledige tekst met redenen.

570 Omwille van het gebrek aan studies werd op 18 juni 2023 een bijkomende zoekactie gedaan naar
571 systematische reviews, waarbij de populatie werd aangepast naar oncologische patiënten met diarree.
572 Deze zoekactie leverde 7089 hits op. Na ontdebelling (N=690) en het verwijderen van artikelen in een
573 niet-geselecteerde taal (N=367) bleven er 6032 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in
574 bijlage 6. Na beoordeling van de titel en abstract werden 52 referenties geïncludeerd voor beoordeling
575 op basis van het volledig artikel. Uiteindelijk bleef 1 systematische review (Khan 2020) over. In bijlage 6
576 is een volledig overzicht opgenomen van de 51 artikelen die niet werden opgenomen na beoordeling van
577 de volledige tekst met redenen.

578 Resultaten

579 Beschrijving van de studies

580 Het literatuuronderzoek identificeerde één systematische review (weliswaar niet beperkt tot palliatieve
581 patiënten):

- 582 - Khan et al. zochten naar studies die de diagnostische benaderingen evalueerden voor de
583 differentieel diagnostiek bij patiënten met gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren en
584 diarree [Khan 2020]. Het reviewproces gebeurde door onafhankelijke onderzoekers. Ze includeerden
585 44 studies, maar de weinige studies die een interventie uit de PICO evalueerden waren niet
586 vergelijkend.

587

588 Conclusies

Er zijn geen vergelijkende studies over het effect van laboratoriumonderzoek (glucose, CRP), faeces kweek en endoscopie op diarree, kwaliteit van leven en patiënttevredenheid bij patiënten in de palliatieve fase met diarree. [Khan 2020]

589

590 Overwegingen

591 Er is geen onderzoek gevonden naar een effect van aanvullend onderzoek naar oorzaken van diarree op
592 symptomen, kwaliteit van leven en patiënttevredenheid, bij patiënten in de palliatieve fase. Onderzoek bij
593 patiënten met gastro-enteropancreatische neuro-endocriene tumoren en diarree levert geen informatie
594 op over het effect van diagnostiek op symptomen, kwaliteit van leven of patiënttevredenheid. Kahn et al.
595 stellen dat foute diagnoses met aansluitende (onterechte) behandeling geen effect zullen hebben op de
596 diarree, maar wel nadelige gevolgen kunnen hebben voor de kwaliteit van leven van de patiënt [Kahn
597 2020]. Dat geldt voor diagnostiek naar alle onderliggende oorzaken van diarree. Dat maakt dat het
598 inzetten van aanvullende diagnostiek steeds zorgvuldig moet worden overwogen.

599

600 Het lijkt verstandig om op basis van anamnese en lichamelijk onderzoek een inschatting te maken van
601 de kans op een (behandelbare) onderliggende oorzaak van (chronische) diarree. Vervolgens kan met
602 patient en/of diens naasten besproken worden wat de aanvullende diagnostiek inhoudt en wat het beleid
603 en de te verwachten uitkomst daarvan zal zijn. Afhankelijk van de situatie van de palliatieve patient
604 (preterminaal of met nog langere tijd van leven), de ernst van de diarree en impact op de kwaliteit van
605 leven kan de arts inschatten of aanvullende diagnostiek nog van aanvullende waarde kan zijn. Er moet
606 een duidelijk effect te verwachten zijn op voor de patient belangrijke klinische uitkomsten en deze
607 moeten opwegen tegen bijwerkingen van test en behandeling met in achtneming van de impact van
608 diarree op welbevinden van de patient. Gezamenlijk kan dan worden besloten of aanvullende
609 diagnostiek wenselijk is.

610
611 Overweeg zonodig screenend laboratoriumonderzoek op leucocyten, CRP (infecties), mineralen en
612 nierfunctie (hydratie status). Een verhoogde CRP of leucocytose kan wijzen op een infectieuze of
613 inflammatoire oorzaak. Een faeceskweek, inclusief Clostridiodes toxine, kan een met antibiotica
614 behandelbare oorzaak opleveren [Bossi 2018].

615
616 Acute diarree door infectieuze gastro-enteritis wordt veelal door een virus veroorzaakt en gaat meestal
617 zonder behandeling vanzelf over; faecesonderzoek is zelden geïndiceerd. Wanneer onderzoek van
618 faeces wel geïndiceerd is wordt goed beschreven in de NHG richtlijn acute diarree [NHG 2014]
619 Van enkele testen van toepassing bij onderzoek naar oorzaken van chronische diarree heeft de
620 projectgroep verder gezocht naar bestaande evidence based aanbevelingen. We zijn ervan uitgegaan
621 dat co-morbiditeiten veelal bekend zullen zijn en niet incident in de palliatieve fase. Voor diagnostiek voor
622 het monitoren van co-morbiditeit verwijzen we naar vigerende richtlijnen. De tests waarvoor gezocht is
623 naar aanbevelingen in bestaande evidence based richtlijnen zijn PCR naar *Giardia Lamblia*, EIA
624 (screening CD), 5-HIAA **, H2-ademtest en SeHCAT.

625
626 Overweeg gerichte aanvullende diagnostiek op verdenking van een specifieke onderliggende oorzaak:

627
628 *Giardiasis*
629 Overweeg bij verdenking Giardia Lamblia: PCR naar DNA van *Giardia lamblia*. PCR-onderzoek naar
630 DNA van *Giardia lamblia* heeft een sensitiviteit van 91% en een specificiteit van 95% en lijkt daarmee
631 een betrouwbare test [Vos 2023]. Soms heeft aanvullend microscopisch onderzoek meerwaarde. Gezien
632 het frequent voorkomen van Giardia, de impact van de klachten en de mogelijkheid van therapie, wordt
633 aanbevolen *Giardia* op te sporen bij mensen met bijpassende klachten [RIVM 2019].

634
635 *Infectie Clostridioides difficile*
636 Overweeg bij verdenking *Clostridioides difficile* infectie: fecesonderzoek op Clostridioides (PCR of
637 feceskweek) en toxine. Bij iedere patiënt met diarree, tijdens of (tot 3 maanden) na antibioticagebruik,
638 zal een *C. difficile*-infectie moeten worden overwogen. Bij patiënten met andere risicofactoren (hoge
639 leeftijd, onderliggend lijden) en diarree, waarbij de testen voor de gebruikelijke darmpathogenen negatief
640 zijn, is het zinvol om *C. difficile* diagnostiek in te zetten, ook als er geen sprake is van antibioticagebruik
641 [RIVM 2014].

642 Dit kan door middel van een PCR en kweek van de ontlasting. Er kan dan zonodig ook op andere
643 pathogenen worden getest (*Giardia Lamblia*). Omdat het aantonen van toxines essentieel is voor de
644 diagnose *C. difficile*-infectie zal een PCR of kweek altijd gecombineerd moeten worden met een
645 toxinebepaling. Bij verdenking van *C. difficile*-infectie kan vaststellen van de diagnose ook belangrijk zijn
646 om maatregelen te kunnen nemen tegen verspreiding bv in een zorginstelling [RIVM 2014].

647
648 *Malabsorptie galzouten*
649 Overweeg bij verdenking malabsorptie galzouten een diagnostische proefbehandeling met
650 cholestyramine. De werkgroep geeft ter overweging om een diagnostische proefbehandeling met
651 cholestyramine te starten. Daarbij moet worden opgemerkt dat een afname van de diarree door
652 colestyramine geen bewijs is voor galzoutmalabsorptie [Vos 2023].

653
654 *Bacteriële overgroei*
655 Overweeg bij verdenking bacteriële overgroei in dunne darm een proefbehandeling met antibiotica.
656 Diagnostiek hiernaar met een H2 ademtest of een dunne darmaspiraats is belastend. Daarbij heeft de H2
657 ademtest maar een matig discriminerend vermogen [Vos 2023]. Een pragmatischer aanpak is het starten

658 van een proefbehandeling met antibiotica. Amoxicilline/clavulaanzuur, metronidazol, doxycycline en
659 ciprofloxacin kunnen overwogen worden. Enige terughoudendheid is op zijn plaats, gezien het
660 ontbreken van een duidelijke diagnose en de nadelen van antibiotica moeten zorgvuldig worden
661 afgewogen [Vos 2023].

662
663 Een maligne darmobstructie wordt meestal veroorzaakt door een intra-abdominale tumor massa of
664 diffuse peritonitis carcinomatosa die intrinsieke of extrinsieke afsluiting van het darmlumen kan
665 veroorzaken. Motiliteit kan ook verstoord zijn wat leidt tot een pseudo-obstructie. In eerste instantie is het
666 nodig om te bepalen of de obstructie reversibel is of niet en of de obstructie partieel of compleet is.
667 Hiervoor is coloscopie het aangewezen diagnostische onderzoek [Cherny 2004, IKNL 2022].
668 Overweeg bij vermoeden van paradoxale diarree tgv darmobstructie anders dan obstipatie een
669 coloscopie afhankelijk van de conditie van de patient. De meest voorkomende oorzaak van paradoxale
670 diarree is obstipatie, een goede anamnese en eventueel lichamenlijk onderzoek kan de diagnose
671 voldoende bevestigen [IKNL 2022].

672
673 **Haalbaarheid**
674 Anamnese en lichamenlijk onderzoek zal vrijwel altijd haalbaar zijn, eenvoudig bloedonderzoek en
675 feceskweek meestal ook. In enkele gevallen kan zelfs coloscopie overwogen worden.
676 Proefbehandeling met antibiotica bij vermoeden van bacteriele overgroei is een belastende behandeling,
677 die op zichzelf alweer diarree kan geven.

678 **Referenties**

679
680 Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, Schuler U, Snegovoy A, Jordan K,
681 Ripamonti CI; ESMO Guidelines Committee. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice
682 Guidelines. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv126-iv142. doi: 10.1093/annonc/mdy145. PMID:
683 29931177.

684
685 Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: management of gastrointestinal symptoms in
686 patients with advanced cancer. *Annals of Oncology.* 2004;15 (Supplement 4): iv205–iv213.

687
688 IKNL. Richtlijn Obstipatie in de palliatieve fase 2022. [Internet]. Beschikbaar op:
689 <https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/obstipatie>. [Geraadpleegd 26 oktober 2023].

690
691 Khan MS, Walter T, Buchanan-Hughes A, Worthington E, Keeber L, Feuilly M, et al. Differential
692 diagnosis of diarrhoea in patients with neuroendocrine tumours: A systematic review. *World J*
693 *Gastroenterol.* 2020;26(30):4537-56.

694
695 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-standaard Acute diarree 2014. [Internet]. Beschikbaar
696 op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-diarree#volledige-tekst-inleiding>. [Geraadpleegd 21
697 december 2023].

698
699 RIVM. Richtlijn Clostridioides difficile 2014. [Internet]. Beschikbaar op:
700 https://lci.rivm.nl/richtlijnen/clostridioides-difficile#index_Diagnostiek. [Geraadpleegd 26 oktober 2023].

701
702 RIVM. Richtlijn Giardiasis 2019. [Internet]. Beschikbaar op:
703 https://lci.rivm.nl/richtlijnen/giardiasis#index_Diagnostiek. [Geraadpleegd 26 oktober 2023].

704
705 Vos ACW, Terveer EM, van 't Wout JW, van Wijk ACM, Keller JJ. Chronische diarree in de dagelijkse
706 praktijk. *NedTijdschrGeneeskd.*2019;167:D7695.

707

708 2. Voorlichting

709

710 **Uitgangsvraag**

711 Welke voorlichting wordt aanbevolen over preventie en behandeling van diarree bij patiënten in de
712 palliatieve fase met diarree?

713

714 **Methode:** consensus-based

715

716 **Aanbevelingen**

- 717 • Besteed aandacht, toon begrip en erken de ervaren last van diarree in de palliatieve fase. Diarree is
718 een erg vervelend symptoom. Patiënten kunnen naast fysieke klachten door de diarree, zoals pijn,
719 huidletsel en energietekort, ook last hebben van schaamte en zich vies voelen.
- 720 • Houd er rekening mee dat spreken over ontlasting in sommige niet-westerse culturen een taboe kan
721 zijn. Ontlasting is vaak een schaamtevol onderwerp, zowel voor de patiënt als voor de kinderen en
722 familie, zie hiervoor de handreiking '[Palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond](#)'
723 en/of maak gebruik van de folder '[Lessen uit gesprekken over leven en dood](#)'.
- 724 • Ga na in hoeverre het defecatiepatroon van de patiënt veranderd is, wat de ideeën van de patiënt en
725 de mantelzorg over een 'normaal' defecatiepatroon zijn en corrigeer dit zo nodig ([hulpmiddel](#)
726 [afbeeldingen Bristol Stoelgang Schaal](#)). Ga na wat de patiënt zelf al gedaan heeft tegen de diarree
727 en wat het effect hiervan was.
- 728 • Sluit je uitleg aan op het taalniveau van de patiënt. Pharos heeft de website '[begrijp je lichaam](#)' met
729 eenvoudige uitleg en afbeeldingen van het maagdarmstelsel.
- 730 • Leg het volgende uit:
 - 731 ○ Wat de term diarree betekent.
 - 732 ○ Indien van toepassing: wat paradoxale diarree (overloopdiarree) is, dat hierbij in feite sprake
733 is van obstipatie of darmobstructie en dit dus als zodanig behandeld moet worden.
 - 734 ○ Wat de mogelijke oorzaak is van de diarree. Leg uit dat als de oorzaak niet kan worden
735 weggenomen, voedingsmaatregelen de diarree nauwelijks kunnen beïnvloeden.
 - 736 ○ Geef uitleg dat voeding *meestal* niet de oorzaak is van diarree en dat ook bij weinig of niet
737 eten ontlasting wordt geproduceerd. Ook bij vasten of parenterale voeding wordt door
738 afgestoten darmslijmvlies en -cellen ontlasting gevormd en kan diarree optreden. Streng
739 beperking van voeding is daarom dan ook niet zinvol.
 - 740 ○ Dat er geen 'stoppende' voedingsmiddelen zijn. Voedingsvezels kunnen soms wel helpen
741 om dunne ontlasting meer structuur te geven en dat oplosbare stroperige (gelvormende)
742 vezels, zoals psyllium, een optie kunnen zijn bij de behandeling van waterige diarree.
 - 743 ○ Dat een versterkte gastrocolische reflex soms diarree kan veroorzaken, dan is een
744 verminderde reflex door kleinere, frequente (6 tot 8 per dag) maaltijden soms een nuttig,
745 fysiologisch verklaarbaar maar niet bewezen effect.
 - 746 ○ Dat een grote hoeveelheid sorbitol, xylitol, fructose, tagatose en/of zoete dranken (heldere
747 vruchtensappen en light dranken) laxerend kunnen werken.
 - 748 ○ Dat voedingsmiddelen zoals cafeïne, alcohol, koolzuur, ui, prei, kool en scherpe specerijen
749 de darmen extra kunnen prikkelen en dat het soms helpt bij diarree om deze te vermijden.
 - 750 ○ Dat een adequate inname van vocht belangrijk is.
 - 751 ○ Dat bij grote verliezen of bij een te korte darm een ruime zoutinname (meer dan 10 gram per
752 dag) nodig is. Adviseer zo nodig aanvulling met isotone dranken, orale rehydratiedrank.
753 ○ Dat bij gebruik van sondevoeding de diarree veroorzaakt kan worden door onvoldoende
754 hygiëne, te hoge toedieningsnelheid, te koude voeding, vezelarme voeding, gebruik van
755 medicatie of het onderliggende ziektebeeld.
 - 756 ○ Indien van toepassing: de werking en het gebruik van medicatie. Bespreek de mogelijke
757 bijwerkingen van medicatie. Verwijs voor meer informatie over de medicijnen naar
758 Apotheek.nl en de eigen apotheek of apotheker. Veel medicijnen worden ook in een video
759 uitgelegd via Kijksluiter.nl (de apotheek kan een link via de mail doorsturen). Er zijn veel
760 soorten medicatie die diarree als bijwerking kunnen hebben. Medicatie die hierom bekend
761 staat zijn bijvoorbeeld antibiotica en antidepressiva.
 - 762 ○ Dat als het overlijden dichterbij komt, diarree vaker voorkomt en dat er soms niks aan
763 gedaan kan worden.

764• Het risico van diarree, vooral bij ouderen, is dehydratie (uitdroging). Zie hiervoor de modules Inleiding,
765 anamnese en lichamelijk onderzoek in deze richtlijn en de richtlijn Dehydratie en vochttoediening in de
766 palliatieve fase.

767• Verwijs patiënten en naasten naar informatiemateriaal:

- 768 ○ [Informatiefolder en video Diarree op thuisarts.nl](#)
- 769 ○ [Informatiefolder Ik wil uitdroging bij ouderen voorkomen op thuisarts.nl](#)
- 770 ○ [Informatiefolder Diarree bij ongeneeslijke kanker op kanker.nl](#)
- 771 ○ [Patiëntinformatie over diarree](#)
- 772 ○ Begrijpelijke informatie over medicijnen is te vinden op [apotheek.nl](#) (zoek op de medicijnnaam).

773

774 **Overwegingen**

775 Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht naar voorlichting bij patiënten met diarree in de
776 palliatieve fase. De aanbevelingen zijn daarom gebaseerd op algemene literatuur en expertise van de
777 werkgroep.

778

779 Bij de voorlichting over diarree aan patiënten in de palliatieve fase wordt aan de volgende aspecten
780 aandacht besteed:

- 781 • Besteed aandacht, toon begrip en erken de ervaren last van diarree in de palliatieve fase. Diarree is
782 een erg vervelend symptoom. Patiënten kunnen naast fysieke klachten door de diarree, zoals pijn,
783 huidletsels en energietekort, ook last hebben van schaamte en zich vies voelen.
- 784 • Houd er rekening mee dat spreken over ontlasting in sommige niet-westerse culturen een taboe kan
785 zijn. Ontlasting is vaak een schaamtevol onderwerp, zowel voor de patiënt als voor de kinderen en
786 familie, zie hiervoor de handreiking 'Palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond'
787 Mensen met niet-westerse achtergrond, zorg aan (handreiking) - Richtlijnen Palliatieve zorg
788 (palliaweb.nl) en/of maak gebruik van de folder 'Lessen uit gesprekken over leven en dood' van
789 Pharos.Lessens uit gesprekken over leven en dood - Pharos
- 790 • Ga na in hoeverre het defecatiepatroon van de patiënt veranderd is, wat de ideeën van de patiënt en
791 de mantelzorg over een 'normaal' defecatiepatroon zijn en corrigeer dit zo nodig (hulpmiddel
792 afbeeldingen Bristol Stoelgang Schaal). Ga na wat de patiënt zelf al gedaan heeft tegen de diarree
793 en wat het effect hiervan was.
- 794 • Sluit je uitleg aan op het taalniveau van de patiënt. Er is een website met eenvoudige uitleg en
795 afbeeldingen van het maagdarmsstelsel, kijk op: [begrijpjelichaam.nl](#).
- 796 • Leg het volgende uit:
 - 797 ○ Wat de term diarree betekent.
 - 798 ○ Indien van toepassing: wat paradoxale diarree (overloopdiarree) is, dat hierbij in feite sprake
799 is van obstipatie of darmobstructie en dit dus als zodanig behandeld moet worden. Zie
800 hiervoor de richtlijn Obstipatie in de palliatieve fase.
 - 801 ○ Wat de mogelijke oorzaak is van de diarree. Leg uit dat als de oorzaak niet kan worden
802 weggenomen, voedingsmaatregelen de diarree nauwelijks kunnen beïnvloeden. Geef uitleg
803 dat voeding meestal niet de oorzaak is van diarree en dat ook bij weinig of niet eten
804 ontlasting wordt geproduceerd. Ook bij vasten of parenterale voeding wordt door afgestoten
805 darmslijmvlies en -cellen ontlasting gevormd en kan diarree optreden.
 - 806 ○ Dat er geen 'stoppende' voedingsmiddelen zijn. Voedingsvezels kunnen soms wel helpen
807 om dunne ontlasting meer structuur te geven [Henson 2013, Lawrie 2018, Voedingscentrum,
808 2024] en dat oplosbare stroperige (gelvormende) vezels, zoals psyllium, een mogelijke optie
809 lijken bij de behandeling van diarree [Generoso 2016].
 - 810 ○ Dat strenge beperking van voeding niet zinvol is omdat voeding (meestal) niet de oorzaak is
811 van diarree. Wel kan een versterkte gastrocolische reflex soms diarree veroorzaken, dan is
812 een verminderde reflex door kleinere, frequente (6 tot 8 per dag) maaltijden soms een nuttig,
813 fysiologisch verklaarbaar maar niet bewezen effect [Have 2022, Wedlake 2013].
 - 814 ○ Dat een grote hoeveelheid sorbitol, xylitol, fructose, tagatose en/of zoete dranken (heldere
815 vruchtensappen en light dranken) laxerend kunnen werken [Riby 1993, Guerrero-Wyss
816 2018, Berkel 2023].
 - 817 ○ Dat voedingsmiddelen zoals cafeïne, alcohol, koolzuur, ui, prei, kool en scherpe specerijen
818 de darmen extra kunnen prikkelen en dat het soms helpt bij diarree om deze te vermijden
819 [Have 2022].
 - 820 ○ Dat een adequate inname van vocht belangrijk is.

- 821 ○ Dat bij grote verliezen of bij een te korte darm een ruime zoutinname (meer dan 10 gram per
- 822 dag) nodig is. Adviseer zo nodig aanvulling met isotone dranken, orale rehydratiedranken
- 823 [Binder 2014].
- 824 ○ Dat bij gebruik van sondevoeding de diarree veroorzaakt kan worden door onvoldoende
- 825 hygiëne, te hoge toedieningssnelheid, te koude voeding, vezelarme voeding, gebruik van
- 826 medicatie of het onderliggende ziektebeeld [Have 2022].
- 827 ○ Indien van toepassing: de werking en het gebruik van medicatie. Bespreek de mogelijke
- 828 bijwerkingen van medicatie.
- 829 • Het risico bij chronische diarree, vooral bij ouderen, is dehydratie (uitdroging). Zie hiervoor ook de
- 830 richtlijn Dehydratie en vochttoediening in de palliatieve fase.
- 831 • Verwijs patiënten en naasten naar informatiemateriaal:
 - 832 ○ [Informatiefolder en video Diarree op thuisarts.nl](#)
 - 833 ○ [Informatiefolder Ik wil uitdroging bij ouderen voorkomen op thuisarts.nl](#)
 - 834 ○ [Informatiefolder Diarree bij ongeneeslijke kanker op kanker.nl](#)
 - 835 ○ [Patiëntinformatie over diarree](#)
 - 836 ○ Begrijpelijke informatie over medicijnen is te vinden op [apotheek.nl](#) (zoek op de
 - 837 medicijnaam).

838 Referenties

- 839 Berkel R van. Suikers en zoetstoffen. Voedingskennis. Bohn Stafleu van Loghum: Houten, Nederland,
- 840 2023.
- 841 Binder HJ, Brown I, Ramakrishna BS, Young GP. Oral rehydration therapy in the second decade of the
- 842 twenty-first century. *Curr Gastroenterol Rep.* 2014 Mar;16(3):376.
- 843
- 844 Generoso SV, Lages PC, Correia MITD. Fiber, prebiotics, and diarrhea: what, why, when and how. *Curr*
- 845 *Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016 Sep;19(5):388-393.
- 846
- 847 Guerrero-Wyss M, Durán Agüero S, Angarita DL. D-tagatose is a promising sweetener to control
- 848 glycaemia: a new functional food. *Biomed Res Int.* 2018;2018:8718053.
- 849
- 850 Have H ten, Beijer S, Delsink P, Doornink N, Lieshout R van, Vogel J (redactie). *Handboek Voeding Bij*
- 851 *Kanker* (3e druk). De Tijdstroom: Utrecht, Nederland, 2022.
- 852
- 853 Henson CC, Burden S, Davidson SE, Lal S. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity
- 854 in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(11):CD009896.
- 855
- 856 Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE, Lal S, Henson CC, Andreyev
- 857 HJN. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for
- 858 primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Jan 23;1(1):CD012529.
- 859
- 860 Riby JE, Fujisawa T, Kretchmer N. Fructose absorption. *Am J Clin Nutr.* 1993;58:748S-753S.
- 861 [https://www.voedingscentrum.nl/nl/service/vraag-en-antwoord/aandoeningen/wat-helpt-tegen-diarree-](https://www.voedingscentrum.nl/nl/service/vraag-en-antwoord/aandoeningen/wat-helpt-tegen-diarree-eten-voeding.aspx)
- 862 [eten-voeding.aspx](https://www.voedingscentrum.nl/nl/service/vraag-en-antwoord/aandoeningen/wat-helpt-tegen-diarree-eten-voeding.aspx)
- 863
- 864 Voedingscentrum. Diarree. [Internet]. Beschikbaar op:
- 865 <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/diarree.aspx>. [Geraadpleegd op 18-1-2024].
- 866
- 867 Wedlake LJ, Shaw C, Whelan K, Andreyev HJ. Systematic review: the efficacy of nutritional interventions
- 868 to counteract acute gastrointestinal toxicity during therapeutic pelvic radiotherapy. *Aliment Pharmacol*
- 869 *Ther.* 2013 Jun;37(11):1046-56.

870
871
872
873
874
875
876

877 **3. Preventie**

878

879 **Uitgangsvraag**

880 Welke maatregelen worden aanbevolen om diarree te voorkomen bij patiënten in de palliatieve fase?

881

882 **Methode:** consensus-based

883

884 **Aanbevelingen**

885 • Geef advies om, indien haalbaar, een gezond en regelmatig voedingspatroon, met voldoende vocht
886 en vezels, te gebruiken, om goed te kauwen en de tijd te nemen voor het eten, zorg voor een goed
887 passend kunstgebit. Geef advies om hygiënisch om te gaan met (sonde)voeding.

888 • Indien Clostridioides difficile besmetting, besmetting met norovirus of andere infectieuze diarree in
889 de directe omgeving: zie [RIVM-richtlijn Clostridioides difficile](#), [RIVM-richtlijn Norovirus](#) en [NHG](#)
890 [standaard Acute diarree](#).

891 • Geef voorlichting over het juiste gebruik van medicatie. Verwijs voor meer informatie over de
892 medicijnen naar Apotheek.nl en de eigen apotheek of apotheker. Veel medicijnen worden ook in een
893 video uitgelegd via Kijksluiter.nl (de apotheek kan een link via de mail doorsturen). Er zijn veel
894 soorten medicatie die diarree als bijwerking kunnen hebben. Medicatie die hierom bekend staan zijn
895 bijvoorbeeld antibiotica en antidepressiva.

896 • Overweeg pre- en/of probiotica bij patiënten met kanker die met chemo- en/of radiotherapie
897 behandeld worden ter preventie van diarree.

898 **Overwegingen**

899 Geef advies om, indien haalbaar, een gezond en regelmatig voedingspatroon, met voldoende vocht en
900 vezels, te gebruiken, om goed te kauwen en de tijd te nemen voor het eten, zorg voor een goed passend
901 kunstgebit [Voedingscentrum 2024].

902 Geef advies om hygiënisch om te gaan met (sonde)voeding [Voedingscentrum 2024, Have 2022]. Zie de
903 [website van het Voedingscentrum](#) voor meer informatie over veilig en hygiënisch voedsel bereiden.

904 Indien Clostridioides difficile besmetting, besmetting met norovirus of andere infectieuze diarree in de
905 directe omgeving is het goed om maatregelen te overwegen ter verspreiding van het agens, met name in
906 zorginstellingen: zie RIVM richtlijnen Clostridioides difficile en Norovirus. [RIVM 2014, RIVM 2014, NHG
907 2014].

908 Geef voorlichting over het juiste gebruik van medicatie. Verwijs voor meer informatie over de medicijnen
909 naar Apotheek.nl en de eigen apotheek of apotheker. Veel medicijnen worden ook in een video uitgelegd
910 via Kijksluiter.nl (de apotheek kan een link via de mail doorsturen). Er zijn veel soorten medicatie die
911 diarree als bijwerking kunnen hebben. Medicatie die hierom bekend staat zijn bijvoorbeeld antibiotica en
912 antidepressiva.

913 Overweeg pre- en/of probiotica. In een overzicht van systematische literatuurstudies en meta-analyses
914 (SRMA) bedoeld om het bewijs voor een effect van probiotica op diarree veroorzaakt door chemo- en
915 radiotherapie te evalueren, werden 13 SRMA's en 18 RCT's met 2152 deelnemers, geïnccludeerd. Een
916 studie ging over het effect van probiotica op de incidentie van diarree veroorzaakt door chemo- en/of
917 radiotherapie. De methodologische kwaliteit van 11 SMRA's werd beoordeeld als laag tot zeer laag
918 (86%); 16 RCT's van 4 SMRA's vonden dat in de groepen die probiotica kregen de incidentie van diarree
919 significant lager was dan in de controlegroep (OR of 0.35; 95 % CI: 0.22, 0.54; $P < 0.001$; RD: -25 %,
920 95 % CI: -34 %, -15 %). De auteurs concluderen dat het gebruik van pre- en/of probiotica de incidentie
921 van diarree bij kankerpatiënten kan verminderen, maar de zekerheid van bewijs voor een effect is zeer
922 laag en laag [Amiri Khosroshahi 2023, Andreou 2021, Deelemans 2021, Fuccio 2009, Hamad 2013,
923 Hassan 2018, Holm 2023, Jolfaie 2015, Lawrie 2018, Redman 2014, Wei 2018]. Zie ook de module niet-
924 medicamenteuze behandeling. De auteurs waarschuwen dat probiotica een zeldzame oorzaak van
925 sepsis kan zijn [Redman 2014]. Op basis van resultaten uit dit onderzoek kan men overwegen om
926 probiotica te geven ter preventie van diarree aan mensen met kanker die met chemo- of radiotherapie
927 behandeld worden.

928 In enkele studies is er een positief effect gezien van glutamine op incidentie van door chemo- en/of
929 radiotherapie veroorzaakte diarree [Jolfaie 2015, Sun 2012]. De studies zijn te klein om hier een

930 aanbeveling op te baseren. Glutamine werd oraal of intraveneus gegeven. Het is niet duidelijk hoeveel
931 glutamine nodig is voor een effect. Jolfaie suggereert een minimum van 45 gram per dag [Jolfaie 2015].
932 De werkgroep heeft zelf geen ervaring met glutamine bij diarree.

933 Referenties

- 934
935 Amiri Khosroshahi R, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, Nielsen SM, Mohammadi H. Effect of probiotic
936 supplementation on chemotherapy- and radiotherapy-related diarrhoea in patients with cancer: an
937 umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *British Journal of Nutrition*. Cambridge
938 University Press; 2023;1–12.
- 939
940 Andreou L, Burrows T, Surjan Y. The effect of nutritional interventions involving dietary counselling on
941 gastrointestinal toxicities in adults receiving pelvic radiotherapy – A systematic review. *Journal of Medical
942 Radiation Sciences*. 2021;68(4):453-64.
- 943
944 Deleemans JM, Gajtani Z, Baydoun M, Reimer RA, Piedalue KA, Carlson LE. The Use of Prebiotic and
945 Probiotic Interventions for Treating Gastrointestinal and Psychosocial Health Symptoms in Cancer
946 Patients and Survivors: A Systematic Review. *Integ Cancer Ther*. 2021;20:15347354211061733.
- 947
948 Fuccio L, Guido A, Eusebi LH, Laterza L, Grilli D, Cennamo V, et al. Effects of probiotics for the
949 prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(6):506-13.
- 950
951 Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the
952 management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr*. 2013;32(3):353-60.
- 953
954 Hassan H, Rompola M, Glaser AW, Kinsey SE, Phillips RS. Systematic review and meta-analysis
955 investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Support Care Cancer*.
956 2018;26(8):2503-9.
- 957
958 Have H ten, Beijer S, Delsink P, Doornink N, Lieshout R van, Vogel J (redactie). *Handboek Voeding Bij
959 Kanker (3e druk)*. De Tijdstroom: Utrecht, Nederland, 2022.
- 960
961 Holm MO, Bye A, Falkmer U, Tobberup R, Rasmussen HH, Lauridsen C, et al. The effect of nutritional
962 interventions in acute radiation-induced diarrhoea in patients with primary pelvic cancer: A systematic
963 review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;188:104038.
- 964
965 Jolfaie NR, Mirzaie S, Ghasvand R, Askari G, Miraghajani M. The effect of glutamine intake on
966 complications of colorectal and colon cancer treatment: A systematic review. *Journal of Research in
967 Medical Sciences*. 2015;20(9):910-8.
- 968
969 Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE, Lal S, Henson CC, Andreyev
970 HJN. Interventions to reduce acute and late adverse gastrointestinal effects of pelvic radiotherapy for
971 primary pelvic cancers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Jan 23;1(1):CD012529.
- 972
973 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-standaard Acute diarree 2014. [Internet]. Beschikbaar
974 op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-diarree>. [Geraadpleegd 21 december 2023].
- 975
976 Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a
977 systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1919-29.
- 978
979 RIVM. Richtlijn Clostridioides difficile 2014. [Internet]. Beschikbaar op:
980 https://lci.rivm.nl/richtlijnen/clostridioides-difficile#index_Preventie. [Geraadpleegd 31 januari 2024].
- 981
982 RIVM. Richtlijn Norovirus 2014. [Internet]. [https://lci.rivm.nl/richtlijnen/norovirus#index_Preventie].
983 [Geraadpleegd 31 januari 2024].
- 984
985 Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin
985 Nutr*. 2012;21(3):380-5.

- 986 Voedingscentrum. Wat helpt tegen diarree? [Internet]. Beschikbaar op:
987 [https://www.voedingscentrum.nl/nl/service/vraag-en-antwoord/aandoeningen/wat-helpt-tegen-diarree-](https://www.voedingscentrum.nl/nl/service/vraag-en-antwoord/aandoeningen/wat-helpt-tegen-diarree-eten-voeding.aspx)
988 [eten-voeding.aspx](https://www.voedingscentrum.nl/nl/service/vraag-en-antwoord/aandoeningen/wat-helpt-tegen-diarree-eten-voeding.aspx). [Geraadpleegd 21 december 2023].
989
- 990 Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the
991 prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer.
992 Cochrane Database Syst Rev. 2018;8:CD008831.
- 993

CONCEPT

994 **4. Beleid**

995 **4.1 Ondersteunende zorg**

996

997 **Uitgangsvraag**

998 Wat is de rol van ondersteunende zorg bij patiënten in de palliatieve fase met diarree?

999

1000 **Methode:** consensus-based

1001

1002 **Aanbevelingen**

- 1003 • Bespreek wat de rol van de naaste kan zijn bij uitvoering van niet-medicamenteuze maatregelen, voedingsadviezen en therapietrouw.
- 1004
- 1005 • Ga na of er ondersteuning/begeleiding gewenst is van professionele zorgverleners bij de uitvoering van leefregels, voedingsadviezen en therapietrouw.
- 1006
- 1007 • Geef aandacht aan eventuele gevoelens van schaamte bij incontinentie en geurproblemen.
- 1008 • Geef advies over adequaat incontinentiemateriaal en hoe dit verkregen en vergoed kan worden; consulteer of verwijst hiervoor eventueel naar een (wijk)verpleegkundige of stomaverpleegkundige.
- 1009
- 1010 • Geef advies over geschikte huidproducten bij evt. huidletsel (vochtletsel) die is ontstaan door diarree.
- 1011
- 1012 • Denk bij patiënten met een stoma of bij huidproblemen rond de anus aan overleg met of verwijzing naar een gespecialiseerd verpleegkundige op het gebied van stomazorg en fecale incontinentie.
- 1013

1014

1015 **Overwegingen**

1016 Diarree kan leiden tot complicaties en problemen op diverse terreinen. Samen met de patiënt en diens naasten dient geïnventariseerd te worden in welke mate diarree invloed heeft op de fysieke, psychische, sociale en spirituele dimensie en vastgelegd te worden of er volstaan kan worden met alledaagse aandacht en/of behoefte bestaat aan begeleiding of behandeling [IKNL/Palliactief, 2017].

1017

1018 De werkgroep is van mening dat ondersteunende zorg bij moeilijk te behandelen diarree en/of problematiek op meerdere gebieden geboden kan worden, o.a.:

- 1023 • Bespreek wat de rol van de naaste kan zijn bij uitvoering van niet-medicamenteuze maatregelen, voedingsadviezen en therapietrouw.
- 1024
- 1025 • Ga na of er ondersteuning/begeleiding gewenst is van professionele zorgverleners bij de uitvoering van leefregels, voedingsadviezen en therapietrouw.
- 1026
- 1027 • Geef aandacht aan eventuele gevoelens van schaamte bij incontinentie en geurproblemen.
- 1028 • Geef advies over adequaat incontinentiemateriaal en hoe dit verkregen en vergoed kan worden; consulteer of verwijst hiervoor eventueel naar een (wijk)verpleegkundige of stomaverpleegkundige.
- 1029
- 1030 • Geef advies over geschikte huidproducten bij evt. huidletsel (vochtletsel) die is ontstaan door diarree.
- 1031
- 1032 • Denk bij patiënten met een stoma of bij huidproblemen rond de anus aan overleg met of verwijzing naar een gespecialiseerd verpleegkundige op het gebied van stomazorg en fecale incontinentie.
- 1033

1034

1035 Zie voor punten van aandacht bij palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond de Handreiking 'Palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond'.

1036

1037 **Referenties**

1038

1039 IKNL/Palliactief. Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland. 2017

1040

1041

1042

1043 **4.2 Niet-medicamenteuze behandeling**

1044

1045 **Uitgangsvraag**

1046 Welke niet-medicamenteuze behandelingen worden aanbevolen bij patiënten met diarree in de
1047 palliatieve fase?

1048

1049 **Methode:** evidence-based

1050

1051 **Aanbevelingen**

- 1052 • Overweeg extra voedingsvezels. Voedingsvezels kunnen soms helpen om dunne ontlasting meer
1053 structuur te geven.
- 1054 • Overweeg oplosbare stroperige (gelvormende) vezels. Deze vezels, zoals psyllium, kunnen een optie
1055 zijn bij de behandeling van waterige diarree.
- 1056 • Overweeg om een diëtist te betrekken.
- 1057 • Overweeg bij een stoma om een stomaverpleegkundige te betrekken.

1058

1059 Er is onvoldoende bewijskracht om aanbevelingen te doen over niet medicamenteuze interventies, zoals
1060 glutamine, visolie en probiotica, ter vermindering van diarree in de palliatieve fase. In individuele gevallen
1061 is het wellicht te overwegen. Zie ook de module Voorlichting van deze richtlijn.

1062

1063 **Literatuurbespreking**

1064 Onderzoeksvragen

1065 Om de uitgangsvragen van deze richtlijn te beantwoorden is een systematische analyse van de literatuur
1066 gedaan. De onderzoeksvragen die zijn onderzocht zijn PICO-gestructureerd en luiden:

- 1067 1. Wat is het effect van aanvullend onderzoek naar oorzaak van diarree op klachten, de kwaliteit van
1068 leven en patiënttevredenheid, bij patiënten in de palliatieve fase?
- 1069 2. Welke vocht- en voedingsinterventies zijn geschikt bij het symptomatisch behandelen van diarree?
- 1070 3. Wat is het effect van symptomatische medicamenteuze behandeling op het verminderen van
1071 diarreeklachten bij patiënten in de palliatieve fase?

1072

1073 Onderzoeksvraag 1 en 3 worden elders in deze richtlijn verder uitgewerkt.

1074

1075 Vraag 2: Welke vocht- en voedingsinterventies zijn geschikt bij het symptomatisch behandelen van
1076 diarree?

1077

1078 *Onderzoeksvraag*

P	Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met diarree
I	Voeding, vocht, vezels, zouten, elektrolyten, probiotica, glutamine
C	Geen interventie, ten opzichte van elkaar
O	Diarree/symptoomverlichting, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, bijwerkingen

1079 *Zoeken en selecteren van studies*

1080 Op 8 mei 2023 is in de databases OVID Medline, EMBASE, CENTRAL en de Cochrane Database of
1081 Systematic Reviews gezocht naar wetenschappelijke literatuur. Deze zoekactie leverde 9235 hits op. Na
1082 ontdebelling (N=1308) en het verwijderen van artikelen in een niet-geselecteerde taal (N=192) bleven er
1083 7735 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 6.

1084 Deze resultaten zijn systematisch geselecteerd op basis van de volgende criteria:

- 1085 - Alle inclusiecriteria vermeld in de PICO.
- 1086 - Studietype: systematische reviews, meta-analyses, RCTs, observationele vergelijkende studies; voor
1087 systematische reviews en meta-analyses waren bijkomende criteria: zoektocht in minstens twee
1088 databases, en kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies; abstracts, letters en editorials
1089 werden uitgesloten.
- 1090 - Taal: Engels, Nederlands.
- 1091 - Periode: geen limiet.

1092 In eerste instantie zijn de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Voor onderzoeksvraag 2
1093 werden hiervan 34 referenties geïncludeerd voor beoordeling op basis van het volledig artikel.

1094 Uiteindelijk werd één studie weerhouden, die weliswaar geen palliatieve populatie betreft [Andreou

1095 2021]. In bijlage 6 is een volledig overzicht opgenomen van de 33 artikelen die niet werden opgenomen
1096 na beoordeling van de volledige tekst met redenen.
1097 Omwille van het gebrek aan studies werd op 18 juni 2023 een bijkomende zoekactie gedaan naar
1098 systematische reviews, waarbij de populatie werd aangepast naar oncologische patiënten met diarree.
1099 Deze zoekactie leverde 7089 hits op. Na ontdebelling (N=690) en het verwijderen van artikelen in een
1100 niet-geselecteerde taal (N=367) bleven er 6032 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in
1101 bijlage 6. Na beoordeling van de titel en abstract werden 52 referenties geïncludeerd voor beoordeling
1102 op basis van het volledig artikel. Uiteindelijk bleven 11 systematische reviews [Amiri Khosroshahi 2023,
1103 Deleemans 2021, Fuccio 2009, Hamad 2013, Hassan 2018, Henson 2013, Holm 2023, Jolfaie 2015,
1104 Redman 2014, Sun 2012, Wei 2018] over. In *bijlage 6* is een volledig overzicht opgenomen van de 41
1105 artikelen die niet werden opgenomen na beoordeling van de volledige tekst met redenen.

1106 *Resultaten*

1107 **Beschrijving van de studies**

1108 Het literatuuronderzoek identificeerde in totaal 12 systematische reviews:

- 1109 - Amiri Khosroshahi et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect van probiotica
1110 evalueerden op chemotherapie- en radiotherapie-gerelateerde diarree bij patiënten met kanker
1111 [Amiri Khosroshahi 2023]. Ze includeerden 18 studies gepubliceerd tot februari 2022, maar slechts
1112 één studie [Urbancsek 2001] ging over de behandeling van diarree (de overige 17 studies gingen
1113 over preventie van diarree). Het reviewproces gebeurde door onafhankelijke reviewers zonder
1114 restricties.
- 1115 - Andreou et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect van dieetadvies (al dan niet
1116 aangevuld met supplementen, zoals probiotica) evalueerden op gastrointestinale toxiciteit bij
1117 volwassenen die behandeld werden met pelviene radiotherapie [Andreou 2021]. Ze includeerden 11
1118 studies gepubliceerd tot 2020, maar geen enkele studie ging over de behandeling van diarree. Het
1119 selectieproces gebeurde door onafhankelijke reviewers zonder restricties.
- 1120 - Deleemans et al. zochten naar studies die het effect van probiotica (en prebiotica) evalueerden op
1121 gastrointestinale en psychosociale symptomen bij patiënten met kanker [Deleemans 2021]. Ze
1122 includeerden 12 studies (gepubliceerd tot september 2021), waarvan 5 RCT's over probiotica, maar
1123 slechts één studie [Shao 2014] ging over de behandeling van diarree. Het reviewproces gebeurde
1124 door onafhankelijke reviewers, met een beperking tot Engelstalige literatuur.
- 1125 - Fuccio et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect van probiotica evalueerden op
1126 radiotherapie-gerelateerde diarree [Fuccio 2009]. Ze includeerden 4 studies gepubliceerd tot januari
1127 2009, maar slechts één studie [Urbancsek 2001] ging over de behandeling van diarree. Het
1128 reviewproces gebeurde door onafhankelijke reviewers zonder restricties.
- 1129 - Hamad et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect van probiotica evalueerden op
1130 radiotherapie-gerelateerde darmklachten [Hamad 2013]. Ze includeerden 10 studies (gepubliceerd
1131 tot juni 2012), maar slechts één studie [Urbancsek 2001] ging over de behandeling van diarree. Het
1132 is onduidelijk of het selectieproces door onafhankelijke reviewers gebeurde. Er werden restricties
1133 toegepast.
- 1134 - Hassan et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect van probiotica evalueerden bij
1135 patiënten met kanker [Hassan 2018]. Ze includeerden 10 studies (gepubliceerd tot oktober 2016),
1136 maar geen enkele studie ging over de behandeling van diarree. Het reviewproces gebeurde door
1137 onafhankelijke reviewers zonder restricties.
- 1138 - Henson et al. zochten in een Cochrane-review naar studies over nutritionele interventies (dieet,
1139 voedingssupplementen, (par)enterale voeding) om de gastrointestinale toxiciteit te verminderen bij
1140 volwassenen die radicale pelviene radiotherapie ondergingen [Henson 2013]. Ze includeerden 4
1141 studies gepubliceerd tot mei 2012, maar geen enkele studie ging over de behandeling van diarree.
1142 Het reviewproces gebeurde door onafhankelijke reviewers zonder restricties.
- 1143 - Holm et al. zochten naar studies die het effect van nutritionele interventies (dieetadvies, glutamine,
1144 supplementen) evalueerden op acute radiotherapie-gerelateerde diarree bij patiënten met primaire
1145 pelviene kanker [Holm 2023]. Ze includeerden 21 studies (gepubliceerd tot oktober 2022), maar
1146 geen enkele studie ging over de behandeling van diarree. Het reviewproces gebeurde door
1147 onafhankelijke reviewers, met een beperking tot Engelstalige literatuur.
- 1148 - Jolfaie et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect van glutamine evalueerden op
1149 complicaties van behandelingen voor colorectale en colonkanker [Jolfaie 2015]. Ze includeerden 9
1150 studies gepubliceerd tot juli 2015, maar geen enkele studie ging over de behandeling van diarree.
1151 Het selectieproces gebeurde door onafhankelijke reviewers zonder restricties.

- 1152 - Redman et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect van probiotica evalueerden bij
 1153 patiënten met kanker [Redman 2014]. Ze includeerden 11 studies gepubliceerd tot december 2012,
 1154 maar slechts één studie [Urbancsek 2001] ging over de behandeling van diarree. Het reviewproces
 1155 gebeurde door onafhankelijke reviewers zonder restricties.
- 1156 - Sun et al. zochten naar gerandomiseerde studies over het effect van glutamine op chemotherapie-
 1157 gerelateerde diarree [Sun 2012]. Ze includeerden 8 studies, maar slechts één studie [Li 2009] ging
 1158 over de behandeling van diarree. Het is onduidelijk of het selectieproces door onafhankelijke
 1159 reviewers gebeurde. De zoektocht werd beperkt tot Engelstalige en Chinese literatuur.
- 1160 - Wei et al. zochten in een Cochrane-review naar gerandomiseerde studies die het effect van
 1161 probiotica evalueerden op chemotherapie- en radiotherapie-gerelateerde diarree bij patiënten met
 1162 kanker [Wei 2018]. Ze includeerden 12 studies gepubliceerd tot juli 2017, maar slechts één studie
 1163 [Urbancsek 2001] ging over de behandeling van diarree (de overige 11 studies gingen over preventie
 1164 van diarree). Het reviewproces gebeurde door onafhankelijke reviewers zonder restricties.

1165
 1166 In de geïncludeerde systematische reviews werden in totaal 3 gerandomiseerde studies gevonden die
 1167 het effect evalueerden van behandeling van diarree bij oncologische patiënten [Li 2009, Shao 2014,
 1168 Urbancsek 2001] (tabel 1 en 2).

1170 Tabel 1. Overzicht van geïncludeerde RCT's over behandeling van diarree bij oncologische patiënten.

Studie	Interventies	N patiënten	Patiëntkenmerken
Li 2009	Glutamine IV Geen glutamine	44	Patiënten met minstens graad 2 nevenwerkingen door chemotherapie voor maag- of colorectale kanker Gem. leeftijd: 56.2 jaar
Shao 2014	Probiotica + glutamine, 3dd Peptisorb	46	Patiënten met acute post-radiotherapie enteritis Gem. leeftijd: ?
Urbancsek 2001	Probiotica, 3dd Placebo	205	Patiënten met diarree binnen de 4 weken na radiotherapie Gem. leeftijd: 59 vs. 60 jaar

1171

1172 Tabel 2. Risk of bias van de geïncludeerde RCT's.

Studie	Randomisering	Allocation concealment	Blinding patiënten en behandelaren	Blinding onderzoekers	Onvolledige uitkomst gegevens	Selectieve rapportering	Andere
Li 2009	Onduidelijk	Onduidelijk	Laag	Onduidelijk	Laag	Onduidelijk	Laag
Shao 2014	Onduidelijk	Onduidelijk	Onduidelijk	Onduidelijk	Laag	Onduidelijk	Laag
Urbancsek 2001	Onduidelijk	Laag	Laag	Laag	Laag	Onduidelijk	Laag

1173 *Effecten*

1174 **Glutamine**

1175 Eén cross-over gerandomiseerde studie vergeleek het effect van alanyl-glutamine (20 gram intraveneus)
 1176 met geen glutamine bij 44 patiënten met minstens graad 2 nevenwerkingen ten gevolge van
 1177 chemotherapie voor maagkanker of colorectale kanker ([Li 2009, Sun 2012]. De gemiddelde graad van
 1178 diarree bij inclusie was 2,69 in de glutaminegroep versus 2,76 in de controlegroep. Behandeling met
 1179 glutamine had een significant effect op de graad van diarree in vergelijking met geen glutamine (1,31 vs.
 1180 2,82; $p < 0,05$). Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en bijwerkingen werd niet
 1181 gerapporteerd.

1182 **Probiotica**

1183 Eén gerandomiseerde studie vergeleek het effect van probiotica met placebo bij 205 patiënten met diarree binnen de
 1184 4 weken na radiotherapie in de abdominale streek [Urbancsek 2001, Wei 2018]. De gemiddelde graad van diarree
 1185 verschilde niet significant tussen patiënten behandeld met probiotica of placebo (0,7 vs. 1,0). De tijd tot rescue
 1186 medicatie voor diarree was langer in de groep behandeld met probiotica, zij het niet significant (gemiddeld

1187 verschil: 13 uur; 95%BI -0,86 tot 26,86). Er was geen significant verschil in de proportie patiënten die rescue
1188 medicatie voor diarree nodig hadden (relatief risico 0,74, 95%BI 0,53-1,3). Er werden geen ernstige
1189 bijwerkingen gerapporteerd.
1190 Het effect op kwaliteit van leven en patiënttevredenheid werd niet gerapporteerd.

1191 **Probiotica + glutamine + visolie**

1192 Eén gerandomiseerde studie vergeleek het effect van probiotica, glutamine en visolie met Peptisorb
1193 (medische voeding) bij 46 patiënten met acute post-radiotherapie enteritis [Shao 2014, Deleemans
1194 2021]. De groep behandeld met probiotica, glutamine en visolie had significant minder diarree 7 dagen
1195 (8/24 vs. 16/22, p=0,008) en 14 dagen (3/24 vs. 13/22, p=0,002) na de radiotherapie.
1196 Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en bijwerkingen werd niet gerapporteerd.
1197

1198 **Conclusies**

Redelijk	<i>Glutamine leidt waarschijnlijk tot minder diarree in vergelijking met geen glutamine bij patiënten met minstens graad 2 nevenwerkingen ten gevolge van chemotherapie voor maagkanker of colorectale kanker. [Li 2009, Sun 2012]</i>
Laag	<i>Probiotica lijken niet te leiden tot minder diarree of meer bijwerkingen dan placebo bij patiënten met diarree binnen de 4 weken na radiotherapie in de abdominale streek. [Urbancsek 2001, Wei 2018]</i>
Redelijk	<i>De combinatie van probiotica, glutamine en visolie leidt waarschijnlijk tot minder diarree in vergelijking met Peptisorb zonder probiotica, glutamine en visolie bij patiënten met acute post-radiotherapie enteritis. [Shao 2014, Deleemans 2021]</i>

1199 **Overwegingen**

1200 Er zijn geen studies gevonden over vocht- en voedingsinterventies als niet-medicamenteuze
1201 behandeling bij het symptomatisch behandelen van diarree bij patiënten in de palliatieve fase. Omwille
1202 van het gebrek aan studies werd een bijkomende zoekactie gedaan naar systematische reviews, waarbij
1203 de populatie werd aangepast naar oncologische patiënten met diarree. De studies die zijn gevonden,
1204 dienen met voorzichtigheid te worden geïnterpreteerd omdat het hier niet noodzakelijk gaat om patiënten
1205 in de palliatieve fase.
1206

1207 De werkgroep is van mening dat er vooralsnog onvoldoende bewijs is voor glutamine ter vermindering
1208 van diarree na chemotherapie voor maagkanker of colorectale kanker in de palliatieve fase. Daarnaast is
1209 ook onduidelijk wat de goede dosering is van glutamine en of het oraal of intraveneus zou moeten
1210 worden toegediend.
1211

1212 Er is onvoldoende bewijs om een aanbeveling te doen over probiotica ter behandeling van diarree na
1213 radiotherapie.
1214

1215 Behandeling met een combinatie van probiotica, glutamine en visolie bij patiënten met acute post-
1216 radiotherapie enteritis zou ertoe kunnen leiden dat de diarree minder wordt in vergelijking met patiënten
1217 die alleen Peptisorb kregen [Shao 2014, Deleemans 2021]. De bewijskracht is laag. Er is maar één
1218 studie gevonden met deze combinatie. De werkgroep is van mening dat het bewijs te zwak is om er een
1219 aanbeveling op te baseren. Er is meer onderzoek nodig naar dosering, wijze van toediening en veiligheid
1220 van deze middelen.
1221

1222 Probiotica zouden een gunstige werking hebben op de ontlastingsfrequentie, maar de
1223 onderzoeksuitkomsten zijn wisselend. Probiotica lijken bij gebruik van antibiotica wel te kunnen bijdragen
1224 aan een sneller herstel van de darmflora en verkorting van de duur van de diarree. Meer onderzoeken
1225 naar welke bacteriestammen effectief zijn, hoeveel, welke gebruiksduur en optimale starttijd zijn nodig
1226 om probiotica gericht in te zetten bij diarree. Bij diarree door ernstige mucositis en verminderde afweer
1227 (neutropenie) na chemotherapie wordt probiotica afgeraden [Have 2022, Redman 2014].
1228

1229 Onderzoeken naar de invloed van voedingsmaatregelen op diarree na radio- of chemotherapie laten
1230 weinig eenduidige conclusies toe. Veel oorzaken komen vaak samen voor. Zowel vet- als
1231

1232 lactosebeperking worden regelmatig voorgeschreven, maar zonder veel wetenschappelijke bewijslast en
1233 met wisselend resultaat. Een lactosebeperking bij bekkenbestraling gaf geen beter beloop op de
1234 diarreeklachten. Ook zijn er enkele studies verschenen die een gunstig effect van een vetbeperking
1235 beschrijven of waarbij het vet werd vervangen door MCT vet, maar deze studies leveren geen
1236 overtuigend bewijs [Have 2022, Henson 2013].
1237

1238 Er zijn bijwerkingen bekend van het gebruik van (te veel) glutamine, probiotica en visolie. Visolie als
1239 supplement wordt afgeraden bij een aantal soorten medicatie, zoals bloedverdunners en
1240 glucocorticoïden. Supplementen met visolie worden ook afgeraden vanaf 24 uur vóór, tot en moet 24 uur
1241 ná de toediening van de specifieke middelen irinotecan, carboplatine, cisplatine en oxaliplatine. Op basis
1242 van de lage bewijskracht en de mogelijke bijwerkingen in acht nemend, beveelt de werkgroepde
1243 middelen vooralsnog niet aan bij mensen met kanker en diarree na chemo- of radiotherapie in de
1244 palliatieve fase.
1245

1246 Referenties

- 1247
1248 Amiri Khosroshahi R, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, Nielsen SM, Mohammadi H. Effect of probiotic
1249 supplementation on chemotherapy- and radiotherapy-related diarrhoea in patients with cancer: an
1250 umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Br J Nutr.* 2023;1-12.
- 1251 Andreou L, Burrows T, Surjan Y. The effect of nutritional interventions involving dietary counselling on
1252 gastrointestinal toxicities in adults receiving pelvic radiotherapy – A systematic review. *Journal of Medical
1253 Radiation Sciences.* 2021;68(4):453-64.
- 1254 Deleemans JM, Gajtani Z, Baydoun M, Reimer RA, Piedalue KA, Carlson LE. The Use of Prebiotic and
1255 Probiotic Interventions for Treating Gastrointestinal and Psychosocial Health Symptoms in Cancer
1256 Patients and Survivors: A Systematic Review. *Integ Cancer Ther.* 2021;20:15347354211061733.
- 1257 Fuccio L, Guido A, Eusebi LH, Laterza L, Grilli D, Cennamo V, et al. Effects of probiotics for the
1258 prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. *J Clin Gastroenterol.* 2009;43(6):506-13.
- 1259 Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the
1260 management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr.* 2013;32(3):353-60.
- 1261 Hassan H, Rompola M, Glaser AW, Kinsey SE, Phillips RS. Systematic review and meta-analysis
1262 investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Support Care Cancer.*
1263 2018;26(8):2503-9.
- 1264 Have H ten, Beijer S, Delsink P, Doornink N, Lieshout R van, Vogel J (redactie). *Handboek Voeding Bij
1265 Kanker (3e druk).* De Tijdstroom: Utrecht, Nederland, 2022.
- 1266 Henson CC, Burden S, Davidson SE, Lal S. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity
1267 in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(11):CD009896.
- 1268 Holm MO, Bye A, Falkmer U, Tobberup R, Rasmussen HH, Lauridsen C, et al. The effect of nutritional
1269 interventions in acute radiation-induced diarrhoea in patients with primary pelvic cancer: A systematic
1270 review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2023;188:104038.
- 1271 Jolfaie NR, Mirzaie S, Ghiasvand R, Askari G, Miraghajani M. The effect of glutamine intake on
1272 complications of colorectal and colon cancer treatment: A systematic review. *Journal of Research in
1273 Medical Sciences.* 2015;20(9):910-8.
- 1274 Li Y, Li J, Jiang J, Li N, Wang X, Wang Z, Wu B, Liu F. Glycyl-glutamine-supplemented long-term total
1275 parenteral nutrition selectively improves structure and function in heterotopic small-bowel
1276 autotransplantation in the pig. *Transpl Int.* 2003;16:866-71.
- 1277 Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a
1278 systematic review. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1919-29.
- 1279 Shao F, Xin FZ, Yang CG, et al. The impact of microbial immune enteral nutrition on the patients with
1280 acute radiation enteritis in bowel function and immune status. *Cell Biochem Biophys.* 2014;69:357-361.

- 1281 Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin*
1282 *Nutr.* 2012;21(3):380-5.
- 1283 Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of a double-blind, randomized study to evaluate
1284 the efficacy and safety of Antibiophilus in patients with radiation-induced diarrhoea. *European Journal of*
1285 *Gastroenterology & Hepatology* 2001;13(4):391-6.
- 1286 Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the
1287 prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer.
1288 *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:CD008831.
- 1289
- 1290
- 1291
- 1292
- 1293
- 1294
- 1295
- 1296
- 1297
- 1298
- 1299
- 1300
- 1301
- 1302
- 1303
- 1304
- 1305
- 1306
- 1307
- 1308
- 1309
- 1310
- 1311
- 1312
- 1313
- 1314

CONCEPT

1315 4.3 Medicamenteuze behandeling

1316

1317 **Uitgangsvraag**

1318 Welke medicamenteuze behandelingen worden aanbevolen bij patiënten met diarree in de palliatieve
1319 fase?

1320

1321 **Methode:** evidence-based

1322

1323 **Aanbevelingen**

- 1324 • Overweeg patiënten met chronische diarree in de palliatieve fase zo nodig symptomatisch te
1325 behandelen met loperamide 1-6 dd 2 mg.
- 1326 • Als loperamide onvoldoende werkt kan een ander opioïd zoals morfine worden overwogen.
1327 Stapsgewijze opvolgende opties ter overweging zijn psyllium vezels (bij waterige diarree),
1328 colestyramine en octreotide.
- 1329 • Overweeg pancreasenzymen-suppletie in geval van pancreasinsufficiëntie.
- 1330 • Dezelfde bovenstaande adviezen gelden voor patiënten met diarree bij een high output stoma.
- 1331 • Overweeg bij patiënten met hemorrhagische radiatie proctitis het toevoegen van metronidazol aan
1332 mesalazine en betamethasone klysma.

1333

1334 Algemene overwegingen bij diarree ten aanzien van onderhoudsmedicatie van de patient [NHG 2014]:

- 1335 • Bij braken < 1 uur na inname of bij hevige diarree is er een kans op onvolledige absorptie van
1336 onderhoudsmedicatie.
- 1337 • Houd rekening met verminderde absorptie van bijvoorbeeld orale anticonceptiva, antiepileptica,
1338 anticoagulantia, lithium en digoxine.
- 1339 • Bij patiënten die vitamine K antagonisten (acenocoumarol, fenprocoumon/marcoumar) gebruiken,
1340 kan door onvoldoende opname van vitamine K de stollingstijd verlengd zijn. Laat zo nodig de INR
1341 bepalen.
- 1342 • Bij patiënten die lithium gebruiken, kan ten gevolge van dehydratie een te hoge lithiumconcentratie
1343 ontstaan. Laat zo nodig de medicatiespiegels bepalen.
- 1344 • Bij patiënten die orale bloedglucoseverlagende middelen (metformine, sulfonyleureumderivaten)
1345 gebruiken, kan hypoglykemie en/of lactaatacidose ontstaan.
- 1346 • Overweeg antihypertensiva tijdelijk te staken vanwege het risico op hypotensie.
- 1347 • Overweeg medicatie die hyperkaliëmie bevordert (RAS-remmers, kaliumsparende diuretica) te
1348 minderen of te staken.

1349

1350 **Literatuurbespreking**

1351 Onderzoeksvragen

1352 Om de uitgangsvragen van deze richtlijn te beantwoorden is een systematische analyse van de literatuur
1353 gedaan. De onderzoeksvragen die zijn onderzocht zijn PICO-gestructureerd en luiden:

- 1354 1. Wat is de impact van aanvullend onderzoek bij patiënten in de palliatieve fase met diarree op
1355 klachten, de kwaliteit van leven en patiënttevredenheid?
- 1356 2. Welke vocht- en voedingsinterventies zijn geschikt bij het symptomatisch behandelen van diarree?
- 1357 3. Wat is het effect van symptomatische medicamenteuze behandeling op het verminderen van
1358 diarreeklachten bij patiënten met diarree in de palliatieve fase?

1359

1360 Onderzoeksvraag 1 en 2 zijn eerder in deze richtlijn uitgewerkt.

1361

1362 Vraag 3: Wat is het effect van symptomatische medicamenteuze behandeling op het verminderen van
1363 diarreeklachten bij patiënten met diarree in de palliatieve fase?

1364

1365 **Onderzoeksvraag**

P	Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met diarree
I	loperamide, colestyramine, pancreasenzymen (Creon), antibiotica, opioïden
C	Andere medicamenteuze behandeling, placebo, geen behandeling of ten opzichte van elkaar
O	Diarree/symptoomverlichting, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, bijwerkingen

1366 *Zoeken en selecteren van studies*
 1367 Op 8 mei 2023 is in de databases OVID Medline, EMBASE, CENTRAL en de Cochrane Database of
 1368 Systematic Reviews gezocht naar wetenschappelijke literatuur. Deze zoekactie leverde 9235 hits op. Na
 1369 ontdebelling (N=1308) en het verwijderen van artikelen in een niet-geselecteerde taal (N=192) bleven er
 1370 7735 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 6.
 1371 Deze resultaten zijn systematisch geselecteerd op basis van de volgende criteria:
 1372 - Alle inclusiecriteria vermeld in de PICO.
 1373 - Studietype: systematische reviews, meta-analyses, RCTs, observationele vergelijkende studies; voor
 1374 systematische reviews en meta-analyses waren bijkomende criteria: zoektocht in minstens twee
 1375 databases, en kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies; abstracts, letters en editorials
 1376 werden uitgesloten.
 1377 - Taal: Engels, Nederlands.
 1378 - Periode: geen limiet.
 1379 In eerste instantie zijn de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Voor onderzoeksvraag 3
 1380 werden hiervan 34 referenties geïnccludeerd voor beoordeling op basis van het volledig artikel.
 1381 Uiteindelijk werd geen enkele studie weerhouden. In bijlage 6 is een volledig overzicht opgenomen van
 1382 de 34 artikelen die niet werden opgenomen na beoordeling van de volledige tekst met redenen.
 1383 Omwille van het gebrek aan studies werd op 18 juni 2023 een bijkomende zoekactie gedaan naar
 1384 systematische reviews, waarbij de populatie werd aangepast naar oncologische patiënten met diarree.
 1385 Deze zoekactie leverde 7089 hits op. Na ontdebelling (N=690) en het verwijderen van artikelen in een
 1386 niet-geselecteerde taal (N=367) bleven er 6032 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in
 1387 bijlage 6. Na beoordeling van de titel en abstract werden 52 referenties geïnccludeerd voor beoordeling
 1388 op basis van het volledig artikel. Uiteindelijk bleef 1 systematische review (van de Wetering 2016) over.
 1389 In bijlage 6 is een volledig overzicht opgenomen van de 51 artikelen die niet werden opgenomen na
 1390 beoordeling van de volledige tekst met redenen.

1391 *Resultaten*

1392 **Beschrijving van de studies**

1393 Het literatuuronderzoek identificeerde één systematische review (weliswaar niet beperkt tot palliatieve
 1394 patiënten):

- 1395 • Van de Wetering et al. zochten naar gerandomiseerde studies over niet-chirurgische behandelingen
 1396 van radiatie enteritis [van de Wetering 2016]. Ze includeerden 16 studies, waarvan er één quasi-RCT
 1397 het effect van metronidazol op diarree rapporteerde [Cavcic 2000]. Het reviewproces gebeurde door
 1398 onafhankelijke onderzoekers.

1399 Over het effect van loperamide, colestyramine, pancreasenzymen of opioïden werden geen
 1400 vergelijkende studies of systematische reviews gevonden.

1401
 1402 Tabel 1. Overzicht van vergelijkende studies over medicamenteuze behandeling van diarree bij palliatieve of
 1403 oncologische patiënten.

Studie	Interventies	N patiënten	Patiëntkenmerken
Cavcic 2000	Metronidazol 3x400 mg/d per os Geen metronidazol (Alle patiënten werden ook behandeld met mesalazine en betamethasone klysm)	60	Chronische radiatie proctopathie Gem. leeftijd: onduidelijk Palliatief: nee (prostaatacarcinoom stadium T2N0M0)

1404
 1405 Tabel 2. Risk of bias van de geïnccludeerde vergelijkende studies.

Studie	Randomisering	Allocation concealment	Blinding patiënten en behandelaren	Blinding onderzoekers	Onvolledige Selectieve uitkomst gegevens	Selectieve rapportering	Andere
Cavcic 2000	Hoog	Hoog	Hoog	Laag	Hoog	Onduidelijk	Laag

1406 *Effecten*

1407 Cavcic et al. evalueerden in een quasi-gerandomiseerde studie een behandeling met mesalazine en betamethasone
 1408 enema al dan niet aangevuld met metronidazol per os bij 60 patiënten met chronische radiatie proctopathie na

1409 bestraling voor een prostaatacarcinoom stadium T2N0M0 [Cavcic 2000, van de Wetering 2016]. In de groep
1410 behandeld met metronidazol was er een significante daling in diarree (diarreescor 0-1 vs. 2-3) na 4 weken
1411 ($p=0.044$), 3 maanden ($p=0.045$) en 12 maanden ($p=0.034$). De proportie patiënten met een diarreescor <2 na 1
1412 jaar was lager in de groep behandeld met metronidazol (relatief risico 1.44, 95%BI 0.96-2.16) [van de Wetering
1413 2016].
1414 Het effect op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en bijwerkingen werd niet gerapporteerd.
1415

1416 **Conclusies**

1417 **Zeer laag**

Metronidazol toegevoegd aan mesalazine en betamethasone klysma lijkt een significant effect te hebben op diarree bij patiënten met hemorragische radiatie proctitis in vergelijking met mesalazine en betamethasone enema alleen, maar de evidence is zeer onzeker. [Cavcic 2000, van de Wetering 2016]

1418

1419 **Overwegingen**

1420 Nadat onderliggende oorzaken zijn geëvalueerd en behandeling daarvan is overwogen, kan het zijn dat
1421 deze behandeling niet haalbaar of ongewenst is bij de palliatieve patiënt of de onderliggende oorzaak is
1422 onbekend. De vraag is welke symptomatische behandeling dan effectief en gepast is.

1423 Er is geen onderzoek gevonden naar het effect van medicamenteuze symptomatische behandeling van
1424 diarree in de palliatieve fase. Daarom is er nog een keer gezocht naar studies die gedaan zijn bij
1425 oncologische patiënten.

1426

1427 Over het effect van loperamide, opioïden, octreotide, colestyramine of pancreasenzymen werden geen
1428 vergelijkende studies of systematische reviews gevonden.

1429

1430 *Loperamide, morfine*

1431 In situaties waarin diarree als te hinderlijk wordt ervaren is loperamide het middel van eerste keuze bij
1432 palliatieve patiënten. Hoewel dit middel een opioïd is, heeft het weinig tot geen systemische bijwerkingen
1433 omdat het na resorptie vrijwel volledig en direct in de lever wordt gemetaboliseerd (hoog first-pass
1434 metabolisme). Bij ernstige leverfunctiestoornissen is er wel een verhoogde kans op bijwerkingen.

1435 Bij acute diarree wordt gestart met 4 mg p.o., vervolgens om de 2-4 uur of na iedere ontlasting 2 mg p.o.
1436 tot de diarree stopt, tot een maximum van 16 mg/dag. Bij chronische diarree geeft men 1-6 dd 2 mg.

1437 Cave obstipatie. Bij onvoldoende effect van loperamide kan behandeling met morfine geprobeerd
1438 worden. Deze behandeling heeft als bijkomend effect dat de tonus van de anale sfincter wordt versterkt
1439 [Cherny 2004].

1440 Indien een patiënt die reeds opioïden gebruikt last krijgt van diarree, is de werkgroep van mening dat het
1441 starten met loperamide de voorkeur verdient boven het verhogen van de dosering van het opioïd,
1442 aangezien de kans op bijwerkingen veel kleiner is bij behandeling met loperamide dan bij ophogen van
1443 de opioïden.

1444

1445 *Psyllium vezels,*

1446 Psyllium vezels, een middel dat ook als laxans wordt gebruikt, vertragen de colonpassagetijd en
1447 verbeteren de consistentie en viscositeit van de ontlasting. Het kan voorgeschreven worden aan
1448 patiënten met waterige diarree. Bij patiënten met een high output ileostoma (>1.5 liter per dag) wordt
1449 geadviseerd om oplosbare vezels te geven in langzaam opbouwende dosis tot 4 d 2 sachets, om de
1450 darminhoud te binden. Daarnaast gelden dezelfde adviezen zoals bovenstaand (starten met loperamide,
1451 evt toevoegen octreotide, cholestyramine op indicatie zie hieronder). Ook wordt vaak geprobeerd door
1452 beperking van de vocht intake de productie van het ileostoma te verminderen. Er is weinig evidence over
1453 de beste aanpak [Lederhuber 2023]

1454

1455 *Cholestyramine*

1456 Bij verdenking galzout malabsorptie kan gestart worden met colestyramine, een galzuurbindend hars. Er
1457 kan gestart worden met 4g (= 1 sachet) eenmaal voor de nacht. Op geleide van het effect de dosering
1458 eventueel aanpassen, max. 24 g (= 6 sachets) per dag. Meestal zijn 1-2 sachtes per dag voldoende.

1459 Indien in 3 dagen geen verbetering intreedt, moet een andere therapie worden gevolgd. Colestyramine
1460 niet gebruiken bij exsudatieve of bloederige diarree [Farmacotherapeutisch Kompas].

1461

1462 *Octreotide*

1463 Bij aanhoudende chronische diarree ten gevolge van een neuro endocriene tumor, kan proefbehandeling
1464 met octreotide worden overwogen. Startdosis 0,05 mg 1–2x/dag subcutaan. Afhankelijk van de klinische
1465 reactie, de dosering geleidelijk verhogen tot 0,1–0,2 mg 3x/dag; s.c.; dosering eventueel ophogen op
1466 geleide van het effect; bij goede reactie en stabiele situatie kan overgegaan worden op het
1467 depotpreparaat Octreotide LAR, startdosering 20 mg i.m. 1 keer per maand [Gomes-Porras, 2020]. Bij
1468 refractaire diarree kan ook zonder diagnose neuro-endocriene tumor off label een proefbehandeling
1469 overwogen worden, gezien de anti secretoire eigenschappen van octreotide, een somatostatine
1470 analogon [Prommer 2008].

1471

1472 *Pancreasenzymen*

1473 Bij verdenking van diarree op basis van pancreasinsufficiëntie (bv ten gevolge van pancreas tumor,
1474 pancreas resectie, obstructie van de pancreas, chronische pancreatitis) kan worden overwogen om
1475 substitutie met pancreasenzymen (Pancreatine) te starten. Het mengsel van enzymen wordt niet
1476 geresorbeerd en werkt, indien gemengd met het voedsel, in de dunne darm.

1477 Indien patient niet eet (met name vet), is toevoeging van pancreatine niet zinvol. Bijwerkingen van
1478 pancreatine kunnen zijn: buikpijn, misselijkheid en obstipatie. Dosering is maatwerk en wordt ingezet
1479 door of in overleg met behandelaar met ervaring met deze medicatie (zie ook Farmacotherapeutisch
1480 Kompas).

1481 De enzymen zijn afkomstig uit varkens maar, bij gebrek aan alternatief, toegestaan voor joodse en
1482 islamitische gelovigen [Wilcock 2020, Farmacotherapeutisch Kompas].

1483

1484 Actieve kool en kaolien hebben geen plaats bij de behandeling van diarree.

1485

1486 Bij het literatuuronderzoek bij oncologische patiënten werd een studie gevonden naar het effect van
1487 metronidazol per os in aanvulling op mesalazine en betamethasone klysma bij patiënten met diarree en
1488 rectaal bloedverlies (obv histologisch vastgestelde chronische radiatie proctitis) na bestraling voor een
1489 prostaatcarcinoom. Metronidazol toevoeging leidde tot een significant lagere diarree score: 96% van de
1490 met metronidazol behandelde patiënten had vier maanden na behandeling een score van 0-1 in
1491 vergelijking tot 80% in de controlegroep. De diarree score liep van 0 (normale frequentie en consistentie)
1492 tot 3 (aanzienlijke toename in frequentie en waterige consistentie). Het gaat hier om een zeer
1493 geselecteerde groep patiënten waarbij infectieuze oorzaken van diarree al waren uitgesloten. De
1494 bewijskracht is zeer laag. Er zitten nadelen aan het voorschrijven van antibiotica die tegen voordelen
1495 moeten worden afgewogen.

1496

1497 Haalbaarheid

1498 Het behandelen met loperamide, een alternatief opioïd of psylliumvezels zal vrijwel altijd haalbaar zijn.
1499 Octreotide wordt subcutaan gegeven, dit is soms wat lastiger in de thuissituatie.

1500 Colestyramine is voor sommige patiënten moeilijker in te nemen. In alle gevallen moeten de voordelen
1501 worden afgewogen tegen de kans op- en aard van bijwerkingen.

1502

1503 **Referenties**

1504

1505 Cavcic J, Turcic J, Martinac P, Jelincic Z, Zupancic B, Panijan-Pezerovic R, et al. Metronidazole in the
1506 treatment of chronic radiation proctitis: clinical trial. Croatian Medical Journal 2000;41(3):314-8.

1507 Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: management of gastrointestinal symptoms in
1508 patients with advanced cancer. Annals of Oncology. 2004;15 (Supplement 4): iv205–iv213.

1509

1510 Farmacotherapeutisch Kompas. Colestyramine. [Internet]. Beschikbaar op:
1511 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/c/colestyramine>. Geraadpleegd 9
1512 januari 2024].

1513

1514 Farmacotherapeutisch Kompas. Pancreatine. [Internet]. Beschikbaar op:
1515 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/p/pancreatine>. Geraadpleegd 9
1516 januari 2024].

1517

1518 Gomes-Porras M et al, Somatostatin Analogs in clinical practice: a review. Int J Mol Sci 2020, febr 29; 21
1519 (50, 1682).

- 1520
1521 Lederhuber H et al, clinical management of high-output stoma: a systematic literature review and meta-
1522 analysis. *Techn coloproctol* 2023 jun 18 doi: 10.1007/s 10151-023-02830-1.
- 1523 Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG). NHG-standaard Acute diarree 2014. [Internet]. Beschikbaar
1524 op: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/acute-diarree#volledige-tekst-inleiding>. [Geraadpleegd 21
1525 december 2023].
- 1526 Prommer E, established and potential therapeutic applications of octreotide in palliative care. *Support*
1527 *care cancer* 2008 oct; 16 (10):1117-23.
- 1528 van de Wetering FT, Verleye L, Andreyev HJ, Maher J, Vlayen J, Pieters BR, et al. Non-surgical
1529 interventions for late rectal problems (proctopathy) of radiotherapy in people who have received
1530 radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4:CD003455.
- 1531 Wilcock A, et al (2020) *Therapeutic review: Pancreatic enzymes*. *J Pain Symptom Manage* 59;944-947.
1532
1533

CONCEPT

1534 **5. Organisatie van zorg**

1535

1536 **Uitgangsvraag**

1537 Hoe dienen de coördinatie en continuïteit van zorg vormgegeven te worden bij patiënten in de palliatieve
1538 fase met diarree?

1539

1540 **Methode:** consensus-based

1541

1542 **Aanbevelingen**

1543 Bij patiënten in de palliatieve fase met diarree:

- 1544
- 1545 • Overweeg het gebruik van een individueel zorgplan, bij voorkeur digitaal.
 - 1546 • Realiseer, indien mogelijk, dat er één centrale zorgverlener is.
 - 1547 • Zorg ervoor dat op ieder moment in het ziekteverloop duidelijk is wie de regiebehandelaar is.
 - 1548 • Bespreek met de patiënt/naasten bij welke problemen welke zorgverlener geraadpleegd kan worden.
1549 Leg afspraken vast over beschikbaarheid en bereikbaarheid van zorgverleners voor patiënt en mantelzorger.
 - 1550 • Werk zoveel mogelijk met protocollen, richtlijnen en zorgpaden.
 - 1551 • Overweeg deelname aan een multidisciplinaire bespreking:
 - 1552 ○ In de eerste lijn een zogenaamde PaTz (Palliatieve Thuiszorg)-groep;
 - 1553 ○ In een instelling een multidisciplinair overleg;
 - 1554 ○ In de regio in een oncologienetwerk.
 - 1555 ○ Vraag zo nodig advies van een multidisciplinair consultatieteam palliatieve zorg:
 - 1556 ○ In de eerste en tweede lijn een multidisciplinair consultatieteam palliatieve zorg [via](#)
1557 [stichting PZNL](#).
 - 1558 ○ In een instelling een multidisciplinair team palliatieve zorg.

1559

1560 **Overwegingen**

1561 In de palliatieve zorg zijn goede coördinatie van de zorg en goede overdracht, documentatie en
1562 afspraken over beschikbaarheid en bereikbaarheid van groot belang [IKNL/Palliactief 2017, Eizenga
1563 2006].

1564

1565 Het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland [IKNL/Palliactief 2017] geeft ten aanzien van coördinatie
1566 en continuïteit de volgende standaarden aan:

- 1567
- 1568 • Er wordt gebruik gemaakt van een individueel zorgplan, bij voorkeur digitaal, dat voor zowel de
1569 hulpverleners als de patiënt toegankelijk en inzichtelijk is. In het individueel zorgplan worden de
1570 waarden en de wensen van de patiënt beschreven en beslissingen over in te zetten behandelingen
1571 of wijzigingen in de zorg vastgelegd.
 - 1572 • Rondom de patiënt en diens naasten wordt een persoonlijk en dynamisch team van zorgverleners
1573 gevormd dat op ieder moment beschikbaar is. Beschikbare voorzieningen en expertise worden
1574 daadwerkelijk benut en ingeschakeld. Noodzakelijke transfers dienen naadloos te verlopen. Dit team
1575 werkt op basis van het individuele zorgplan.
 - 1576 • Er wordt een centrale zorgverlener aangewezen. Dit is in principe een BIG-geregistreerde
1577 zorgverlener met concrete taken en verantwoordelijkheden op het gebied van palliatieve
1578 zorgverlening, coördinatie en continuïteit van de zorg.

1579

1580 De aard en de complexiteit van palliatieve zorg maakt dat er binnen het multidisciplinaire team
1581 één zorgverlener aangewezen dient te worden die de regie voert. Dit is de regiebehandelaar. De rol van
1582 regiebehandelaar kan worden vervuld door een arts, verpleegkundig specialist of physician assistant.
1583 Afhankelijk van de verblijfplaats van patiënt en de omstandigheden kan de rol van regiebehandelaar ook
1584 worden ingevuld door een zorgverlener uit een andere beroepsgroep. Wanneer een patiënt overgaat
1585 naar een andere zorgsetting kan het actief overdragen van de rol van regiebehandelaar passend zijn. Op
1586 ieder moment moet duidelijk zijn wie de regiebehandelaar is. De regiebehandelaar is verantwoordelijk
1587 voor een goede overdracht en overleg tussen verschillende betrokken zorgverleners. In samenspraak
1588 met de patiënt en diens naasten worden de zorgtaken uitgevoerd door de regiebehandelaar, dan wel
1589 gedelegeerd aan een ander (in palliatieve zorg gespecialiseerd) teamlid.

1590

1591

1592 De zorgverlener die de regie voert ziet er in ieder geval op toe, dat:
1593 • De continuïteit en de samenhang van de zorgverlening aan de patiënt wordt bewaakt en dat waar
1594 nodig een aanpassing van de behandeling in gang wordt gezet;
1595 • Er een adequate informatie-uitwisseling en voldoende overleg is tussen de bij de behandeling van de
1596 patiënt betrokken zorgverleners;
1597 • Er een aanspreekpunt voor de patiënt of diens vertegenwoordiger en/of naasten is voor het tijdig
1598 beantwoorden van vragen over de behandeling. De zorgverlener die de regie voert, hoeft niet zelf
1599 het aanspreekpunt te zijn en alle vragen te kunnen beantwoorden, maar moet wel de weg naar de
1600 antwoorden weten te vinden.

1601
1602 Uitgangspunt is dat elke zorgverlener die bij de behandeling is betrokken een eigen professionele
1603 verantwoordelijkheid heeft en houdt jegens die patiënt.

1604
1605 Het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland [IKNL/Palliactief 2017] benadrukt verder het belang van:
1606 • Goede en continue bereikbaarheid van zorgverleners.
1607 • Multidisciplinair overleg en samenwerking.
1608 • Het werken met protocollen, richtlijnen en zorgpaden.

1609
1610 Naar de mening van de werkgroep lijkt het geen twijfel dat de bovengenoemde standaarden en criteria
1611 ook gelden voor patiënten in de palliatieve fase met diarree.

1612
1613 Coördinatie van zorg kan onder andere vorm krijgen door laagdrempelig multidisciplinair of transmuraal
1614 overleg, bijvoorbeeld door deelname aan een zogenaamde PaTz-groep, waarin huisartsen en
1615 wijkverpleegkundigen op gestructureerde wijze bespreken hoe de zorg aan patiënten in de palliatieve
1616 fase vormgegeven kan worden (<https://www.patz.nu/>) of aan een regionaal oncologienetwerk. In
1617 intramurale instellingen kan deelgenomen worden aan een bespreking van het multidisciplinaire
1618 consultatieteam palliatieve zorg.

1619
1620 Zo nodig kan advies gevraagd worden aan een extra-, trans- of intramuraal team palliatieve zorg.

1621 **Referenties**

1622
1623
1624 Eizenga WH, De Bont M, Vriezen JA, Jobse AP, Kruijt JE, Lampe IH, et al. Landelijke eerstelijns
1625 samenwerkingsafspraken palliatieve zorg. Huisarts en Wetenschap 2006;49:308-312.

1626
1627 IKNL/Palliactief. Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland. 2017;1-70.

1628
1629

1630 6. Tenesmi

1631

1632 Inleiding

1633 De volgende klachten kunnen worden onderscheiden waarbij aangegeven moet worden dat tenesmus
1634 en proctalgia fugax deels overlappend kunnen zijn en niet altijd duidelijk te onderscheiden:

- 1635
- 1636 • Tenesmus is een gevoel van **loze aandrang**: dit kan worden veroorzaakt doordat bijvoorbeeld een
1637 maligne en/of infectieus proces of obstructie druk uitoefent op of in het rectum. Dit doet een
1638 defecatiereflex ontstaan waardoor de patiënt aandrang krijgt tot defecatie en persen. Als de druk op
1639 het rectum toeneemt kan een situatie ontstaan waarbij er geen ontlasting kan passeren en
1640 dientengevolge niet meer geproduceerd wordt.
1641 **Soms gaat tenesmus gepaard met** intermitterende aanvallen van krampende, brandende pijn in
1642 anus en perineum. Spasmen van de levator ani, van de coccygeale musculatuur en van de sfincter
1643 ani lijken voor een groot gedeelte bij te dragen aan dit beeld. Deze pijnlijke spasmen kunnen
1644 ontstaan door directe tumorgroei in de musculatuur, of veroorzaakt worden doordat de plexus
1645 lumbosacralis in het proces is opgenomen en komen ook voor bij een (infectieuze) colitis of een
1646 radiatie proctitis. De aanvallen kunnen spontaan optreden of geluxeerd worden door een vol rectum
of defecatie.
 - 1647 • **Proctalgia fugax** (anuskramp): aandoening die wordt gekenmerkt door tijdelijke, vaak nachtelijke,
1648 hevige pijn rond het rectum gedurende enkele seconden/ minuten tot een half uur. Vaak wordt geen
1649 aanwijsbare of achterliggende aandoening gevonden. Anale kramp kan ook optreden bij
1650 (chronische) darmontstekingen, obstipatie, anale fissuren, anorectaal abces, na chirurgische
1651 behandeling van hemorroïden, verwijdering van baarmoeder of anuscarcinoom. Daarnaast is er
1652 mogelijk een verband met het Prikkelbare Darm Dyndroom (PDS) en zijn er aanwijzingen voor een
1653 relatie met hormonale schommelingen.
1654

1655 6.1 Signalering en anamnese

1656

1657 Uitgangsvraag

1658 Welke onderwerpen dienen aan bod te komen bij het afnemen van een anamnese bij patiënten in de
1659 palliatieve fase met klachten van tenesmi?

1660 **Methode:** consensus-based

1661

1662 Aanbevelingen

- 1663
- 1664 • Inventariseer met name bij patiënten met abdominale ziekten in de palliatieve fase of er sprake is
1665 van een veranderd ontlastingspatroon, loze aandrang of anale pijnklachten door middel van gerichte
anamnese.
 - 1666 • Neem bij patiënten met loze aandrang en eventuele anale pijnklachten een anamnese af. Vraag
1667 daarbij naar:
 - 1668 o hoe vaak is er aandrang tot defeceren zonder dat er ontlasting komt;
 - 1669 o bij optreden van anale pijn is het van belang na te vragen waar de pijn zit, wanneer de pijn
1670 optreedt, hoelang de aanvallen duren en wat het aspect van de pijn is;
 - 1671 o Het aspect van de ontlasting dient nagevraagd te worden en daarnaast is van belang wat de
1672 patiënt zelf al heeft gedaan om de klachten te verminderen en of dat effectief was.
 - 1673 • Vraag ook naar: voorgeschiedenis, mate van symptoomlast/ ernst van de klachten, uitlokkende
1674 factoren, gebruik van medicatie, beleid tot nu toe en effect daarvan, psychosociale en existentiële
1675 factoren.
1676

1677 Overwegingen

1678 Anale klachten en problemen met de stoelgang kunnen van grote invloed zijn op de kwaliteit van leven
1679 van een patiënt. Schaamte, angst voor progressie van een ongeneeslijke aandoening of incontinentie
1680 voor feces kunnen daarbij een rol spelen. Ook een slechte nachtrust of sociaal isolement zijn factoren
1681 waar hulpverleners alert op moeten zijn. Het is niet bekend hoe vaak tenesmi in de palliatieve fase
1682 voorkomen maar het is aannemelijk dat patiënten met abdominale ziekten een groter risico lopen om
1683 klachten van tenesmi te ontwikkelen.

- 1684 • Inventariseer met name bij patiënten met abdominale ziekten in de palliatieve fase of er sprake is van
1685 een verstoord ontlastingspatroon, loze aandrang of anale pijnklachten door middel van gerichte
1686 anamnese. Gezien de impact van anale klachten en problemen met de stoelgang op het algemeen
1687 welbevinden, is het van belang om in de palliatieve fase deze klachten uit te vragen omdat deze
1688 informatie kan bijdragen aan het vaststellen van beleid en verbetering van kwaliteit van leven van de
1689 patiënt.
- 1690 • Een goede anamnese bij een veranderd ontlastingspatroon en anale pijnklachten bestaat uit vragen
1691 naar:
- 1692 ○ Loze aandrang. De belangrijkste klacht bij loze aandrang is het zeer frequent
1693 optreden van aandrang tot defeceren zonder dat er ontlasting komt.
 - 1694 ○ Indien er sprake is van anale pijn is van belang na te vragen waar de pijn vooral zit, wanneer de
1695 pijn optreedt, hoelang de aanvallen van pijn duren en wat het aspect van de pijn is.
 - 1696 ○ Het aspect van de ontlasting dient nagevraagd te worden en daarnaast is van belang wat de
1697 patiënt zelf al heeft gedaan om de klachten te verminderen en of dat effectief was.
- 1698 Vraag ook naar: voorgeschiedenis, mate van symptoomlast/ ernst van de klachten,
1699 uitlokkende/verbeterende factoren, gebruik van medicatie, beleid tot nu toe en effect daarvan,
1700 psychosociale en existentiële factoren.

1701

1702

1703

1704

1705

1706

1707

1708

1709

1710

1711

1712

1713

1714

1715

1716

1717

1718

1719

1720

1721

1722

1723 **6.2 Lichamelijk onderzoek**

1724

1725 **Uitgangsvraag**

1726 Waar wordt op gelet bij lichamelijk onderzoek bij een patiënt in de palliatieve fase met (verdenking op)
1727 klachten van tenesmi?

1728

1729 **Methode:** consensus-based

1730

1731 **Aanbevelingen**

1732 • Verricht een volledig lichamelijk onderzoek van de buik en de perianale regio bij verdenking op
1733 klachten van tenesmi. Besteed daarbij aandacht aan:

- 1734 ○ Inspectie, auscultatie, percussie en palpatie van de buik.
- 1735 ○ Inspectie van de anus en perianale regio en verricht een rectaal toucher.
- 1736 ○ Overweeg feces inspectie.

1737

1738 **Overwegingen**

1739 Er is niet gezocht naar literatuur over diagnostische betrouwbaarheid van het lichamelijk onderzoek bij
1740 klachten van tenesmi. De aanbevelingen zijn consensus-based.

1741 Lichamelijk onderzoek kan belastend zijn voor een patiënt maar het belang van het opsporen van
1742 oorzakelijke factoren van loze aandrang of anale pijnklachten kan van grote waarde zijn bij het opstellen
1743 van een behandelplan.

1744 Buik auscultatie en palpatie kan informatie opleveren over o.a. mogelijke weerstanden, infecties,
1745 ascitesvocht of passagestoornissen in de darm.

1746 Inspectie van de anus en de perianale regio (perianale fistels, fissura ani, hemorroïden, irritatie van de
1747 huid, rectocele) is bij anale (pijn)klachten van belang om na te gaan of een mogelijke oorzaak zichtbaar
1748 is.

1749 De diagnose van (recidief) tumorgroei, inwendige hemorroïden of fecale impactie kan op eenvoudige
1750 wijze gesteld worden door het uitvoeren van een rectaal toucher.

1751 Feces inspectie op: hoeveelheid, geur, kleur, consistentie, bijmenging van bloed en/of slijm.

1752

1753

1754

1755

1756

1757

1758

1759

1760

1761

1762

1763

1764

1765 **6.3 Aanvullend onderzoek**

1766

1767 **Uitgangsvraag**

1768 Wat wordt aanbevolen ten aanzien van aanvullend onderzoek bij patiënten in de palliatieve fase met
1769 (verdenking op) klachten van tenesmi?

1770

1771 **Methode:** consensus-based

1772

1773 **Aanbevelingen**

- 1774 • Overweeg alleen aanvullend onderzoek als het therapeutische consequenties heeft. De belasting
1775 van het onderzoek, de wensen van de patiënt en naasten en de behandelconsequenties moeten
1776 worden meegewogen bij de beslissing om op indicatie aanvullende beeldvorming te verrichten.

1777

1778 **Overwegingen**

1779 Er is niet gezocht naar literatuur over diagnostische betrouwbaarheid van aanvullend onderzoek bij
1780 klachten van tenesmi. De aanbevelingen zijn consensus based.

1781 Overweeg alleen aanvullend onderzoek als het therapeutische consequenties heeft. De belasting van
1782 het onderzoek, de wensen van de patiënt en naasten en de behandelconsequenties moeten worden
1783 meegewogen bij de beslissing om op indicatie aanvullende beeldvorming te verrichten. Ter bevestiging
1784 van een (maligne) proces of ontsteking kan echografisch onderzoek of een sigmoïdoscopie verricht
1785 worden. Ook kan een CT-scan gemaakt worden bij verdenking op alarmsymptomen zoals een ileus of
1786 darmperforatie.

1787

1788

1789

1790

1791

1792

1793

1794

1795

1796

1797

1798

1799

1800

1801

1802

1803

1804

1805

1806 **6.4 (Niet-)medicamenteuze behandeling**

1807
1808 **Uitgangsvraag**
1809 Welke behandeling wordt aanbevolen bij patiënten met tenesmi klachten in de palliatieve fase?

1810
1811 **Methode:** evidence-based

1812
1813 **Aanbevelingen**
1814 Bij klachten van tenesmi:

- 1815 • Behandel indien mogelijk, zinvol en gewenst, de oorzaak van tenesmi.
1816 • Indien niet mogelijk of gewenst overweeg het volgende stappenplan ter symptomatische
1817 behandeling (offlabel):
1818 o Overweeg ter bestrijding van spasmen van de sfincter ani het volgende stappenplan:
1819 1. Baclofen: startdosis 3 dd 5 mg p.o., op geleide van het effect op de spasmen iedere drie
1820 dagen verhogen met 3 dd 5 mg tot een maximum van 3 dd 25 mg.
1821 2. Calciumantagonisten: diltiazem: crème 20mg/gr 2dd, of 3 dd 60 mg bij effect overgaan op
1822 gereguleerde afgifte 1 dd 180 mg p.o., of nifedipine 3 dd 10 mg p.o. bij effect overgaan op
1823 gereguleerde afgifte 1dd 30mg p.o. Cave bloeddrukvaling.
1824 3. Clonazepam: startdosis 2 dd 0,5 mg p.o., om de 3 dagen ophogen met 0,5 mg per dag tot
1825 een onderhoudsdosis van 3 dd 1-2 mg p.o.
1826 o Overweeg ter bestrijding van pijn het volgende stappenplan:
1827 1. Lidocaine zalf bij hemorroiden of diltiazem crème 20mg/gr 2dd bij anale fissuren
1828 2. Anorectale pijn: overweeg in overleg met MDL-arts toediening van botulinetoxine A in de
1829 anale sfincter
1830 3. Ter bestrijding van oedeem van de plexus lumbosacralis: dexamethason 1 dd 4mg
1831 4. Blokkades: overweeg in overleg met anesthesist/pijnspecialist blokkade van plexus
1832 hypogastricus superior of ganglion impar, of zadelblok (mits er reeds sprake is van
1833 incontinentie voor urine en ontlasting c.q. de patiënt een colostoma en een urostoma heeft
1834 [richtlijn Pijn bij patiënten met kanker, 2019]
1835 5. Behandeling van nociceptieve en/of neuropathische pijn: Eventueel kan een intrathecale
1836 katheter worden overwogen [richtlijn Pijn bij patiënten met kanker, 2019].
1837 • Vraag zo nodig advies van een multidisciplinair consultatieteam palliatieve zorg:
1838 • In de eerste en tweede lijn een multidisciplinair consultatieteam palliatieve zorg [via stichting](#)
1839 [PZNL](#).
1840 • In een instelling een multidisciplinair team palliatieve zorg.
1841

1842 **Literatuurbespreking**

1843 Om de uitgangsvraag van deze module te kunnen beantwoorden, is een systematisch
1844 literatuuronderzoek uitgevoerd.

1845 De onderzoeksvraag die hiervoor is opgesteld is PICO-gestructureerd en luidt: Wat is het effect van
1846 medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling op tenesmi, loze aandrang of proctalgie fugax bij
1847 patiënten in de palliatieve fase?

P	Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met tenesmi, loze aandrang of proctalgie fugax
I	Chemotherapie, clonazepam, baclofen, calciumantagonisten, dexamethason, botulinetoxine A, laxantia, chirurgische ingrepen (stoma), bestraling, voeding, warm water klysma/darmspoeling, glutamine
C	Andere (niet-)medicamenteuze behandeling, placebo, geen behandeling of ten opzichte van elkaar
O	Diarree/symptoomverlichting, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, bijwerkingen

1848

1849 *Zoeken en selecteren van studies*

1850 Op 8 mei 2023 is in de databases OVID Medline, EMBASE, CENTRAL en de Cochrane Database of
 1851 Systematic Reviews gezocht naar wetenschappelijke literatuur. Deze zoekactie leverde 5305 hits op. Na
 1852 ontdubbeling (N=1241) en het verwijderen van artikelen in een niet-geselecteerde taal (N=245) bleven er
 1853 3819 unieke hits over. De volledige zoekactie is beschreven in bijlage 6.

1854 Deze resultaten zijn systematisch geselecteerd op basis van de volgende criteria:

- 1855 • Alle inclusiecriteria vermeld in de PICO.
- 1856 • Studietype: systematische reviews, meta-analyses, RCTs, observationele vergelijkende studies; voor
 1857 systematische reviews en meta-analyses waren bijkomende criteria: zoektocht in minstens twee
 1858 databases, en kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies; abstracts, letters en editorials
 1859 werden uitgesloten.
- 1860 • Taal: Engels, Nederlands.
- 1861 • Periode: geen limiet.

1862 In eerste instantie zijn de titel en abstract van de referenties beoordeeld. Hiervan werden 21 referenties
 1863 geïncludeerd voor beoordeling op basis van het volledig artikel. Uiteindelijk bleven 4 systematische
 1864 reviews [Cao 2017, Mueller 2020, Ni Laoire 2017, van de Wetering 2016] en 2 RCT's [Pui 2020,
 1865 Sahakitrungruang 2012] over. In bijlage 6 is een volledig overzicht opgenomen van de 15 artikelen die
 1866 niet werden opgenomen na beoordeling van de volledige tekst met redenen.

1867 *Resultaten*

1868

1869 **Beschrijving van de studies**

1870 Het literatuuronderzoek identificeerde 4 systematische reviews:

- 1871 • Cao et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect evalueerden van glutamine bij
 1872 kankerpatiënten met radiatie enteritis na pelviene of abdominale radiotherapie [Cao 2017]. Ze
 1873 includeerden 13 studies (gepubliceerd tot april 2016), waarvan er twee het effect op tenesmi
 1874 rapporteerden [Kozelsky 2003, Yang 2004]. Het reviewproces gebeurde door onafhankelijke
 1875 onderzoekers, met een restrictie tot Engelstalige en Chinese literatuur.
- 1876 • Mueller et al. zochten naar studies over de behandeling van maligne rectale pijn en tenesmi [Mueller
 1877 2020]. Ze includeerden 20 studies, maar geen enkele hiervan was vergelijkend. Het reviewproces
 1878 gebeurde door één onderzoeker, met een restrictie tot Engelstalige literatuur.
- 1879 • Ni Laoire et al. zochten naar studies over palliatieve interventies voor tenesmi [Ni Laoire 2017]. Ze
 1880 includeerden 9 studies, maar geen enkele hiervan was vergelijkend. Het reviewproces gebeurde
 1881 door één onderzoeker.
- 1882 • Van de Wetering et al. zochten naar gerandomiseerde studies over niet-chirurgische behandelingen
 1883 van radiatie-enteritis [van de Wetering 2016]. Ze includeerden 16 studies, waarvan er twee het effect
 1884 van een in de PICO vermelde behandeling op tenesmi rapporteerden [Nelamangala 2012,
 1885 Sahakitrungruang 2012]. Het reviewproces gebeurde door onafhankelijke onderzoekers.

1887 Aanvullend op de hierboven vermelde gerandomiseerde studies werd nog één bijkomende RCT
 1888 gevonden [Pui 2010]. In totaal werden dus vijf verschillende gerandomiseerde studies geïncludeerd
 1889 [Kozelsky 2003, Nelamangala 2012, Pui 2020, Sahakitrungruang 2012, Yang 2004] (tabel 1 en 2). Deze
 1890 vijf studies includeerden allemaal patiënten met radiatie proctitis. Slechts één studie rapporteerde het
 1891 percentage patiënten met tenesmi bij aanvang van de studie [Nelamangala 2012].

1892 Over het effect van chemotherapie, clonazepam, baclofen, calciumantagonisten, botulinetoxine A,
 1893 laxantia, chirurgische ingrepen (stoma), bestraling, en voeding werden geen vergelijkende studies
 1894 gevonden.

1895 Tabel 1. Overzicht van geïncludeerde RCT's over behandeling van tenesmi bij palliatieve patiënten.

Studie	Interventies	N	Patiëntkenmerken
Kozelsky 2003	Glutamine 2x4 g/d per os	129	Gem. leeftijd: 69 jaar
	Placebo		Acute radiatie proctitis
			% tenesmi: onduidelijk

Nelamangala 2012	Formaline 4% gaas Enema met sucralfaat en sterioden	102	Gem. leeftijd: onduidelijk Hemorragische radiatie proctitis % tenesmi: 19.6% vs. 15.7%
Pui 2020	Formaline 4% gaas Rectale spoeling met water + orale antibiotica ged. 1 week (ciprofloxacin + metronidazole)	34	Gem. leeftijd: 59 jaar Hemorragische radiatie proctitis % tenesmi: onduidelijk
Sahakitrungruang 2012	Formaline 4% gaas Rectale spoeling met water + orale antibiotica ged. 1 week (ciprofloxacin + metronidazole)	50	Gem. leeftijd: 64 jaar Hemorragische radiatie proctitis % tenesmi: onduidelijk
Yang 2004	Glutamine 2x4 g/d per os Placebo	69	Gem. leeftijd: 49 jaar Radiatie proctitis % tenesmi: onduidelijk

1896

1897 Tabel 2. Risk of bias van de geïncludeerde RCT's.

Studie	Randomiseri ng	Allocation concealment	Blinding patiënten en behandelaars	Blinding onderzoekers	Onvolledig e uitkomst gegevens	Selectieve rapportering	Andere
Kozelsky 2003	Laag	Hoog	Laag	?	?	Hoog	?
Nelamangala 2012	Laag	Hoog	Hoog	Laag	Laag	Onduidelijk	Laag
Pui 2020	Onduidelijk	Onduidelijk	Onduidelijk	Onduidelijk	Laag	Laag	Laag
Sahakitrungruang 2012	Laag	Onduidelijk	Hoog	Laag	Laag	Hoog	Laag
Yang 2004	Laag	Hoog	Hoog	?	?	Hoog	?

1898

1899 *Effecten*

1900 **Warm water klysma/ darmspoeling**

1901 Twee studies vergeleken het effect van rectale spoeling met water (gecombineerd met orale antibiotica gedurende 1 week) enerzijds met het deppen van de ontstoken zones met formaline 4% gaas anderzijds bij patiënten met *hemorragische radiatie proctitis* [Pui 2020, Sahakitrungruang 2012]. Sahakitrungruang et al. rapporteerden een significant sterkere daling van de frequentie van diarree (mediaan, -2 vs. 0 dagen/week, $p=0.007$) en een net niet significant sterkere daling van de frequentie van tenesmi (mediaan, -2 vs. 0 dagen/week, $p=0.07$) met spoeling dan met formaline 4% gaas [van de Wetering 2016, Sahakitrungruang 2012]. Pui et al. daarentegen rapporteerden geen significant verschil in daling van de frequentie van diarree (mediaan, 0 vs. 0, $p=0.278$), maar wel van tenesmi (0 vs. 0, $p=0.043$) [Pui 2020].

1910 Sahakitrungruang et al. rapporteerden 20 patiënten (80%) met anorectale discomfort tijdens het gebruik van het formaline 4% gaas [van de Wetering 2016, Sahakitrungruang 2012]. Zes patiënten in de groep behandeld met waterspoeling hadden nausea door de antibiotica. Ook Pui et al. rapporteerden anorectale discomfort tijdens het gebruik van het formaline 4% gaas bij 88% van de patiënten [Pui 2020].
1914 Eén patiënte behandeld met waterspoeling ervaarde abdominale koliekpijn gedurende één week. Er waren geen ernstige bijwerkingen in beide studies.
1915

1916 Het effect op kwaliteit van leven en patiënttevredenheid werd niet gerapporteerd.

1917 **Steroïden**

1918 Eén studie vergeleek het effect van een enema met sucralfaat en steroïden enerzijds met het deppen
1919 van de ontstoken zones met formaline 4% gaas anderzijds bij patiënten met hemorragische radiatie
1920 proctitis [Nelamangala 2012, van de Wetering 2016]. Patiënten behandeld met het formaline 4% gaas
1921 hadden een significant lagere symptoomscore (gemeten met de *Radiation Proctopathy System*
1922 *Assessments Scale*) dan de patiënten behandeld met het enema (9 vs. 13, $p < 0.001$) [Nelamangala
1923 2012, van de Wetering 2016]. Eén op drie patiënten behandeld met het formaline 4% gaas hadden een
1924 transiënte milde pijn, in de andere groep waren er geen bijwerkingen. Het effect op kwaliteit van leven en
1925 patiënttevredenheid werd niet gerapporteerd.

1926 **Glutamine**

1927 Twee studies vergeleken het effect van glutamine met placebo bij patiënten met (acute) radiatie proctitis
1928 [Kozelsky 2003, Yang 2004]. Cao et al. combineerden de resultaten van beide studies in een meta-
1929 analyse [Cao 2017]. Het effect van glutamine op de ernst van tenesmi was niet significant sterker dan
1930 placebo (graad 0: relatief risico 1.14, 95%BI 0.34-3.77; graad 1: relatief risico 0.92, 95%BI 0.49-1.74;
1931 graad 2: relatief risico 1.38, 95%BI 0.24-8.03; graad 3: relatief risico 1.02, 95%BI 0.14-7.44). Het effect
1932 op kwaliteit van leven, patiënttevredenheid en bijwerkingen werd niet gerapporteerd door Cao et al.

1933 **Conclusies**

Zeer laag	<i>Rectale spoeling met water lijkt een significant effect te hebben op tenesmi en diarree bij patiënten met hemorragische radiatie proctitis in vergelijking met deppen met formaline 4% gaas, maar de evidence is zeer onzeker.</i> <i>[Pui 2020, Sahakitrungruang 2012, van de Wetering 2016]</i>
Laag	<i>Er lijkt geen significant verschil te zijn in ernstige bijwerkingen tussen rectale spoeling met water en deppen met formaline 4% gaas bij patiënten met hemorragische radiatie proctitis.</i> <i>[Pui 2020, Sahakitrungruang 2012, van de Wetering 2016]</i>
Laag	<i>Deppen met formaline 4% gaas lijkt tot een significant lagere symptoomscore te leiden in vergelijking met een enema van sucralfaat en steroïden bij patiënten met hemorragische radiatie proctitis.</i> <i>[Nelamangala 2012, van de Wetering 2016]</i>
Laag	<i>Deppen met formaline 4% gaas lijkt niet gepaard te gaan met meer bijwerkingen dan een enema van sucralfaat en steroïden bij patiënten met hemorragische radiatie proctitis.</i> <i>[Nelamangala 2012, van de Wetering 2016]</i>
Zeer laag	<i>Glutamine lijkt geen significant effect te hebben op de ernst van tenesmi bij patiënten met (acute) radiatie proctitis in vergelijking met placebo, maar de evidence is zeer onzeker.</i> <i>[Kozelsky 2003, Yang 2004, Cao 2017]</i>

1934

1935 **Overwegingen**

1936 De werkgroep is van mening dat de oorzaak van tenesmi behandeld moet worden indien dit haalbaar en
1937 zinvol is en gewenst door de patiënt. Waar voorgaande onmogelijk, niet haalbaar en gewenst is, is
1938 symptomatische behandeling aangewezen.

1939 *Medicamenteuze symptoombehandeling*

1940 Er is geen onderzoek gedaan waarin de patiënt in de palliatieve fase expliciet is benoemd. Er is geen
1941 onderzoek gevonden naar effect van behandeling van tenesmi of proctalgie fugax met chemotherapie,
1942 clonazepam, baclofen, calciumantagonisten, botulinetoxine A, laxantia. Twee onderzoeken van lage
1943 kwaliteit naar het effect van glutamine op tenesmi bij een (acute) radiatie proctitis konden geen effect van

- 1944 glutamine aantonen. Geen enkel onderzoek rapporteerde over het effect van behandeling op
1945 patiënttevredenheid, comfort of kwaliteit van leven.
- 1946 Op basis van ervaring uit de praktijk en bij gebrek aan bewijslast kunnen de volgende symptomatische
1947 behandelingen in opeenvolgende stappen worden overwogen (offlabel):
- 1948 Ter bestrijding van spasmen van de sfincter ani:
- 1949 1. Baclofen: startdosis 3 dd 5 mg p.o., op geleide van het effect op de spasmen iedere drie dagen
1950 verhogen met 3 dd 5 mg tot een maximum van 3 dd 25 mg.
- 1951 2. Calciumantagonisten: diltiazem: crème 20mg/gr 2dd, of 3 dd 60 mg bij effect overgaan op
1952 gereguleerde afgifte 1 dd 180 mg p.o., of nifedipine 3 dd 10 mg p.o. bij effect overgaan op
1953 gereguleerde afgifte 1dd 30mg p.o. Cave bloeddrukvaling.
- 1954 3. Clonazepam: startdosis 2 dd 0,5 mg p.o., om de 3 dagen ophogen met 0,5 mg per dag tot een
1955 onderhoudsdosis van 3 dd 1-2 mg p.o.
1956
- 1957 Ter bestrijding van pijn:
- 1958 1. Lidocaine zalf bij hemorroïden of diltiazem crème 20mg/gr 2dd bij anale fissuren.
1959 2. Anorectale pijn: overweeg in overleg met MDL-arts toediening van botulinetoxine A in de anale
1960 sfincter.
- 1961 3. Ter bestrijding van oedeem van de plexus lumbosacralis: dexamethason 1 dd 4mg.
1962 4. Blokkades: overweeg in overleg met anesthesist/pijnspecialist blokkade van plexus
1963 hypogastricus superior of ganglion impar, of zadelblok (mits er reeds sprake is van incontinentie
1964 voor urine en ontlasting c.q. de patiënt een colostoma en een urostoma heeft [richtlijn Pijn bij
1965 patiënten met kanker, 2019].
- 1966 5. Behandeling van nociceptieve en/of neuropathische pijn: eventueel kan een intrathecale katheter
1967 worden overwogen [IKNL Richtlijn pijn bij patiënten met kanker, 2019].
1968
- 1969 *Niet-medicamenteuze symptoombehandeling*
- 1970 Er is geen onderzoek gevonden naar het effect van chirurgische ingrepen (stoma), bestraling, en
1971 voeding op klachten van tenesmi.
- 1972 Bij patiënten die in het rectale gebied radiotherapeutisch zijn behandeld of bij vermoeden van een
1973 (recidief) tumor kunnen in goed overleg met de patiënt en medisch specialist de mogelijke
1974 behandelopties overwogen worden.
1975
- 1976 Er is onvoldoende bewijs voor een effect van rectale warmwaterspoelingen, deppen met formaline 4% en
1977 een enema van sucralfaat en steroïden bij patiënten met tenesmi en hemorragische radiatie proctitis.
1978
- 1979 Vraag zo nodig advies van een multidisciplinair consultatieteam palliatieve zorg:
- 1980 • In de eerste en tweede lijn een multidisciplinair consultatieteam palliatieve zorg via stichting PZNL
1981 ([Consultatie - Palliaweb](#))
- 1982 • In een instelling een multidisciplinair team palliatieve zorg.
1983
- 1984 Haalbaarheid
- 1985 Bij keuze voor symptomatische behandeling moeten voor- en nadelen goed worden afgewogen en speelt
1986 de ernst van de klachten, de wens van de patiënt en de haalbaarheid een belangrijke rol in de keuze. In
1987 alle gevallen moeten de voordelen worden afgewogen tegen de kans op- en aard van bijwerkingen of
1988 complicaties.
1989
- 1990 **Referenties**
- 1991 Cao DD, Xu HL, Xu M, Qian XY, Yin ZC, Ge W. Therapeutic role of glutamine in management of
1992 radiation enteritis: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(18):30595-
1993 605.
- 1994 IKNL. Richtlijn Pijn bij patiënten met kanker in de palliatieve fase 2019. [Internet]. Beschikbaar op:
1995 <https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/pijn-bij-patienten-met-kanker>. [Geraadpleegd 21

1996 december 2023].

1997

1998 Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA, Shanahan TG, Dick SJ, Moore RL, Engeler GP, Frank AR, McKone

1999 TK, Urias RE, Pilepich MV, Novotny PJ, Martenson JA, et al. Phase III double-blind study of glutamine

2000 versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin*

2001 *Oncol.* 2003; 21: 1669-74.

2002 Mueller K, Karimuddin AA, Metcalf C, Woo A, Lefresne S. Management of Malignant Rectal Pain and

2003 Tenesmus: A Systematic Review. *J Palliat Med.* 2020;23(7):964-71.

2004 Nelamangala Ramakrishnaiah VP, Javali TD, Dharanipragada K, Reddy KS, Krishnamachari S. Formalin

2005 dab, the effective way of treating haemorrhagic radiation proctitis: A randomized trial from a tertiary care

2006 hospital in South India. *Colorectal Disease* 2012;14:876-82.

2007 Ní Laoire Á, Fettes L, Murtagh FEM. A systematic review of the effectiveness of palliative interventions to

2008 treat rectal tenesmus in cancer. *Palliat Med.* 2017;31(10):975-81.

2009 Pui WC, Chieng TH, Siow SL, Nik Abdullah NA, Sagap I. A Randomized Controlled Trial of Novel

2010 Treatment for Hemorrhagic Radiation Proctitis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020;21(10):2927-34.

2011 Sahakitrungruang C, Patiwongpaisarn A, Kanjanasilp P, Malakorn S, Atittharnsakul P. A randomized

2012 controlled trial comparing colonic irrigation and oral antibiotics administration versus 4% formalin

2013 application for treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum.* 2012;55(10):1053-8.

2014 Van de Wetering FT, Verleye L, Andreyev HJN, Maher J, Vlayen J, Pieters BR, et al. Non-surgical

2015 interventions for late rectal problems (proctopathy) of radiotherapy in people who have received

2016 radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4).

2017 Yang WJ. Compound glutamine capsules in the treatment of 36 cases of radiation proctitis. *Journal Of*

2018 *Nanjing University of Traditional Chinese Medicine.* 2004: 318-9.

2019

2020

2021

2022

2023

2024

2025

2026

2027

2028

2029

2030

2031 BIJLAGEN

2032 Bijlage Verantwoording

2033 Autorisatiedatum en geldigheid

2034 Deze richtlijn is goedgekeurd op [datum goedkeuring]. De eigenaars van de richtlijn moeten kunnen
2035 aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen.
2036 Bij voorkeur beoordelen de eigenaars jaarlijks de (modules van de) richtlijn op actualiteit. Zo nodig wordt
2037 de richtlijn tussentijds op onderdelen bijgesteld. De geldigheidstermijn van de richtlijn is maximaal 5 jaar
2038 na vaststelling. Indien de inhoud dan nog actueel wordt bevonden, wordt de geldigheidsduur verlengd.
2039 De geldigheid van de (modules van de) richtlijn komt eerder te vervallen, indien nieuwe ontwikkelingen
2040 aanleiding zijn tot (modulaire) herziening. Stichting PZNL draagt gedurende de hele geldigheidsduur zorg
2041 voor het beheer en de ontsluiting van deze richtlijn.

2042 Initiatief en betrokken verenigingen

2043 Initiatief

2044 Agendacommissie richtlijnen palliatieve zorg (KNMG/IKNL)
2045 IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland)

2046

2047 Regiehouder

2048 [Vereniging] is als regiehouder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van (de
2049 modules van) deze richtlijn en daarmee de eerstverantwoordelijke om bij te houden of de richtlijn
2050 geüpdatet moet worden.

2051

2052 Eigenaarschap

2053 Het eigenaarschap van deze richtlijn ligt bij de beroeps- en wetenschappelijke verenigingen die de
2054 herziening hebben uitgevoerd en de richtlijn hebben geautoriseerd.

2055

2056 Deze richtlijn is geautoriseerd door:

2057 [naam vereniging voluit + (afkorting)]

2058 *Benoem hierbij ook de regiehoudende vereniging*

2059 *Deze verenigingen autoriseren niet, maar stemmen in met de inhoud.

2060 Procesbegeleiding en verantwoording

2061 IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en
2062 bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg dat zich richt op het continu verbeteren van de
2063 oncologische en palliatieve zorg.

2064 IKNL benadert preventie, diagnose, behandeling, nazorg en palliatieve zorg als een keten waarin de
2065 patiënt centraal staat. Om kwalitatief goede zorg te waarborgen ontwikkelt IKNL producten en diensten
2066 ter verbetering van de oncologische zorg, de nazorg en de palliatieve zorg, zowel voor de inhoud als de
2067 organisatie van de zorg binnen en tussen instellingen.

2068 Daarnaast draagt IKNL nationaal en internationaal bij aan de beleidsvorming op het gebied van
2069 oncologische en palliatieve zorg.

2070 Sinds 1 januari 2024 is de procesbegeleiding van richtlijnen ondergebracht bij stichting PZNL.

2071

2072 Stichting PZNL rekt het (begeleiden van) ontwikkelen, implementeren en evalueren van
2073 multidisciplinaire, evidence based richtlijnen voor de palliatieve zorg tot een van haar primaire taken.

2074 Stichting PZNL werkt hierbij conform de daarvoor geldende (inter)nationale kwaliteitscriteria. Bij
2075 ontwikkeling gaat het in toenemende mate om onderhoud (modulaire revisies) van reeds bestaande
2076 richtlijnen.

2077 Financiering en juridische betekenis

2078 Deze richtlijn(module) is gefinancierd door ZonMW. De inhoud van de richtlijn(module) is niet beïnvloed
2079 door de financierende instantie.

2080 Een richtlijn is een kwaliteitsstandaard. Een kwaliteitsstandaard beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de
2081 financieringsbron (Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke
2082 ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van

2083 een kwaliteitsstandaard in het Register van Zorginstituut Nederland betekent dus niet noodzakelijkerwijs
2084 dat de in de kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is.

2085
2086 De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een
2087 individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor
2088 het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer wordt
2089 afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden in het dossier van de patiënt. De
2090 toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van elke zorgverlener, zowel BIG-
2091 geregistreerd als niet BIG-geregistreerd.

2092
2093 **Referentie**

2094 Refereer naar deze richtlijn als: IKNL. Richtlijn Diarree in de palliatieve fase 2024. [Internet]. Beschikbaar
2095 op: [URL]. [Geopend op: *Datum*].

2096

2097

CONCEPT

2098 **Bijlage Samenstelling werkgroep**

2099
2100 Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke en beroepsverenigingen en hebben
2101 daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening
2102 te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene
2103 ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines.
2104 Het patiëntenperspectief (zie ook bijlage Methode) is vertegenwoordigd door de Patiëntenfederatie
2105 Nederland in de klankbordgroep.
2106 Bij de uitvoer van het literatuuronderzoek is een literatuuronderzoeker betrokken.
2107

2108 **Werkgroepleden**

- 2109 • Mevr. prof. dr. M.Y. (Marjolein) Berger, hoogleraar huisartsgeneeskunde, NHG
- 2110 • Mevr. drs. A. (Annemarie) den Dulk, specialist ouderengeneeskunde, Verenso
- 2111 • Mevr. A.H. (Herma) ten Have MSc, diëtist, NVD
- 2112 • Mevr. dr. M.H.W. (Marlène) van de Poel, internist, NIV
- 2113 • Mevr. N. (Noeska) Schrijver, verpleegkundige, V&VN

2114
2115 **Klankbordleden**

- 2116 • Mevr. drs. A. (Annemieke) Horikx, apotheker, KNMP
- 2117 • Mevr. E.M. (Esmée) Sauter MSc, adviseur patiëntenbelang, Patiëntenfederatie Nederland (tot 15-02-
2118 2023)

2119
2120 **Ondersteuning**

- 2121 • Mevr. F.E.A.H. (Francis) Essers, secretaresse, IKNL.
 - 2122 • Mevr. M.J. (Mathilde) Roelofsen MSc, procesbegeleider, adviseur palliatieve zorg, IKNL
 - 2123 • Mevr. drs. I.D. (Inge) van Trigt, procesbegeleider, adviseur palliatieve zorg, IKNL, PZNL (vanaf 1-1-
2124 2024)
 - 2125 • Dhr. dr. J. (Joan) Vlayen, literatuuronderzoeker, ME-TA
- 2126
2127

2128 **Bijlage Belangenverklaringen**

2129
2130 Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende
2131 belangen te minimaliseren zijn de leden van de werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke en
2132 beroepsverenigingen. Alle leden van de richtlijnwerkgroep en klankbordgroep hebben verklaard
2133 onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een onafhankelijkheidsverklaring
2134 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling' zoals vastgesteld door
2135 onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG en Orde van Medisch Specialisten is door
2136 de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld. De bevindingen zijn schriftelijk
2137 vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via richtlijnen@pzn.nl.
2138

CONCEPT

2139 **Bijlage Methode**

2140
2141 Elke module is opgebouwd volgens een vast stramien: uitgangsvraag, aanbevelingen,
2142 literatuurbespreking, conclusies, overwegingen en referenties. De antwoorden op de uitgangsvragen (dat
2143 zijn de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd
2144 wetenschappelijk onderzoek. Enkele uitgangsvragen zijn zonder systematisch literatuuronderzoek
2145 uitgewerkt.

2146 **Knelpuntenanalyse**

2147 In de voorbereidende fase van de richtlijn is een overzicht met knelpunten opgesteld. Deze knelpunten
2148 zijn middels een enquête voorgelegd aan zorgprofessionals via relevante beroeps- en wetenschappelijke
2149 verenigingen. Hierbij werd de respondenten gevraagd de knelpunten te prioriteren. Tevens was er de
2150 mogelijkheid om andere knelpunten aan te dragen.

2151 De uitkomsten van de knelpunteninventarisatie ziet u via onderstaande hyperlink:

2152 [Factsheet knelpunteninventarisatie Diarree in de palliatieve fase \(maart 2023\)](#).

2153 Deze resultaten zijn door de werkgroep besproken en omgezet in uitgangsvragen.

2154 **Ontwikkeling module(s)**

2155 Uitgangsvragen zonder systematisch literatuuronderzoek

2156 Bij zes modules is geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De teksten en aanbevelingen zijn
2157 uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis
2158 en ervaringen uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door (niet systematisch) literatuuronderzoek.
2159 Deze artikelen zijn niet methodologisch beoordeeld.

2160 De GRADE-methodiek

2161 *Uitgangsvragen aanvullend onderzoek, niet-medicamenteuze behandeling, medicamenteuze*
2162 *behandeling en behandeling bij tenesmi, loze aandrang en proctalgia fugax* zijn via de evidence-based
2163 GRADE methodiek uitgewerkt.

2164 Zoeken en selecteren

2165 Bij deze modules is de uitgangsvraag omgezet naar één of meerdere onderzoeksvragen op basis van
2166 specifieke zoektermen. Daarnaast zijn door de werkgroep uitkomstmaten aangegeven die voor de
2167 patiënt belangrijk zijn. Deze uitkomstmaten zijn gewaardeerd op basis van belang bij de besluitvorming
2168 en hierdoor onderverdeeld in cruciale, belangrijke en niet-belangrijke uitkomstmaten.

2169 Aan de hand van deze zoektermen is gezocht in diverse elektronische databases naar
2170 wetenschappelijke literatuur. De zoekstrategieën per onderzoeksvraag vindt u in de bijlage
2171 'zoekverantwoording'.

2172 Op basis van vooraf opgestelde in- en exclusiecriteria werd de gevonden literatuur geselecteerd, eerst
2173 op basis van de titel en samenvatting en vervolgens op basis van het gehele artikel. Per module zijn de
2174 aantallen gevonden artikelen en de aantallen geëxcludeerde studies te vinden in bijlage
2175 'zoekverantwoording'. Redenen voor exclusie zijn opgenomen in de exclusietabellen in de bijlage
2176 'zoekverantwoording'.

2177 Naast de selectie op relevantie werd tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik
2178 gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

- 2181 1. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's).
- 2182 2. Niet gerandomiseerde gecontroleerde studies (CCT's).

2183 Waar deze niet voorhanden waren, werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek.

2184 Kwaliteit van individuele studies

2185 Individuele studies werden beoordeeld door middel van de Cochrane Risk of Bias tool (gerandomiseerde
2186 studies) en de AMSTAR Risk of Bias tool (systematische reviews).

2187 Kwaliteit van het bewijs

2188 Vervolgens werd de kwaliteit van het bewijs beoordeeld volgens de GRADE-methodiek. De kwaliteit van
2189 bewijs wordt weergegeven in vier categorieën: hoog, matig, laag en zeer laag. Zoals te zien is in tabel 1,
2190 starten RCT's hoog en observationele studies laag. Vijf factoren verlagen de kwaliteit van de
2191

2194 bewijskracht en drie factoren kunnen de kwaliteit van de evidentie verhogen (zie tabel 1). Op deze
 2195 manier werd de bewijskracht per uitkomstmaat gegradeerd.
 2196
 2197

Tabel 1. GRADE-methodiek voor het graderen van bewijs

Kwaliteit van bewijs	Onderzoeksoepzet	Verlagen als	Verhogen als
Hoog	Gerandomiseerde studie	<u>Beperkingen in de onderzoeksoepzet</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig	<u>Sterke associatie</u> + 1 sterk + 2 zeer sterk
Matig			<u>Dosis-respons relatie</u> + 1 bewijs voor deze relatie
Laag	Observationele studie	<u>Inconsistenties</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig	
Zeer laag		<u>Indirectheid</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig <u>Imprecisie</u> -1 ernstig -2 zeer ernstig <u>Publicatiebias</u> -1 waarschijnlijk -2 zeer waarschijnlijk	<u>Aanwezigheid van plausibele residuele confounding</u> + 1 zou een aangetoond effect verminderen, of + 1 zou een onterecht effect suggereren als de resultaten geen effect laten zien

2198
 2199 *Algehele kwaliteit van bewijs*
 2200 Omdat het beoordelen van de kwaliteit van bewijs in de GRADE-methodiek per uitkomstmaat geschiedt,
 2201 is er behoefte aan het bepalen van de algehele kwaliteit van bewijs. Voor het literatuuronderzoek werd
 2202 door de richtlijnwerkgroep bepaald welke uitkomstmaten cruciaal, belangrijk en niet belangrijk zijn. Het
 2203 niveau van de algehele kwaliteit van bewijs wordt in principe bepaald door de cruciale uitkomstmaat met
 2204 de laagste kwaliteit van bewijs.
 2205 Als echter de kwaliteit van het bewijs verschilt tussen de verschillende cruciale uitkomstmaten zijn er
 2206 twee opties:
 2207 • De uitkomstmaten wijzen in verschillende richtingen (zowel gewenst als ongewenste effecten) of de
 2208 balans tussen gewenste en ongewenste effecten is onduidelijk, dan bepaalt de laagste kwaliteit van
 2209 bewijs van de cruciale uitkomstmaten de algehele kwaliteit van bewijs;
 2210 • De uitkomstmaten wijzen in dezelfde richting (richting gewenst of richting ongewenst effecten), dan
 2211 bepaalt de hoogste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaat dat op zichzelf voldoende is
 2212 om de interventie aan te bevelen van de algehele kwaliteit van bewijs.
 2213 Op basis hiervan werden de conclusies geformuleerd (zie tabel 2, overgenomen uit Tool GRADE voor
 2214 interventies (zorginzicht.nl) [Dutch GRADE network, 2022]).
 2215
 2216
 2217
 2218
 2219
 2220
 2221
 2222
 2223
 2224
 2225
 2226

Tabel 2. Gestandaardiseerde formuleringen van resultaten en interpretatie

Grootte van het effect	Suggesties voor het verwoorden van een conclusie (per uitkomstmaat) (vervang X door specifieke interventie, vervang 'vermindere(n)/toenemen' door richting van effect, vervang 'sterfte' door specifieke uitkomst, voeg zo nodig 'in vergelijking met Y' toe)
Kwaliteit van bewijs: hoog⁸	
Groot effect	X resulteert in een grote vermindering / toename van [de sterfte]
Redelijk effect	X vermindert / verhoogt [de sterfte] X resulteert in een vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (belangrijk)	X vermindert / verhoogt [de sterfte] enigszins X resulteert in enige vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (triviaal, klein maar niet belangrijk effect of geen effect)	X resulteert niet of nauwelijks in een verschil [in sterfte] X vermindert / verhoogt [de sterfte] niet
Kwaliteit van bewijs: redelijk⁹	
Groot effect	X resulteert waarschijnlijk/mogelijk in een grote vermindering / toename van [de sterfte]
Redelijk effect	X vermindert / verhoogt waarschijnlijk/mogelijk [de sterfte] X resulteert waarschijnlijk in een vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (belangrijk)	X vermindert / verhoogt [de sterfte] waarschijnlijk/mogelijk enigszins X resulteert waarschijnlijk in enige vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (triviaal, klein maar niet belangrijk effect of geen effect)	X resulteert waarschijnlijk/mogelijk niet of nauwelijks in een vermindering / toename van [de sterfte] X vermindert / verhoogt [de sterfte] waarschijnlijk niet
Kwaliteit van bewijs: laag¹⁰	
Groot effect	X lijkt te resulteren in een grote vermindering / toename van [de sterfte]
Redelijk effect	X lijkt [de sterfte] te verminderen / verhogen X lijkt te resulteren in een vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (belangrijk)	X lijkt [de sterfte] enigszins te verminderen / verhogen X lijkt te resulteren in enige vermindering / toename van [de sterfte]
Klein effect (triviaal, klein maar niet belangrijk effect of geen effect)	X lijkt niet of nauwelijks te resulteren in een verschil [in sterfte] X lijkt niet te resulteren in een vermindering / toename van [de sterfte]
Kwaliteit van bewijs: zeer laag¹¹	
Ieder effect	De evidence is zeer onzeker over het effect van X op [de sterfte] X lijkt [de sterfte] te verminderen / verhogen / niet of nauwelijks effect te hebben op [de sterfte] maar de evidence is zeer onzeker.

Bron: Santesso, Glenton et al. 2020 (GRADE guidelines 26). Vertaling: Dutch GRADE Network

2228

8 Hoge kwaliteit bewijs: het werkelijke effect ligt dicht bij het geschatte effect

9 Redelijke kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect ligt waarschijnlijk dicht bij het geschatte effect, maar kan daar substantieel van verschillen

10 Lage kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect kan substantieel verschillen van het geschatte effect

11 Zeer lage kwaliteit van bewijs: het werkelijke effect verschilt zeer waarschijnlijk substantieel van het geschatte effect

2229

2230

2231

2232

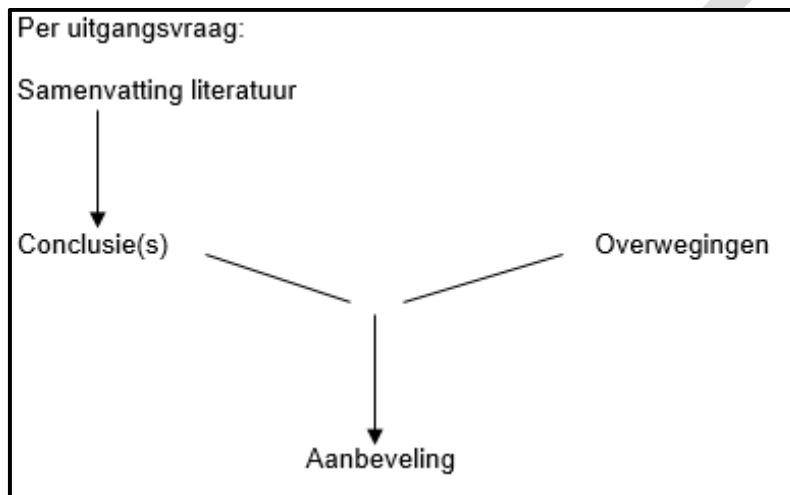
2233

Grote en redelijke effecten zijn sowieso belangrijk. Kleine effecten kunnen belangrijk of onbelangrijk zijn. Bij het beslissen over de vraag of het een belangrijk of onbelangrijk effect betreft is een leidraad wat de drempelwaarde is waarboven of waaronder de beslissing (aanbeveling) zou veranderen.

2234 Voor het uitvoeren van de literatuurstudie wordt door de werkgroep vastgesteld welke uitkomstmaten
2235 voor patiënten relevant zijn, met aandacht voor tevoren vastgestelde grenzen voor klinische relevantie
2236 [AQUA 2021], de zogenaamde minimum clinically important difference (MCID)). Voor elke uitkomstmaat
2237 kan een MCID worden vastgesteld. Als het om één specifieke vragenlijst gaat dan kan de MCID worden
2238 vastgesteld door de werkgroep, maar voor veel vragenlijsten is deze op basis van onderzoek al
2239 vastgesteld. Als er voor een meta-analyse meerdere vragenlijsten (met als uitkomst een SMD
2240 (Gestandaardiseerd gemiddeld verschil tussen twee groepen)) zijn gebruikt of er is gebruik gemaakt van
2241 dichotome maten (met als uitkomst een RR (Relatief Risico)) dan wordt er in de meeste gevallen gebruik
2242 gemaakt van een vuistregel. Hierbij wordt een SMD van 0,2 (of -0,2) als grens voor MCID gezien [Cohen
2243 1988] en bij een RR is dit 0,75 (of 1,25) [Guyatt 2011]. Met andere woorden als een SMD tussen de -0,2
2244 en 0,2 of de RR tussen 0,75 en 1,25 valt is er geen klinisch relevant verschil tussen de vergeleken
2245 interventies. Een SMD vanaf (-)0,2 wordt een klein effect genoemd, vanaf (-)0,5 een redelijk effect en
2246 vanaf (-)0,8 een groot effect.

2247 Formuleren van overwegingen

2248 Naast het bewijs uit de literatuur (conclusies) zijn er andere overwegingen die meespelen bij het
2249 formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de
2250 module. Hierin worden de conclusies (op basis van de literatuur) geplaatst in de context van de
2251 dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende
2252 beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in
2253 combinatie met deze overwegingen (Figuur 1).
2254
2255



2256
2257 *Figuur 1. Van bewijs naar aanbeveling*

2258
2259 Bij het schrijven van de overwegingen zijn onderstaande zaken in acht genomen:
2260

2261 *Gewenste effecten*

2262 Gewenste effecten zijn bijvoorbeeld een verbetering van de kwaliteit van leven of vermindering van pijn.

2263

2264 *Ongewenste effecten*

2265 Ongewenste effecten zijn bijvoorbeeld ernstige bijwerkingen of een langere ligduur in het ziekenhuis.

2266

2267 *Kwaliteit van het bewijs*

2268 Het kwaliteit van het bewijs weerspiegelt hoe zeker we ervan zijn dat het geschatte effect een bepaalde
2269 aanbeveling voldoende kan ondersteunen [Dutch Grade Network 2022]. Hoe hoger de algehele kwaliteit
2270 van het bewijs, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve)
2271 aanbeveling.

2272

2273 *Patiëntenperspectief*

2274 Beschreven wordt in hoeverre het bewijs aansluit bij de waarde en behoefte van de patiënt. Wat vindt de
2275 patiënt het belangrijkste? Of waar loopt de patiënt tegenaan? Is er voldoende bewijskracht voor de voor
2276 patiënten relevante uitkomsten? Wat zijn de consequenties voor patiënten (bijv. opnameduur, kosten die
2277 zij zelf maken). Wegen de gewenste effecten op tegen de ongewenste effecten?

2278
2279 *Balans van gewenste en ongewenste effecten*
2280 Beschreven wordt in hoeverre de voordelen opwegen tegen de nadelen. Ook de perspectieven van de
2281 patiënt en de professional worden belicht, als die verschillend zijn.
2282
2283 *Economische overwegingen en kosten-effectiviteit*
2284 In dit criterium worden de kosten en middelen beoordeeld.
2285
2286 *Gelijkheid (health equity)*
2287 Dit criterium gaat over de vraag of implementatie van de interventie leidt tot verbetering in gezondheid
2288 voor alle groepen in de maatschappij, bijvoorbeeld voor alle niveaus van sociaal-economische status.
2289 Een interventie waarvoor zelf de kosten moeten betaald, een lange reistijd vergen of waarvoor bepaalde
2290 vaardigheden nodig zijn kan leiden tot ongelijkheid (inequity).
2291
2292 *Aanvaardbaarheid*
2293 Beschreven wordt in hoeverre de interventie aanvaardbaar is. Voor de beoordeling van dit criterium moet
2294 helder zijn wie de stakeholders zijn. Dit kunnen zorgprofessionals en patiënten (en hun naasten), maar
2295 ook zorgverzekeraars, beleidsmakers of andere betrokkenen zijn, afhankelijk van de setting en het
2296 gekozen perspectief.
2297
2298 *Haalbaarheid*
2299 De balans tussen gewenste en ongewenste effecten kan in het voordeel van de interventie zijn, maar
2300 alleen wanneer implementatie van de interventie haalbaar is zal deze leiden tot de verwachte
2301 gezondheidswinst. Potentiële implementatie barrières zijn divers van aard, denk aan praktische,
2302 technische, juridische en logistieke aspecten, maar ook organisatorische aspecten, professionele
2303 interacties of personele capaciteit. Voorbeelden zijn beperkte beschikbaarheid van de interventie of
2304 training van zorgpersoneel in het buitenland. Een ander voorbeeld is duurzaamheid. Wanneer productie,
2305 toediening en/of gebruik van de interventie niet duurzaam is (bijvoorbeeld belastend voor het milieu),
2306 weegt dit mee in de beoordeling van haalbaarheid en daarmee de sterkte en richting van de
2307 aanbeveling. Bij een vergelijking van twee interventies kunnen de duurzaamheidsaspecten meewegen in
2308 de uiteindelijke formulering van de aanbeveling. Wanneer uitwerking van het duurzaamheidsaspect van
2309 belang is kan dit ook als additioneel criterium worden uitgewerkt.
2310
2311 *Rationale voor de aanbeveling*
2312 Optioneel eindigt de overweging met een heel korte samenvatting waarom de aanbeveling voor of tegen
2313 de interventie adviseert en welke criteria zwaar en minder zwaar hebben gewogen. In het geval van een
2314 conditionele/zwakke aanbeveling worden de condities of voorwaarden behorend bij de aanbeveling
2315 beschreven.
2316
2317 Formuleren van aanbevelingen
2318 Aanbevelingen in richtlijnen geven een antwoord op de uitgangsvraag. De GRADE-methodiek kent twee
2319 soorten aanbevelingen: sterke aanbevelingen of conditionele (zwakke) aanbevelingen. De sterkte van de
2320 aanbevelingen reflecteert de mate van vertrouwen waarin - voor de groep patiënten waarvoor de
2321 aanbevelingen zijn bedoeld - de gewenste effecten opwegen tegen de ongewenste effecten. Zie voor de
2322 formulering van sterke en zwakke aanbevelingen Tabel 3.
2323
2324

Gradering van aanbeveling	Betekenis	Voorkeursformulering
Sterke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie kiezen.	Gebiedende wijs (Geef de patiënt ..., Adviseer ...)
Zwakke aanbeveling voor	De voordelen zijn groter dan de nadelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie kiezen.	Overweeg [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Neutraal
Zwakke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor een meerderheid van de patiënten, maar niet voor iedereen. De meerderheid van geïnformeerde patiënten zal waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Wees terughoudend met [interventie], bespreek de voor- en nadelen.
Sterke aanbeveling tegen	De nadelen zijn groter dan de voordelen voor bijna alle patiënten. Alle of nagenoeg alle geïnformeerde patiënten zullen waarschijnlijk deze optie niet kiezen.	Gebiedende wijs (Geef niet ..., ontraden)

2326 **Inbreng patiëntenperspectief**

2327 Het patiëntperspectief is vertegenwoordigd door afvaardiging van de Patiëntenfederatie Nederland in de klankbordgroep.

2328 De input van patiëntvertegenwoordigers is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen.

2329 Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt. Door middel van onderstaande werkwijze is informatie verkregen en zijn de belangen van de patiënt meegenomen:

- 2330 • Bij aanvang van het richtlijntraject hebben de patiëntvertegenwoordigers knelpunten aangeleverd.
- 2331 • De patiëntvertegenwoordigers hebben de conceptteksten beoordeeld om het patiëntenperspectief in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.
- 2332 • De Patiëntenfederatie Nederland is geconsulteerd in de externe commentaarronde.
- 2333 • De Patiëntenfederatie Nederland heeft ingestemd met de inhoud van de richtlijn.
- 2334 • Patiënteninformatie/een patiëntensamenvatting wordt opgesteld en gepubliceerd op de daarvoor relevante sites.

2335 **Referenties**2340 Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers; 1988.

2341 Dutch GRADE Network. Toepassen GRADE voor interventies: tool. 2022. [Internet]. Beschikbaar op: Tool GRADE voor interventies (zorginzicht.nl). [Geopend op 14-09-2022].

2342

2348 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Rind D, Devereaux PJ, Montori VM,
2349 Freyschuss B, Vist G, Jaeschke R, Williams JW Jr, Murad MH, Sinclair D, Falck-Ytter Y, Meerpohl J,
2350 Whittington C, Thorlund K, Andrews J, Schünemann HJ. GRADE guidelines 6. Rating the quality of
2351 evidence--imprecision. J Clin Epidemiol. 2011 Dec;64(12):1283-93. doi: 10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.
2352 Epub 2011 Aug 11. Erratum in: J Clin Epidemiol. 2021 Sep;137:265.
2353
2354 Zorginstituut Nederland. AQUA-Leidraad. 2021. [Internet]. Beschikbaar op: Aqua-Leidraad
2355 (zorginzicht.nl). [Geopend op 8-7-2022].
2356
2357
2358

CONCEPT

2359 Bijlage Zoekverantwoording

2360 Onderzoeksvraag 1

Patients/Patiënten	Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met diarree
Intervention/Interventie	Laboratoriumonderzoek (glucose, CRP), faeces kweek, endoscopie
Comparison/Vergelijking	Geen aanvullend onderzoek, care as usual
Outcome(s)/Uitkomst(en)	Diarree/symptoomverlichting, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid

2361 Zoekstrategie: originele search

- 2362
- 2363 Ovid MEDLINE(R) <1946 to April Week 4 2023>
- 2364 1 diarrh*.ti,ab. (110180)
- 2365 2 exp Diarrhea/ (57406)
- 2366 3 1 or 2 (125062)
- 2367 4 Palliative Care/ (62664)
- 2368 5 "Hospice and Palliative Care Nursing"/ (2279)
- 2369 6 exp Palliative Medicine/ (519)
- 2370 7 exp Terminal Care/ (56787)
- 2371 8 Terminally Ill/ (6806)
- 2372 9 palliat*.mp. (101995)
- 2373 10 ((terminal* or advance*) adj6 (care or caring or ill* or sick* or stage*)).mp. (128951)
- 2374 11 (terminal-stage* or (terminal adj1 stage*) or dying or (close adj6 death)).mp. (40556)
- 2375 12 (end adj3 life).mp. (28358)
- 2376 13 hospice*.mp. (19591)
- 2377 14 ((end-stage* or (end adj1 stage*)) adj6 (disease* or ill* or care or caring)).mp. (56434)
- 2378 15 ((incurable or advanced) adj6 (ill* or disease*)).mp. (59751)
- 2379 16 (reduced adj1 life adj2 expectanc*).mp. (948)
- 2380 17 or/4-16 (357489)
- 2381 18 3 and 17 (2069)
- 2382
- 2383 Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <May 05, 2023>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <May 05, 2023>
- 2384 1 diarrh*.ti,ab. (1348)
- 2385 2 exp Diarrhea/ (84)
- 2386 3 1 or 2 (1350)
- 2387 4 Palliative Care/ (91)
- 2388 5 "Hospice and Palliative Care Nursing"/ (26)
- 2389 6 exp Palliative Medicine/ (2)
- 2390 7 exp Terminal Care/ (60)
- 2391 8 Terminally Ill/ (3)
- 2392 9 palliat*.mp. (2011)
- 2393 10 ((terminal* or advance*) adj6 (care or caring or ill* or sick* or stage*)).mp. (2113)
- 2394 11 (terminal-stage* or (terminal adj1 stage*) or dying or (close adj6 death)).mp. (750)
- 2395 12 (end adj3 life).mp. (1063)
- 2396 13 hospice*.mp. (484)
- 2397 14 ((end-stage* or (end adj1 stage*)) adj6 (disease* or ill* or care or caring)).mp. (897)
- 2398 15 ((incurable or advanced) adj6 (ill* or disease*)).mp. (1017)
- 2399 16 (reduced adj1 life adj2 expectanc*).mp. (31)
- 2400 17 or/4-16 (6180)
- 2401 18 3 and 17 (44)
- 2402
- 2403 Cochrane Library
- 2404 #1 MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees 2256
- 2405 #2 MeSH descriptor: [Terminal Care] explode all trees 694

2406	#3	MeSH descriptor: [Palliative Medicine] explode all trees	4	
2407	#4	MeSH descriptor: [Hospice and Palliative Care Nursing] explode all trees	73	
2408	#5	MeSH descriptor: [Terminally Ill] explode all trees	111	
2409	#6	palliat*:ti,ab	7828	
2410	#7	((terminal* or advance*) NEAR/6 (care or caring or ill* or sick* or stage*)):ti,ab	9503	
2411	#8	(terminal-stage* or (terminal NEAR/1 stage*) or dying or (close NEAR/6 death)):ti,ab	1645	
2412	#9	(end NEAR/3 life):ti,ab	2072	
2413	#10	hospice*:ti,ab	904	
2414	#11	((end-stage* or (end NEAR/1 stage*)) NEAR/6 (disease* or ill* or care or caring)):ti,ab	5835	
2415	#12	((incurable or advanced) NEAR/6 (ill* or disease*)):ti,ab	7729	
2416	#13	(reduced NEAR/1 life NEAR/2 expectanc*):ti,ab	121	
2417	#14	{or #1-#13}	30744	
2418	#15	diarrh*:ti,ab	21331	
2419	#16	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees	7218	
2420	#17	#15 or #16	23047	
2421	#18	#14 and #17	689	
2422				
2423		Embase		
2424	#1.	diarrh*:ti,ab		189233
2425	#2.	'diarrhea'/exp		312921
2426	#3.	#1 OR #2		362291
2427	#4.	'palliative therapy'/exp		140075
2428	#5.	'terminal care'/exp		84553
2429	#6.	'terminally ill patient'/exp		9534
2430	#7.	palliat*:ti,ab		145080
2431	#8.	(terminal* NEAR/6 (care OR caring OR ill*)):ti,ab		14558
2432	#9.	(end NEAR/3 life):ti,ab		45681
2433	#10.	hospice*:ti,ab		26539
2434	#11.	'terminal stage*:ti,ab		4792
2435	#12.	dying:ti,ab		52874
2436	#13.	(close NEAR/6 death):ti,ab		1629
2437	#14.	((incurable OR advanced) NEAR/6 (ill* OR disease*)):ti,ab		111948
2438	#15.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14		420259
2439	#16.	#3 AND #15		9275
2440	#17.	#3 AND #15 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND		6433
2441		[embase]/lim		
2442				
2443				

Tabel 1. Resultaten van originele zoekactie van onderzoeksvraag 1

Database	Aantal
Medline	2069
PreMedline	44
Embase	6433
CDSR	31
CENTRAL	658
Totaal aantal resultaten	9235
Aantal geëxcludeerd (dubbelen en foute taal en jaartal)	1500
Totaal aantal unieke resultaten	7735

2444

2445 Tabel 2. Overzicht van geëxcludeerde studies gebaseerd op beoordeling van de volledige tekst van
2446 onderzoeksvraag 1: originele search

Referentie	Reden voor exclusie
------------	---------------------

Abella E, Gimenez T, Gimeno J, Cervera M, Pedro C, Gimeno E, et al. Diarrheic syndrome as a clinical sign of intestinal infiltration in progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia. <i>Leuk Res.</i> 2009;33(1):159-61.	Geen vergelijkende studie
Abernethy AP, Wheeler JL, Zafar SY. Detailing of gastrointestinal symptoms in cancer patients with advanced disease: new methodologies, new insights, and a proposed approach. <i>Curr.</i> 2009;3(1):41-9.	Narrative review
Alderman J. Diarrhea in palliative care. <i>J Palliat Med.</i> 2005;8(2):449-50.	Narrative review
Andreou L, Burrows T, Surjan Y. The effect of nutritional interventions involving dietary counselling on gastrointestinal toxicities in adults receiving pelvic radiotherapy – A systematic review. <i>Journal of Medical Radiation Sciences.</i> 2021;68(4):453-64.	Geen diagnostische interventie
Aretin MB. Obstipation and diarrhoea in palliative care—a pharmacist’s view. <i>Memo - Magazine of European Medical Oncology.</i> 2021;14(1):44-7.	Narrative review
Beckwith MC, Lipman AG. Diarrhea in palliative care patients. <i>Journal of Pharmaceutical Care in Pain and Symptom Control.</i> 2000;7(4):91-108.	Narrative review
Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. <i>Ann Oncol.</i> 2018;29(Suppl 4):iv126-iv42.	Geen systematisch literatuuroverzicht
Brearley S, Alex M, Mark S, Olive C, Ric S, Karen L. A randomised controlled trial of a home care nursing programme versus standard care in the management of symptoms in colorectal and breast cancer patients receiving oral chemotherapy. <i>Support Care Cancer</i> [Internet]. 2009; 17(7):[945-6 pp.]. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01739037/full	Geen diagnostische interventie
Cherny NI. Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2008;36(4):413-23.	Narrative review
Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: Management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2004;15(SUPPL. 4):iv205-iv13.	Narrative review
Fallon M, O'Neill B. ABC of palliative care. Constipation and diarrhoea. <i>Bmj.</i> 1997;315(7118):1293-6.	Narrative review
Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. <i>Drug Saf.</i> 1994;10(1):47-65.	Narrative review
Giridhar V, Kumar S, Chethan K, Seetharam P. Successful palliation of diarrhea owing to malignant duodenocolic fistula by octreotide. <i>Can J Surg.</i> 2009;52(6):E306-8.	Case report
Hagmann C, Cramer A, Kestenbaum A, Durazo C, Downey A, Russell M, et al. Evidence-based Palliative Care Approaches to Non-pain Physical Symptom Management in Cancer Patients. <i>Semin Oncol Nurs.</i> 2018;34(3):227-40.	Narrative review
Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. <i>Clinical Nutrition.</i> 2010;29(6):701-25.	Narrative review
Jaffe G. A comparison of lomotil and imodium in acute non specific diarrhoea. <i>J Int Med Res.</i> 1977;5(3):195-8.	Geen diagnostische interventie
Johanson JF. Diagnosis and management of AIDS-related diarrhea. <i>Canadian Journal of Gastroenterology.</i> 1996;10(7):461-8.	Narrative review
Kelly P. HIV-related diarrhoea. <i>AIDS Action.</i> 1998(39):7.	Narrative review
Kotlinska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically Significant Drug-Drug Interactions Involving Medications Used for Symptom Control in Patients With Advanced Malignant Disease: A Systematic Review. <i>Journal of Pain and Symptom Management.</i> 2019;57(5):989-98.e1.	Geen diagnostische interventie
Levy MH, Catalano RB. Control of common physical symptoms other than pain in patients with terminal disease. <i>Semin Oncol.</i> 1985;12(4):411-30.	Narrative review

Lin DC. Probiotics As Functional Foods. <i>Nutr Clin Pract.</i> 2003;18(6):497-506.	Narrative review
Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The impact of home palliative care on symptoms in advanced cancer patients. <i>Support Care Cancer.</i> 2000;8(4):307-10.	Geen vergelijkende studie; slechts minderheid had diarree
Mercadante S. Diarrhea in terminally ill patients: pathophysiology and treatment. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 1995;10(4):298-309.	Narrative review
Mochamat, Cuhls H, Marinova M, Kaasa S, Stieber C, Conrad R, et al. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. <i>Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.</i> 2017;8(1):25-39.	Geen diagnostische interventie
Molassiotis A, Brearley S, Saunders M, Craven O, Wardley A, Farrell C, et al. Effectiveness of a home care nursing program in the symptom management of patients with colorectal and breast cancer receiving oral chemotherapy: a randomized, controlled trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(36):6191-8.	Geen diagnostische interventie
Prommer E. Role of codeine in palliative care. <i>J Opioid Manag.</i> 2011;7(5):401-6.	Geen diagnostische interventie
Prommer EE. Established and potential therapeutic applications of octreotide in palliative care. <i>Support Care Cancer.</i> 2008;16(10):1117-23.	Narrative review; interventie niet vermeld in PICO
Rangwala F, Zafar SY, Abernethy AP. Gastrointestinal symptoms in cancer patients with advanced disease: new methodologies, insights, and a proposed approach. <i>Curr.</i> 2012;6(1):69-76.	Narrative review
Regnard C, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Loperamide. <i>Journal of Pain and Symptom Management.</i> 2011;42(2):319-23.	Narrative review
Ripamonti C, Grosso MI. Palliative medical management. <i>European Journal of Cancer, Supplement.</i> 2005;3(3):203-19.	Narrative review
Schiller LR. Management of diarrhea in clinical practice: Strategies for primary care physicians. <i>Rev Gastroenterol Disord.</i> 2007;7(SUPPL. 3):S27-S38.	Narrative review
Senderovich H, Vierhout MJ. Is there a role for charcoal in palliative diarrhea management? <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018;34(7):1253-9.	Geen diagnostische interventie
Shah U, Morrison T. A review of the symptomatic management of malignant gliomas in adults. <i>J.</i> 2013;11(4):424-9.	Gaat niet over diarree
Suhag V. Palliative therapy in cancer patients: An overview. <i>JK Science.</i> 2005;7(2):67-72.	Narrative review

- 2447 Zoekstrategie: aanvullende search
2448
2449 Ovid MEDLINE(R) <1946 to June 16, 2023>
2450 1 diarrh*.ti,ab. (110573)
2451 2 exp Diarrhea/ (57530)
2452 3 1 or 2 (125461)
2453 4 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (3247023)
2454 5 exp Neoplasms/ (3843088)
2455 6 Neoplasm Staging/ (192683)
2456 7 cancer\$.ti,ab. (1879944)
2457 8 tumor\$.ti,ab. (1494166)
2458 9 tumour\$.ti,ab. (275311)
2459 10 carcinoma\$.ti,ab. (662496)
2460 11 neoplas\$.ti,ab. (261186)
2461 12 lymphoma.ti,ab. (161588)

2462 13 melanoma.ti,ab. (115915)

2463 14 staging.ti,ab. (80630)

2464 15 metastas\$.ti,ab. (366859)

2465 16 metastatic.ti,ab. (232683)

2466 17 exp Neoplasm Metastasis/ (221398)

2467 18 exp neoplastic processes/ (514619)

2468 19 neoplastic process\$.ti,ab. (2907)

2469 20 non small cell.ti,ab. (66099)

2470 21 adenocarcinoma\$.ti,ab. (149675)

2471 22 squamous cell.ti,ab. (109774)

2472 23 nscl.ti,ab. (45680)

2473 24 osteosarcoma\$.ti,ab. (24111)

2474 25 phyllodes.ti,ab. (1941)

2475 26 cystosarcoma\$.ti,ab. (569)

2476 27 fibroadenoma\$.ti,ab. (3606)

2477 28 (non adj small adj cell).ti,ab. (66099)

2478 29 (non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (66344)

2479 30 (nonsmall adj2 cell).ti,ab. (3117)

2480 31 plasmacytoma\$.ti,ab. (6264)

2481 32 myeloma.ti,ab. (53290)

2482 33 multiple myeloma.ti,ab. (38715)

2483 34 lymphoblastoma\$.ti,ab. (346)

2484 35 lymphocytoma\$.ti,ab. (337)

2485 36 lymphosarcoma\$.ti,ab. (4077)

2486 37 immunocytoma.ti,ab. (404)

2487 38 sarcoma\$.ti,ab. (95164)

2488 39 hodgkin\$.ti,ab. (64437)

2489 40 (nonhodgkin\$ or non hodgkin\$.ti,ab. (37235)

2490 41 malignan\$.ti,ab. (582687)

2491 42 exp Paraneoplastic Syndromes/ (34224)

2492 43 or/5-42 (4584434)

2493 44 3 and 4 and 43 (3313)

2494

2495 Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <June 16, 2023>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <June 16, 2023>

2496 1 diarrh*.ti,ab. (1317)

2497 2 exp Diarrhea/ (39)

2498 3 1 or 2 (1318)

2499 4 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (53792)

2500 5 exp Neoplasms/ (5204)

2501 6 Neoplasm Staging/ (123)

2502 7 cancer\$.ti,ab. (30228)

2503 8 tumor\$.ti,ab. (18733)

2504 9 tumour\$.ti,ab. (2544)

2505 10 carcinoma\$.ti,ab. (7020)

2506 11 neoplas\$.ti,ab. (3129)

2507 12 lymphoma.ti,ab. (1898)

2508 13 melanoma.ti,ab. (1424)

2509 14 staging.ti,ab. (1213)

2510 15 metastas\$.ti,ab. (5163)

2511 16 metastatic.ti,ab. (3364)

2512 17 exp Neoplasm Metastasis/ (98)

2513 18 exp neoplastic processes/ (465)

2514 19 neoplastic process\$.ti,ab. (22)

2515 20 non small cell.ti,ab. (1301)

2516 21 adenocarcinoma\$.ti,ab. (1937)

2517	22	squamous cell.ti,ab.	(1554)	
2518	23	nsclc.ti,ab.	(937)	
2519	24	osteosarcoma\$.ti,ab.	(259)	
2520	25	phylloides.ti,ab.	(15)	
2521	26	cystosarcoma\$.ti,ab.	(2)	
2522	27	fibroadenoma\$.ti,ab.	(74)	
2523	28	(non adj small adj cell).ti,ab.	(1301)	
2524	29	(non adj2 small adj2 cell).ti,ab.	(1304)	
2525	30	(nonsmall adj2 cell).ti,ab.	(44)	
2526	31	plasmacytoma\$.ti,ab.	(45)	
2527	32	myeloma.ti,ab.	(575)	
2528	33	multiple myeloma.ti,ab.	(518)	
2529	34	lymphoblastoma\$.ti,ab.	(0)	
2530	35	lymphocytoma\$.ti,ab.	(4)	
2531	36	lymphosarcoma\$.ti,ab.	(1)	
2532	37	immunocytoma.ti,ab.	(1)	
2533	38	sarcoma\$.ti,ab.	(938)	
2534	39	hodgkin\$.ti,ab.	(529)	
2535	40	(nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab.	(306)	
2536	41	malignan\$.ti,ab.	(7626)	
2537	42	exp Paraneoplastic Syndromes/	(41)	
2538	43	or/5-42	(48788)	
2539	44	3 and 4 and 43	(76)	
2540				
2541		Cochrane Library		
2542	#1	diarrh*:ti,ab	21416	
2543	#2	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees		7235
2544	#3	#1 or #2	23133	
2545	#4	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees		111266
2546	#5	MeSH descriptor: [Neoplasm Staging] explode all trees		8446
2547	#6	cancer*:ti,ab	172616	
2548	#7	tumor*:ti,ab	63836	
2549	#8	tumour*:ti,ab	14216	
2550	#9	carcinoma*:ti,ab	34472	
2551	#10	neoplasm*:ti,ab	8124	
2552	#11	lymphoma.ti,ab	10422	
2553	#12	melanoma.ti,ab	5854	
2554	#13	staging.ti,ab	5966	
2555	#14	metastas*:ti,ab	20801	
2556	#15	metastatic.ti,ab	32408	
2557	#16	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees		6537
2558	#17	MeSH descriptor: [Neoplastic Processes] explode all trees		13073
2559	#18	neoplastic process*:ti,ab	200	
2560	#19	(non NEAR small NEAR cell):ti,ab	13231	
2561	#20	adenocarcinoma*:ti,ab	9478	
2562	#21	(squamous NEAR cell):ti,ab	8352	
2563	#22	nsclc.ti,ab	11197	
2564	#23	osteosarcoma*:ti,ab	481	
2565	#24	phylloides.ti,ab	4	
2566	#25	cystosarcoma*:ti,ab	0	
2567	#26	fibroadenoma*:ti,ab	94	
2568	#27	(non NEAR/2 small NEAR/2 cell):ti,ab	13204	
2569	#28	(nonsmall NEAR/2 cell):ti,ab	10427	
2570	#29	plasmacytoma*:ti,ab	113	
2571	#30	myeloma.ti,ab	6060	

2572 #31 (multiple NEAR myeloma):ti,ab 5493
 2573 #32 lymphoblastoma*:ti,ab 0
 2574 #33 lymphocytoma*:ti,ab 1
 2575 #34 lymphosarcoma*:ti,ab 23
 2576 #35 immunocytoma:ti,ab 16
 2577 #36 sarcoma*:ti,ab 2700
 2578 #37 hodgkin*:ti,ab 5608
 2579 #38 (nonhodgkin* or (non NEAR hodgkin*)):ti,ab 3392
 2580 #39 malignan*:ti,ab 28880
 2581 #40 MeSH descriptor: [Paraneoplastic Syndromes] explode all trees 413
 2582 #41 {or #4-#40} 268618
 2583 #42 #3 and #41 7314
 2584
 2585 Embase
 2586 #1. 'neoplasm'/exp 5999257
 2587 #2. 'cancer staging'/exp 445506
 2588 #3. cancer*:ti,ab 3147220
 2589 #4. tumor*:ti,ab 2375524
 2590 #5. tumour*:ti,ab 432350
 2591 #6. carcinoma*:ti,ab 1035837
 2592 #7. lymphoma:ti,ab 273835
 2593 #8. melanoma:ti,ab 188165
 2594 #9. staging:ti,ab 153036
 2595 #10. metastatic:ti,ab 438438
 2596 #11. 'metastasis'/exp 814154
 2597 #12. 'oncogenesis and malignant transformation'/exp 1233831
 2598 #13. neoplastic AND process*:ti,ab 18061
 2599 #14. (non NEAR/1 small NEAR/1 cell):ti,ab 131262
 2600 #15. adenocarcinoma*:ti,ab 268199
 2601 #16. (squamous NEAR/1 cell):ti,ab 179932
 2602 #17. nsclc:ti,ab 107544
 2603 #18. osteosarcoma*:ti,ab 36309
 2604 #19. phyllodes:ti,ab 3080
 2605 #20. cystosarcoma*:ti,ab 686
 2606 #21. fibroadenoma*:ti,ab 5577
 2607 #22. (non NEAR/2 small NEAR/2 cell):ti,ab 131511
 2608 #23. (nonsmall NEAR/2 cell):ti,ab 109703
 2609 #24. plasmacytoma*:ti,ab 8910
 2610 #25. myeloma:ti,ab 100399
 2611 #26. (multiple NEAR/1 myeloma):ti,ab 79403
 2612 #27. lymphoblastoma*:ti,ab 347
 2613 #28. lymphocytoma*:ti,ab 447
 2614 #29. lymphosarcoma*:ti,ab 4591
 2615 #30. immunocytoma:ti,ab 472
 2616 #31. sarcoma*:ti,ab 140351
 2617 #32. hodgkin*:ti,ab 105926
 2618 #33. nonhodgkin*:ti,ab OR ((non NEAR/1 hodgkin*):ti,ab) 63099
 2619 #34. malignan*:ti,ab 982855
 2620 #35. 'paraneoplastic syndrome'/exp 50652
 2621 #36. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
 2622 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
 2623 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 7141528
 2624 #37. diarrh*:ti,ab 190830
 2625 #38. 'diarrhea'/exp 315563
 2626 #39. #37 OR #38 365156

2627 #40. #36 AND #39 122323
 2628 #41. #36 AND #39 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim
 2629 OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim 3618
 2630
 2631 Tabel 3. Resultaten van aanvullende zoekactie van onderzoeksvraag 1

Database	Aantal
Medline	3313
PreMedline	76
Embase	3618
CDSR	82
Totaal aantal resultaten	7089
Aantal geëxcludeerd (dubbelen en foute taal en jaartal)	1057
Totaal aantal unieke resultaten	6032

2632
 2633 Tabel 4. Overzicht van geëxcludeerde studies gebaseerd op beoordeling van de volledige tekst van
 2634 onderzoeksvraag 1: aanvullende search

Referentie	Reden voor exclusie
Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Chrisoulidou A, Kalogeris N, Kanakis G, et al. The Role of Somatostatin Analogues in the Control of Diarrhea and Flushing as Markers of Carcinoid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of Personalized Medicine</i> . 2023;13(2).	Geen diagnostische interventie
Amiri Khosroshahi R, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, Nielsen SM, Mohammadi H. Effect of probiotic supplementation on chemotherapy- and radiotherapy-related diarrhoea in patients with cancer: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. <i>Br J Nutr</i> . 2023:1-12.	Geen diagnostische interventie
Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. <i>Lancet Oncol</i> . 2014;15(10):e447-60.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Anthony L. New strategies for the prevention and reduction of cancer treatment-induced diarrhea. <i>Semin Oncol Nurs</i> . 2003;19(4 Suppl 3):17-21.	Narrative review
Benson AB, 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, Jr., et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. <i>J Clin Oncol</i> . 2004;22(14):2918-26.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Bhattacharya S, Vijayasekar C, Worthing J, Mathew G. Octreotide in chemotherapy induced diarrhoea in colorectal cancer: a review article. <i>Acta Gastroenterol Belg</i> . 2009;72(3):289-95.	Geen diagnostische interventie
Chen Y, Qi A, Teng D, Li S, Yan Y, Hu S, et al. Probiotics and synbiotics for preventing postoperative infectious complications in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Tech Coloproctol</i> . 2022;26(6):425-36.	Geen diagnostische interventie
Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: Management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer. <i>Ann Oncol</i> . 2004;15(SUPPL. 4):iv205-iv13.	Narrative review
Cherwin C, Nakad L, Albashayreh A. Systematic Review of Nonpharmacologic Approaches for the Management of Gastrointestinal Symptoms. <i>Oncol Nurs Forum</i> . 2019;46(1):E1-E21.	Geen diagnostische interventie
Cogo E, Elsayed M, Liang V, Cooley K, Guerin C, Psihogios A, et al. Probiotics evaluation in oncological surgery: A systematic review of 36 randomized controlled trials assessing 21 diverse formulations. <i>Curr</i> . 2021;28(6):5192-214.	Geen diagnostische interventie

Collins M, Soularue E, Marthey L, Carbonnel F. Management of Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enterocolitis: A Systematic Review. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2020;18(6):1393-403.e1.	Enkel PubMed, geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Danis R, Mego M, Antonova M, Stepanova R, Svobodnik A, Hejnova R, et al. Orally Administered Probiotics in the Prevention of Chemotherapy (± Radiotherapy)-Induced Gastrointestinal Toxicity: A Systematic Review With Meta-Analysis of Randomized Trials. <i>Integ Cancer Ther</i> . 2022;21.	Geen diagnostische interventie
Deleemans JM, Gajtani Z, Baydoun M, Reimer RA, Piedalue KA, Carlson LE. The Use of Prebiotic and Probiotic Interventions for Treating Gastrointestinal and Psychosocial Health Symptoms in Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review. <i>Integ Cancer Ther</i> . 2021;20:15347354211061733.	Geen diagnostische interventie
Devaraj NK, Suppiah S, Veettil SK, Ching SM, Lee KW, Menon RK, et al. The Effects of Probiotic Supplementation on the Incidence of Diarrhea in Cancer Patients Receiving Radiation Therapy: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Nutrients</i> . 2019;11(12):27.	Geen diagnostische interventie
Ding M, Zhang X, Wang J, Gao F, Zheng X, Yuan J, et al. Treatment and outcomes of immune checkpoint inhibitors-associated colitis/diarrhea: A systematic review and meta-analysis. <i>Dig Liver Dis</i> . 2023;07:07.	Geen diagnostische interventie
Faiman B. Diarrhea in Multiple Myeloma: A Review of the Literature. <i>Clin J Oncol Nurs</i> . 2016;20(4):E100-5.	Narrative review
Fragkos KC, Zárate-Lopez N, Frangos CC. What about clonidine for diarrhoea? A systematic review and meta-analysis of its effect in humans. <i>Therapeutic Advances in Gastroenterology</i> . 2015;9(3):282-301.	Geen diagnostische interventie
Fuccio L, Guido A, Eusebi LH, Laterza L, Grilli D, Cennamo V, et al. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. <i>J Clin Gastroenterol</i> . 2009;43(6):506-13.	Geen diagnostische interventie
Garczyk A, Kaliciak I, Drogowski K, Horwat P, Kopeć S, Staręga Z, et al. Influence of Probiotics in Prevention and Treatment of Patients Who Undergo Chemotherapy or/and Radiotherapy and Suffer from Mucositis, Diarrhoea, Constipation, Nausea and Vomiting. <i>Journal of Clinical Medicine</i> . 2022;11(12).	Geen diagnostische interventie
Gwede CK. Overview of radiation- and chemoradiation-induced diarrhea. <i>Semin Oncol Nurs</i> . 2003;19(4 Suppl 3):6-10.	Narrative review
Haas S, Mikkelsen AH, Kronborg CJS, Oggensen BT, Møller PF, Fassov J, et al. Management of treatment-related sequelae following colorectal cancer. <i>Colorectal Dis</i> . 2023;25(3):458-88.	Gaat niet over behandeling van diarree
Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. <i>Clin Nutr</i> . 2013;32(3):353-60.	Geen diagnostische interventie
Hassan H, Rompola M, Glaser AW, Kinsey SE, Phillips RS. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. <i>Support Care Cancer</i> . 2018;26(8):2503-9.	Geen diagnostische interventie
Henson CC, Burden S, Davidson SE, Lal S. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2013(11):CD009896.	Geen diagnostische interventie
Holm MO, Bye A, Falkmer U, Tobberup R, Rasmussen HH, Lauridsen C, et al. The effect of nutritional interventions in acute radiation-induced diarrhoea in patients with primary pelvic cancer: A systematic review. <i>Crit Rev Oncol Hematol</i> . 2023;188:104038.	Geen diagnostische interventie
Jolfaie NR, Mirzaie S, Ghiasvand R, Askari G, Miraghajani M. The effect of glutamine intake on complications of colorectal and colon cancer treatment: A systematic review. <i>Journal of Research in Medical Sciences</i> . 2015;20(9):910-8.	Geen diagnostische interventie

Jordan K, Feyer P, Holler U, Link H, Wormann B, Jahn F. Supportive Treatments for Patients with Cancer. <i>Dtsch.</i> 2017;114(27-28):481-7.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Khosroshahi RA, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, Nielsen SM, Mohammadi H. Effect of probiotic supplementation on chemotherapy and radiotherapy-related diarrhea in patients with cancer: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. <i>Br J Nutr.</i> 2023.	Double
Lin S, Shen Y. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: A systematic review and meta-analysis based on 23 randomized studies. <i>Int J Surg.</i> 2020;84:69-77.	Geen diagnostische interventie
Liu MM, Li ST, Shu Y, Zhan HQ. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>PLoS ONE.</i> 2017;12(6):e0178870.	Geen diagnostische interventie
Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, Schofield P, Charleson C, Aranda S. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(34):5618-29.	Geen diagnostische interventie
Lu D, Yan J, Liu F, Ding P, Chen B, Lu Y, et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis. <i>Asia Pac J Clin Nutr.</i> 2019;28(4):701-10.	Geen diagnostische interventie
Lu Y, Luo X, Yang D, Li Y, Gong T, Li B, et al. Effects of probiotic supplementation on related side effects after chemoradiotherapy in cancer patients. <i>Frontiers in Oncology.</i> 2022;12.	Geen diagnostische interventie
Ma C, MacDonald JK, Nguyen TM, Vande Casteele N, Linggi B, Lefevre P, et al. Pharmacological Interventions for the Prevention and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Enterocolitis: A Systematic Review. <i>Digestive Diseases and Sciences.</i> 2022;67(4):1128-55.	Geen diagnostische interventie
Ma DJ, Li ZJ, Wang XY, Zhu XJ, Sun YL. Octreotide treatment of cancer chemoradiotherapy-induced diarrhoea: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Translational Cancer Research.</i> 2019;8(6):2284-94.	Geen diagnostische interventie
Major P, Figueredo A, Tandan V, Bramwell V, Charette M, Oliver T. Role of octreotide in the management of patients with cancer. <i>Curr.</i> 2003;10(3):161-79.	Geen diagnostische interventie
Nielsen DL, Juhl CB, Chen IM, Kellermann L, Nielsen OH. Immune checkpoint Inhibitor-Induced diarrhea and Colitis: Incidence and Management. A systematic review and Meta-analysis. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2022;109:102440.	Geen diagnostische interventie
Qiu G, Yu Y, Wang Y, Wang X. The significance of probiotics in preventing radiotherapy-induced diarrhea in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Surg.</i> 2019;65:61-9.	Geen diagnostische interventie
Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(10):1919-29.	Geen diagnostische interventie
Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. <i>J Oncol Pharm Pract.</i> 2007;13(4):181-98.	Geen full-text
Senderovich H, Vierhout MJ. Is there a role for charcoal in palliative diarrhea management? <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018;34(7):1253-9.	Geen diagnostische interventie
Stern J, Ippoliti C. Management of acute cancer treatment-induced diarrhea. <i>Semin Oncol Nurs.</i> 2003;19(4 Suppl 3):11-6.	Narrative review
Suadoni MT. Are probiotics more efficacious than placebo at preventing radiotherapy-induced diarrhoea in adults with cancer. <i>Journal of Radiotherapy in Practice.</i> 2014;13(2):226-35.	Geen diagnostische interventie
Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis. <i>Asia Pac J Clin Nutr.</i> 2012;21(3):380-5.	Geen diagnostische interventie

van de Wetering FT, Heus P, Verleye L, van Tienhoven G, Scholten RJPM. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy or radiotherapy related diarrhoea in cancer patients. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013;2013(12).	Protocol
van de Wetering FT, Verleye L, Andreyev HJ, Maher J, Vlayen J, Pieters BR, et al. Non-surgical interventions for late rectal problems (proctopathy) of radiotherapy in people who have received radiotherapy to the pelvis. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2016;4:CD003455.	Geen diagnostische interventie
Vehreschild MJ, Vehreschild JJ, Hubel K, Hentrich M, Schmidt-Hieber M, Christopeit M, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). <i>Ann Oncol.</i> 2013;24(5):1189-202.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Wadler S, Benson AB, 3rd, Engelking C, Catalano R, Field M, Kornblau SM, et al. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. <i>J Clin Oncol.</i> 1998;16(9):3169-78.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Wang YH, Yao N, Wei KK, Jiang L, Hanif S, Wang ZX, et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Clin Nutr.</i> 2016;70(11):1246-53.	Geen diagnostische interventie
Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2018;8:CD008831.	Geen diagnostische interventie
Zimmerer T, Bocker U, Wenz F, Singer MV. Medical prevention and treatment of acute and chronic radiation induced enteritis--is there any proven therapy? a short review. <i>Z Gastroenterol.</i> 2008;46(5):441-8.	Geen diagnostische interventie

2635
2636

CONCEPT

2637

Onderzoeksvraag 2

Patients/Patiënten	Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met diarree
Intervention/Interventie	Voeding, vocht, vezels, zouten, elektrolyten, probiotica
Comparison/Vergelijking	Geen interventie, ten opzichte van elkaar
Outcome(s)/Uitkomst(en)	Diarree/symptoomverlichting, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, bijwerkingen

2638 Zoekstrategie: originele search

2639

2640 Ovid MEDLINE(R) <1946 to April Week 4 2023>

- 2641 1 diarrh*.ti,ab. (110180)
 2642 2 exp Diarrhea/ (57406)
 2643 3 1 or 2 (125062)
 2644 4 Palliative Care/ (62664)
 2645 5 "Hospice and Palliative Care Nursing"/ (2279)
 2646 6 exp Palliative Medicine/ (519)
 2647 7 exp Terminal Care/ (56787)
 2648 8 Terminally Ill/ (6806)
 2649 9 palliat*.mp. (101995)
 2650 10 ((terminal* or advance*) adj6 (care or caring or ill* or sick* or stage*)).mp. (128951)
 2651 11 (terminal-stage* or (terminal adj1 stage*) or dying or (close adj6 death)).mp. (40556)
 2652 12 (end adj3 life).mp. (28358)
 2653 13 hospice*.mp. (19591)
 2654 14 ((end-stage* or (end adj1 stage*)) adj6 (disease* or ill* or care or caring)).mp. (56434)
 2655 15 ((incurable or advanced) adj6 (ill* or disease*)).mp. (59751)
 2656 16 (reduced adj1 life adj2 expectanc*).mp. (948)
 2657 17 or/4-16 (357489)
 2658 18 3 and 17 (2069)

2659

2660 Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <May 05, 2023>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <May 05, 2023>

- 2661 1 diarrh*.ti,ab. (1348)
 2662 2 exp Diarrhea/ (84)
 2663 3 1 or 2 (1350)
 2664 4 Palliative Care/ (91)
 2665 5 "Hospice and Palliative Care Nursing"/ (26)
 2666 6 exp Palliative Medicine/ (2)
 2667 7 exp Terminal Care/ (60)
 2668 8 Terminally Ill/ (3)
 2669 9 palliat*.mp. (2011)
 2670 10 ((terminal* or advance*) adj6 (care or caring or ill* or sick* or stage*)).mp. (2113)
 2671 11 (terminal-stage* or (terminal adj1 stage*) or dying or (close adj6 death)).mp. (750)
 2672 12 (end adj3 life).mp. (1063)
 2673 13 hospice*.mp. (484)
 2674 14 ((end-stage* or (end adj1 stage*)) adj6 (disease* or ill* or care or caring)).mp. (897)
 2675 15 ((incurable or advanced) adj6 (ill* or disease*)).mp. (1017)
 2676 16 (reduced adj1 life adj2 expectanc*).mp. (31)
 2677 17 or/4-16 (6180)
 2678 18 3 and 17 (44)

2679

2680 Cochrane Library

- 2681 #1 MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees 2256
 2682 #2 MeSH descriptor: [Terminal Care] explode all trees 694
 2683 #3 MeSH descriptor: [Palliative Medicine] explode all trees 4
 2684 #4 MeSH descriptor: [Hospice and Palliative Care Nursing] explode all trees 73
 2685 #5 MeSH descriptor: [Terminally Ill] explode all trees 111

2686	#6	palliat*:ti,ab	7828	
2687	#7	((terminal* or advance*) NEAR/6 (care or caring or ill* or sick* or stage*)):ti,ab	9503	
2688	#8	(terminal-stage* or (terminal NEAR/1 stage*) or dying or (close NEAR/6 death)):ti,ab	1645	
2689	#9	(end NEAR/3 life):ti,ab	2072	
2690	#10	hospice*:ti,ab	904	
2691	#11	((end-stage* or (end NEAR/1 stage*)) NEAR/6 (disease* or ill* or care or caring)):ti,ab	5835	
2692	#12	((incurable or advanced) NEAR/6 (ill* or disease*)):ti,ab	7729	
2693	#13	(reduced NEAR/1 life NEAR/2 expectanc*):ti,ab	121	
2694	#14	{or #1-#13}	30744	
2695	#15	diarrh*:ti,ab	21331	
2696	#16	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees	7218	
2697	#17	#15 or #16	23047	
2698	#18	#14 and #17	689	
2699				
2700		Embase		
2701	#1.	diarrh*:ti,ab		189233
2702	#2.	'diarrhea'/exp		312921
2703	#3.	#1 OR #2		362291
2704	#4.	'palliative therapy'/exp		140075
2705	#5.	'terminal care'/exp		84553
2706	#6.	'terminally ill patient'/exp		9534
2707	#7.	palliat*:ti,ab		145080
2708	#8.	(terminal* NEAR/6 (care OR caring OR ill*)):ti,ab		14558
2709	#9.	(end NEAR/3 life):ti,ab		45681
2710	#10.	hospice*:ti,ab		26539
2711	#11.	'terminal stage*':ti,ab		4792
2712	#12.	dying:ti,ab		52874
2713	#13.	(close NEAR/6 death):ti,ab		1629
2714	#14.	((incurable OR advanced) NEAR/6 (ill* OR disease*)):ti,ab		111948
2715	#15.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14		420259
2716	#16.	#3 AND #15		9275
2717	#17.	#3 AND #15 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim		6433
2718				
2719				
2720				

Tabel 3. Resultaten van originele zoekactie van onderzoeksvraag 2

Database	Aantal
Medline	2069
PreMedline	44
Embase	6433
CDSR	31
CENTRAL	658
Totaal aantal resultaten	9235
Aantal geëxcludeerd (dubbelen en foute taal en jaartal)	1500
Totaal aantal unieke resultaten	7735

2721
2722
2723

Tabel 4. Overzicht van geëxcludeerde studies gebaseerd op beoordeling van de volledige tekst van onderzoeksvraag 2: originele search

Referentie	Reden voor exclusie
Abella E, Gimenez T, Gimeno J, Cervera M, Pedro C, Gimeno E, et al. Diarrheic syndrome as a clinical sign of intestinal infiltration in progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia. Leuk Res. 2009;33(1):159-61.	Geen vergelijkende studie

Abernethy AP, Wheeler JL, Zafar SY. Detailing of gastrointestinal symptoms in cancer patients with advanced disease: new methodologies, new insights, and a proposed approach. <i>Curr.</i> 2009;3(1):41-9.	Narrative review
Alderman J. Diarrhea in palliative care. <i>J Palliat Med.</i> 2005;8(2):449-50.	Narrative review
Aretin MB. Obstipation and diarrhoea in palliative care—a pharmacist's view. <i>Memo - Magazine of European Medical Oncology.</i> 2021;14(1):44-7.	Narrative review
Beckwith MC, Lipman AG. Diarrhea in palliative care patients. <i>Journal of Pharmaceutical Care in Pain and Symptom Control.</i> 2000;7(4):91-108.	Narrative review
Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. <i>Ann Oncol.</i> 2018;29(Suppl 4):iv126-iv42.	Geen systematisch literatuuroverzicht
Brearley S, Alex M, Mark S, Olive C, Ric S, Karen L. A randomised controlled trial of a home care nursing programme versus standard care in the management of symptoms in colorectal and breast cancer patients receiving oral chemotherapy. <i>Support Care Cancer</i> [Internet]. 2009; 17(7):[945-6 pp.]. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01739037/full	Geen interventie van de PICO
Cherny NI. Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2008;36(4):413-23.	Narrative review
Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: Management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2004;15(SUPPL. 4):iv205-iv13.	Narrative review
Fallon M, O'Neill B. ABC of palliative care. Constipation and diarrhoea. <i>Bmj.</i> 1997;315(7118):1293-6.	Narrative review
Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. <i>Drug Saf.</i> 1994;10(1):47-65.	Narrative review
Giridhar V, Kumar S, Chethan K, Seetharam P. Successful palliation of diarrhea owing to malignant duodenocolic fistula by octreotide. <i>Can J Surg.</i> 2009;52(6):E306-8.	Case report
Hagmann C, Cramer A, Kestenbaum A, Durazo C, Downey A, Russell M, et al. Evidence-based Palliative Care Approaches to Non-pain Physical Symptom Management in Cancer Patients. <i>Semin Oncol Nurs.</i> 2018;34(3):227-40.	Narrative review
Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. <i>Clinical Nutrition.</i> 2010;29(6):701-25.	Narrative review
Jaffe G. A comparison of lomotil and imodium in acute non specific diarrhoea. <i>J Int Med Res.</i> 1977;5(3):195-8.	Geen palliatieve populatie; wel RCT
Johanson JF. Diagnosis and management of AIDS-related diarrhea. <i>Canadian Journal of Gastroenterology.</i> 1996;10(7):461-8.	Narrative review
Kelly P. HIV-related diarrhoea. <i>AIDS Action.</i> 1998(39):7.	Narrative review
Kotlinska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically Significant Drug-Drug Interactions Involving Medications Used for Symptom Control in Patients With Advanced Malignant Disease: A Systematic Review. <i>Journal of Pain and Symptom Management.</i> 2019;57(5):989-98.e1.	Gaat niet over behandeling van diarree
Levy MH, Catalano RB. Control of common physical symptoms other than pain in patients with terminal disease. <i>Semin Oncol.</i> 1985;12(4):411-30.	Narrative review
Lin DC. Probiotics As Functional Foods. <i>Nutr Clin Pract.</i> 2003;18(6):497-506.	Narrative review
Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The impact of home palliative care on symptoms in advanced cancer patients. <i>Support Care Cancer.</i> 2000;8(4):307-10.	Geen vergelijkende studie; slechts minderheid had diarree

Mercadante S. Diarrhea in terminally ill patients: pathophysiology and treatment. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 1995;10(4):298-309.	Narrative review
Mochamat, Cuhls H, Marinova M, Kaasa S, Stieber C, Conrad R, et al. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. <i>Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.</i> 2017;8(1):25-39.	Geen behandeling van diarree
Molassiotis A, Brearley S, Saunders M, Craven O, Wardley A, Farrell C, et al. Effectiveness of a home care nursing program in the symptom management of patients with colorectal and breast cancer receiving oral chemotherapy: a randomized, controlled trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(36):6191-8.	Interventie niet vermeld in PICO
Prommer E. Role of codeine in palliative care. <i>J Opioid Manag.</i> 2011;7(5):401-6.	Enkel PubMed, geen kwaliteitsbeoordeling (narrative review)
Prommer EE. Established and potential therapeutic applications of octreotide in palliative care. <i>Support Care Cancer.</i> 2008;16(10):1117-23.	Narrative review; interventie niet vermeld in PICO
Rangwala F, Zafar SY, Abernethy AP. Gastrointestinal symptoms in cancer patients with advanced disease: new methodologies, insights, and a proposed approach. <i>Curr.</i> 2012;6(1):69-76.	Narrative review
Regnard C, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Loperamide. <i>Journal of Pain and Symptom Management.</i> 2011;42(2):319-23.	Narrative review
Ripamonti C, Grosso MI. Palliative medical management. <i>European Journal of Cancer, Supplement.</i> 2005;3(3):203-19.	Narrative review
Schiller LR. Management of diarrhea in clinical practice: Strategies for primary care physicians. <i>Rev Gastroenterol Disord.</i> 2007;7(SUPPL. 3):S27-S38.	Narrative review
Senderovich H, Vierhout MJ. Is there a role for charcoal in palliative diarrhea management? <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018;34(7):1253-9.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies; interventie staat niet vermeld in PICO
Shah U, Morrison T. A review of the symptomatic management of malignant gliomas in adults. <i>J.</i> 2013;11(4):424-9.	Gaat niet over diarree
Suhag V. Palliative therapy in cancer patients: An overview. <i>JK Science.</i> 2005;7(2):67-72.	Narrative review

- 2724 Zoekstrategie: aanvullende search
- 2725
- 2726 Ovid MEDLINE(R) <1946 to June 16, 2023>
- 2727 1 diarrh*.ti,ab. (110573)
- 2728 2 exp Diarrhea/ (57530)
- 2729 3 1 or 2 (125461)
- 2730 4 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (3247023)
- 2731 5 exp Neoplasms/ (3843088)
- 2732 6 Neoplasm Staging/ (192683)
- 2733 7 cancer\$.ti,ab. (1879944)
- 2734 8 tumor\$.ti,ab. (1494166)
- 2735 9 tumour\$.ti,ab. (275311)
- 2736 10 carcinoma\$.ti,ab. (662496)
- 2737 11 neoplas\$.ti,ab. (261186)
- 2738 12 lymphoma.ti,ab. (161588)

2739 13 melanoma.ti,ab. (115915)
2740 14 staging.ti,ab. (80630)
2741 15 metastas\$.ti,ab. (366859)
2742 16 metastatic.ti,ab. (232683)
2743 17 exp Neoplasm Metastasis/ (221398)
2744 18 exp neoplastic processes/ (514619)
2745 19 neoplastic process\$.ti,ab. (2907)
2746 20 non small cell.ti,ab. (66099)
2747 21 adenocarcinoma\$.ti,ab. (149675)
2748 22 squamous cell.ti,ab. (109774)
2749 23 nsclc.ti,ab. (45680)
2750 24 osteosarcoma\$.ti,ab. (24111)
2751 25 phyllodes.ti,ab. (1941)
2752 26 cystosarcoma\$.ti,ab. (569)
2753 27 fibroadenoma\$.ti,ab. (3606)
2754 28 (non adj small adj cell).ti,ab. (66099)
2755 29 (non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (66344)
2756 30 (nonsmall adj2 cell).ti,ab. (3117)
2757 31 plasmacytoma\$.ti,ab. (6264)
2758 32 myeloma.ti,ab. (53290)
2759 33 multiple myeloma.ti,ab. (38715)
2760 34 lymphoblastoma\$.ti,ab. (346)
2761 35 lymphocytoma\$.ti,ab. (337)
2762 36 lymphosarcoma\$.ti,ab. (4077)
2763 37 immunocytoma.ti,ab. (404)
2764 38 sarcoma\$.ti,ab. (95164)
2765 39 hodgkin\$.ti,ab. (64437)
2766 40 (nonhodgkin\$ or non hodgkin\$.ti,ab. (37235)
2767 41 malignan\$.ti,ab. (582687)
2768 42 exp Paraneoplastic Syndromes/ (34224)
2769 43 or/5-42 (4584434)
2770 44 3 and 4 and 43 (3313)
2771
2772 Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <June 16, 2023>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <June 16, 2023>
2773 1 diarrh*.ti,ab. (1317)
2774 2 exp Diarrhea/ (39)
2775 3 1 or 2 (1318)
2776 4 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (53792)
2777 5 exp Neoplasms/ (5204)
2778 6 Neoplasm Staging/ (123)
2779 7 cancer\$.ti,ab. (30228)
2780 8 tumor\$.ti,ab. (18733)
2781 9 tumour\$.ti,ab. (2544)
2782 10 carcinoma\$.ti,ab. (7020)
2783 11 neoplas\$.ti,ab. (3129)
2784 12 lymphoma.ti,ab. (1898)
2785 13 melanoma.ti,ab. (1424)
2786 14 staging.ti,ab. (1213)
2787 15 metastas\$.ti,ab. (5163)
2788 16 metastatic.ti,ab. (3364)
2789 17 exp Neoplasm Metastasis/ (98)
2790 18 exp neoplastic processes/ (465)
2791 19 neoplastic process\$.ti,ab. (22)
2792 20 non small cell.ti,ab. (1301)
2793 21 adenocarcinoma\$.ti,ab. (1937)

2794	22	squamous cell.ti,ab.	(1554)	
2795	23	nsclc.ti,ab.	(937)	
2796	24	osteosarcoma\$.ti,ab.	(259)	
2797	25	phylloides.ti,ab.	(15)	
2798	26	cystosarcoma\$.ti,ab.	(2)	
2799	27	fibroadenoma\$.ti,ab.	(74)	
2800	28	(non adj small adj cell).ti,ab.	(1301)	
2801	29	(non adj2 small adj2 cell).ti,ab.	(1304)	
2802	30	(nonsmall adj2 cell).ti,ab.	(44)	
2803	31	plasmacytoma\$.ti,ab.	(45)	
2804	32	myeloma.ti,ab.	(575)	
2805	33	multiple myeloma.ti,ab.	(518)	
2806	34	lymphoblastoma\$.ti,ab.	(0)	
2807	35	lymphocytoma\$.ti,ab.	(4)	
2808	36	lymphosarcoma\$.ti,ab.	(1)	
2809	37	immunocytoma.ti,ab.	(1)	
2810	38	sarcoma\$.ti,ab.	(938)	
2811	39	hodgkin\$.ti,ab.	(529)	
2812	40	(nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab.	(306)	
2813	41	malignan\$.ti,ab.	(7626)	
2814	42	exp Paraneoplastic Syndromes/	(41)	
2815	43	or/5-42	(48788)	
2816	44	3 and 4 and 43	(76)	
2817				
2818		Cochrane Library		
2819	#1	diarrh*:ti,ab	21416	
2820	#2	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees		7235
2821	#3	#1 or #2	23133	
2822	#4	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees		111266
2823	#5	MeSH descriptor: [Neoplasm Staging] explode all trees		8446
2824	#6	cancer*:ti,ab	172616	
2825	#7	tumor*:ti,ab	63836	
2826	#8	tumour*:ti,ab	14216	
2827	#9	carcinoma*:ti,ab	34472	
2828	#10	neoplasm*:ti,ab	8124	
2829	#11	lymphoma:ti,ab	10422	
2830	#12	melanoma:ti,ab	5854	
2831	#13	staging:ti,ab	5966	
2832	#14	metastas*:ti,ab	20801	
2833	#15	metastatic:ti,ab	32408	
2834	#16	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees		6537
2835	#17	MeSH descriptor: [Neoplastic Processes] explode all trees		13073
2836	#18	neoplastic process*:ti,ab	200	
2837	#19	(non NEAR small NEAR cell):ti,ab	13231	
2838	#20	adenocarcinoma*:ti,ab	9478	
2839	#21	(squamous NEAR cell):ti,ab	8352	
2840	#22	nsclc:ti,ab	11197	
2841	#23	osteosarcoma*:ti,ab	481	
2842	#24	phylloides:ti,ab	4	
2843	#25	cystosarcoma*:ti,ab	0	
2844	#26	fibroadenoma*:ti,ab	94	
2845	#27	(non NEAR/2 small NEAR/2 cell):ti,ab	13204	
2846	#28	(nonsmall NEAR/2 cell):ti,ab	10427	
2847	#29	plasmacytoma*:ti,ab	113	
2848	#30	myeloma:ti,ab	6060	

2849 #31 (multiple NEAR myeloma):ti,ab 5493

2850 #32 lymphoblastoma*:ti,ab 0

2851 #33 lymphocytoma*:ti,ab 1

2852 #34 lymphosarcoma*:ti,ab 23

2853 #35 immunocytoma:ti,ab 16

2854 #36 sarcoma*:ti,ab 2700

2855 #37 hodgkin*:ti,ab 5608

2856 #38 (nonhodgkin* or (non NEAR hodgkin*)):ti,ab 3392

2857 #39 malignan*:ti,ab 28880

2858 #40 MeSH descriptor: [Paraneoplastic Syndromes] explode all trees 413

2859 #41 {or #4-#40} 268618

2860 #42 #3 and #41 7314

2861

2862 Embase

2863 #1. 'neoplasm'/exp 5999257

2864 #2. 'cancer staging'/exp 445506

2865 #3. cancer*:ti,ab 3147220

2866 #4. tumor*:ti,ab 2375524

2867 #5. tumour*:ti,ab 432350

2868 #6. carcinoma*:ti,ab 1035837

2869 #7. lymphoma:ti,ab 273835

2870 #8. melanoma:ti,ab 188165

2871 #9. staging:ti,ab 153036

2872 #10. metastatic:ti,ab 438438

2873 #11. 'metastasis'/exp 814154

2874 #12. 'oncogenesis and malignant transformation'/exp 1233831

2875 #13. neoplastic AND process*:ti,ab 18061

2876 #14. (non NEAR/1 small NEAR/1 cell):ti,ab 131262

2877 #15. adenocarcinoma*:ti,ab 268199

2878 #16. (squamous NEAR/1 cell):ti,ab 179932

2879 #17. nscl:ti,ab 107544

2880 #18. osteosarcoma*:ti,ab 36309

2881 #19. phyllodes:ti,ab 3080

2882 #20. cystosarcoma*:ti,ab 686

2883 #21. fibroadenoma*:ti,ab 5577

2884 #22. (non NEAR/2 small NEAR/2 cell):ti,ab 131511

2885 #23. (nonsmall NEAR/2 cell):ti,ab 109703

2886 #24. plasmacytoma*:ti,ab 8910

2887 #25. myeloma:ti,ab 100399

2888 #26. (multiple NEAR/1 myeloma):ti,ab 79403

2889 #27. lymphoblastoma*:ti,ab 347

2890 #28. lymphocytoma*:ti,ab 447

2891 #29. lymphosarcoma*:ti,ab 4591

2892 #30. immunocytoma:ti,ab 472

2893 #31. sarcoma*:ti,ab 140351

2894 #32. hodgkin*:ti,ab 105926

2895 #33. nonhodgkin*:ti,ab OR ((non NEAR/1 hodgkin*):ti,ab) 63099

2896 #34. malignan*:ti,ab 982855

2897 #35. 'paraneoplastic syndrome'/exp 50652

2898 #36. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15

2899 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28

2900 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 7141528

2901 #37. diarrh*:ti,ab 190830

2902 #38. 'diarrhea'/exp 315563

2903 #39. #37 OR #38 365156

2904 #40. #36 AND #39 122323
 2905 #41. #36 AND #39 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim
 2906 OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim 3618
 2907
 2908 Tabel 5. Resultaten van aanvullende zoekactie van onderzoeksvraag 2

Database	Aantal
Medline	3313
PreMedline	76
Embase	3618
CDSR	82
Totaal aantal resultaten	7089
Aantal geëxcludeerd (dubbelen en foute taal en jaartal)	1057
Totaal aantal unieke resultaten	6032

2909
 2910 Tabel 6. Overzicht van geëxcludeerde studies gebaseerd op beoordeling van de volledige tekst van
 2911 onderzoeksvraag 2: aanvullende search

Referentie	Reden voor exclusie
Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Chrisoulidou A, Kalogeris N, Kanakis G, et al. The Role of Somatostatin Analogues in the Control of Diarrhea and Flushing as Markers of Carcinoid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of Personalized Medicine</i> . 2023;13(2).	Geen nutritionele interventie
Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. <i>Lancet Oncol</i> . 2014;15(10):e447-60.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Anthony L. New strategies for the prevention and reduction of cancer treatment-induced diarrhea. <i>Semin Oncol Nurs</i> . 2003;19(4 Suppl 3):17-21.	Narrative review
Benson AB, 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, Jr., et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. <i>J Clin Oncol</i> . 2004;22(14):2918-26.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Bhattacharya S, Vijayasekar C, Worlding J, Mathew G. Octreotide in chemotherapy induced diarrhoea in colorectal cancer: a review article. <i>Acta Gastroenterol Belg</i> . 2009;72(3):289-95.	Geen nutritionele interventie
Chen Y, Qi A, Teng D, Li S, Yan Y, Hu S, et al. Probiotics and synbiotics for preventing postoperative infectious complications in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Tech Coloproctol</i> . 2022;26(6):425-36.	Preventie van diarree, geen behandeling
Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: Management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer. <i>Ann Oncol</i> . 2004;15(SUPPL. 4):iv205-iv13.	Narrative review
Cherwin C, Nakad L, Albashayreh A. Systematic Review of Nonpharmacologic Approaches for the Management of Gastrointestinal Symptoms. <i>Oncol Nurs Forum</i> . 2019;46(1):E1-E21.	Geen interventie in de PICO
Cogo E, Elsayed M, Liang V, Cooley K, Guerin C, Psihogios A, et al. Probiotics evaluation in oncological surgery: A systematic review of 36 randomized controlled trials assessing 21 diverse formulations. <i>Curr</i> . 2021;28(6):5192-214.	Preventie van diarree, geen behandeling
Collins M, Soularue E, Marthey L, Carbonnel F. Management of Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enterocolitis: A Systematic Review. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2020;18(6):1393-403.e1.	Enkel PubMed, geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies

Danis R, Mego M, Antonova M, Stepanova R, Svobodnik A, Hejnova R, et al. Orally Administered Probiotics in the Prevention of Chemotherapy (± Radiotherapy)-Induced Gastrointestinal Toxicity: A Systematic Review With Meta-Analysis of Randomized Trials. <i>Integ Cancer Ther.</i> 2022;21.	Preventie van diarree, geen behandeling
Devaraj NK, Suppiah S, Veetil SK, Ching SM, Lee KW, Menon RK, et al. The Effects of Probiotic Supplementation on the Incidence of Diarrhea in Cancer Patients Receiving Radiation Therapy: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Nutrients.</i> 2019;11(12):27.	Preventie van diarree, geen behandeling
Ding M, Zhang X, Wang J, Gao F, Zheng X, Yuan J, et al. Treatment and outcomes of immune checkpoint inhibitors-associated colitis/diarrhea: A systematic review and meta-analysis. <i>Dig Liver Dis.</i> 2023;07:07.	Geen interventie in de PICO
Faiman B. Diarrhea in Multiple Myeloma: A Review of the Literature. <i>Clin J Oncol Nurs.</i> 2016;20(4):E100-5.	Narrative review
Fragkos KC, Zárate-Lopez N, Frangos CC. What about clonidine for diarrhoea? A systematic review and meta-analysis of its effect in humans. <i>Therapeutic Advances in Gastroenterology.</i> 2015;9(3):282-301.	Geen nutritionele interventie
Garczyk A, Kaliciak I, Drogowski K, Horwat P, Kopeć S, Staręga Z, et al. Influence of Probiotics in Prevention and Treatment of Patients Who Undergo Chemotherapy or/and Radiotherapy and Suffer from Mucositis, Diarrhoea, Constipation, Nausea and Vomiting. <i>Journal of Clinical Medicine.</i> 2022;11(12).	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Gwede CK. Overview of radiation- and chemoradiation-induced diarrhea. <i>Semin Oncol Nurs.</i> 2003;19(4 Suppl 3):6-10.	Narrative review
Haas S, Mikkelsen AH, Kronborg CJS, Oggensen BT, Møller PF, Fassov J, et al. Management of treatment-related sequelae following colorectal cancer. <i>Colorectal Dis.</i> 2023;25(3):458-88.	Gaat niet over behandeling van diarree
Jordan K, Feyer P, Holler U, Link H, Wormann B, Jahn F. Supportive Treatments for Patients with Cancer. <i>Dtsch.</i> 2017;114(27-28):481-7.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Khan MS, Walter T, Buchanan-Hughes A, Worthington E, Keeber L, Feuilly M, et al. Differential diagnosis of diarrhoea in patients with neuroendocrine tumours: A systematic review. <i>World J Gastroenterol.</i> 2020;26(30):4537-56.	Geen nutritionele interventie
Khosroshahi RA, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, Nielsen SM, Mohammadi H. Effect of probiotic supplementation on chemotherapy and radiotherapy-related diarrhea in patients with cancer: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. <i>Br J Nutr.</i> 2023.	Double
Lin S, Shen Y. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: A systematic review and meta-analysis based on 23 randomized studies. <i>Int J Surg.</i> 2020;84:69-77.	Preventie van diarree, geen behandeling
Liu MM, Li ST, Shu Y, Zhan HQ. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>PLoS ONE.</i> 2017;12(6):e0178870.	Preventie van diarree, geen behandeling
Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, Schofield P, Charleson C, Aranda S. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(34):5618-29.	Geen interventie in de PICO
Lu D, Yan J, Liu F, Ding P, Chen B, Lu Y, et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis. <i>Asia Pac J Clin Nutr.</i> 2019;28(4):701-10.	Preventie van diarree, geen behandeling
Lu Y, Luo X, Yang D, Li Y, Gong T, Li B, et al. Effects of probiotic supplementation on related side effects after chemoradiotherapy in cancer patients. <i>Frontiers in Oncology.</i> 2022;12.	Preventie van diarree, geen behandeling

Ma C, MacDonald JK, Nguyen TM, Vande Casteele N, Linggi B, Lefevre P, et al. Pharmacological Interventions for the Prevention and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Enterocolitis: A Systematic Review. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> . 2022;67(4):1128-55.	Geen nutritionele interventie
Ma DJ, Li ZJ, Wang XY, Zhu XJ, Sun YL. Octreotide treatment of cancer chemoradiotherapy-induced diarrhoea: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Translational Cancer Research</i> . 2019;8(6):2284-94.	Geen nutritionele interventie
Major P, Figueredo A, Tandan V, Bramwell V, Charette M, Oliver T. Role of octreotide in the management of patients with cancer. <i>Curr</i> . 2003;10(3):161-79.	Geen nutritionele interventie
Nielsen DL, Juhl CB, Chen IM, Kellermann L, Nielsen OH. Immune checkpoint Inhibitor-Induced diarrhea and Colitis: Incidence and Management. A systematic review and Meta-analysis. <i>Cancer Treat Rev</i> . 2022;109:102440.	Geen interventie in de PICO
Qiu G, Yu Y, Wang Y, Wang X. The significance of probiotics in preventing radiotherapy-induced diarrhea in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Surg</i> . 2019;65:61-9.	Preventie van diarree, geen behandeling
Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. <i>J Oncol Pharm Pract</i> . 2007;13(4):181-98.	Geen full-text
Senderovich H, Vierhout MJ. Is there a role for charcoal in palliative diarrhea management? <i>Curr Med Res Opin</i> . 2018;34(7):1253-9.	Geen nutritionele interventie
Stern J, Ippoliti C. Management of acute cancer treatment-induced diarrhea. <i>Semin Oncol Nurs</i> . 2003;19(4 Suppl 3):11-6.	Narrative review
Suadoni MT. Are probiotics more efficacious than placebo at preventing radiotherapy-induced diarrhoea in adults with cancer. <i>Journal of Radiotherapy in Practice</i> . 2014;13(2):226-35.	Preventie van diarree, geen behandeling
van de Wetering FT, Heus P, Verleye L, van Tienhoven G, Scholten RJPM. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy or radiotherapy related diarrhoea in cancer patients. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2013;2013(12).	Protocol
van de Wetering FT, Verleye L, Andreyev HJ, Maher J, Vlayen J, Pieters BR, et al. Non-surgical interventions for late rectal problems (proctopathy) of radiotherapy in people who have received radiotherapy to the pelvis. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2016;4:CD003455.	Geen nutritionele interventie
Vehreschild MJ, Vehreschild JJ, Hubel K, Hentrich M, Schmidt-Hieber M, Christopeit M, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). <i>Ann Oncol</i> . 2013;24(5):1189-202.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Wadler S, Benson AB, 3rd, Engelking C, Catalano R, Field M, Kornblau SM, et al. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. <i>J Clin Oncol</i> . 1998;16(9):3169-78.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Wang YH, Yao N, Wei KK, Jiang L, Hanif S, Wang ZX, et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Clin Nutr</i> . 2016;70(11):1246-53.	Preventie van diarree, geen behandeling
Zimmerer T, Bocker U, Wenz F, Singer MV. Medical prevention and treatment of acute and chronic radiation induced enteritis--is there any proven therapy? a short review. <i>Z Gastroenterol</i> . 2008;46(5):441-8.	Narrative review

2912
2913

2914

Onderzoeksvraag 3

Patients/Patiënten	Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met diarree
Intervention/Interventie	loperamide, colestyramine, pancreasenzymen (Creon), antibiotica, opioïden
Comparison/Vergelijking	Andere medicamenteuze behandeling, placebo, geen behandeling of ten opzichte van elkaar
Outcome(s)/Uitkomst(en)	Diarree/symptoomverlichting, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, bijwerkingen

2915 Zoekstrategie: originele search

2916

2917 Ovid MEDLINE(R) <1946 to April Week 4 2023>

2918 1 diarrh*.ti,ab. (110180)

2919 2 exp Diarrhea/ (57406)

2920 3 1 or 2 (125062)

2921 4 Palliative Care/ (62664)

2922 5 "Hospice and Palliative Care Nursing"/ (2279)

2923 6 exp Palliative Medicine/ (519)

2924 7 exp Terminal Care/ (56787)

2925 8 Terminally Ill/ (6806)

2926 9 palliat*.mp. (101995)

2927 10 ((terminal* or advance*) adj6 (care or caring or ill* or sick* or stage*)).mp. (128951)

2928 11 (terminal-stage* or (terminal adj1 stage*) or dying or (close adj6 death)).mp. (40556)

2929 12 (end adj3 life).mp. (28358)

2930 13 hospice*.mp. (19591)

2931 14 ((end-stage* or (end adj1 stage*)) adj6 (disease* or ill* or care or caring)).mp. (56434)

2932 15 ((incurable or advanced) adj6 (ill* or disease*)).mp. (59751)

2933 16 (reduced adj1 life adj2 expectanc*).mp. (948)

2934 17 or/4-16 (357489)

2935 18 3 and 17 (2069)

2936

2937 Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <May 05, 2023>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <May 05, 2023>

2938 1 diarrh*.ti,ab. (1348)

2939 2 exp Diarrhea/ (84)

2940 3 1 or 2 (1350)

2941 4 Palliative Care/ (91)

2942 5 "Hospice and Palliative Care Nursing"/ (26)

2943 6 exp Palliative Medicine/ (2)

2944 7 exp Terminal Care/ (60)

2945 8 Terminally Ill/ (3)

2946 9 palliat*.mp. (2011)

2947 10 ((terminal* or advance*) adj6 (care or caring or ill* or sick* or stage*)).mp. (2113)

2948 11 (terminal-stage* or (terminal adj1 stage*) or dying or (close adj6 death)).mp. (750)

2949 12 (end adj3 life).mp. (1063)

2950 13 hospice*.mp. (484)

2951 14 ((end-stage* or (end adj1 stage*)) adj6 (disease* or ill* or care or caring)).mp. (897)

2952 15 ((incurable or advanced) adj6 (ill* or disease*)).mp. (1017)

2953 16 (reduced adj1 life adj2 expectanc*).mp. (31)

2954 17 or/4-16 (6180)

2955 18 3 and 17 (44)

2956

2957 Cochrane Library

2958 #1 MeSH descriptor: [Palliative Care] explode all trees 2256

2959 #2 MeSH descriptor: [Terminal Care] explode all trees 694

2960 #3 MeSH descriptor: [Palliative Medicine] explode all trees 4

2961 #4 MeSH descriptor: [Hospice and Palliative Care Nursing] explode all trees 73

2962	#5	MeSH descriptor: [Terminally ill] explode all trees	111
2963	#6	palliat*:ti,ab	7828
2964	#7	((terminal* or advance*) NEAR/6 (care or caring or ill* or sick* or stage*)):ti,ab	9503
2965	#8	(terminal-stage* or (terminal NEAR/1 stage*) or dying or (close NEAR/6 death)):ti,ab	1645
2966	#9	(end NEAR/3 life):ti,ab	2072
2967	#10	hospice*:ti,ab	904
2968	#11	((end-stage* or (end NEAR/1 stage*)) NEAR/6 (disease* or ill* or care or caring)):ti,ab	5835
2969	#12	((incurable or advanced) NEAR/6 (ill* or disease*)):ti,ab	7729
2970	#13	(reduced NEAR/1 life NEAR/2 expectanc*):ti,ab	121
2971	#14	{or #1-#13}	30744
2972	#15	diarrh*:ti,ab	21331
2973	#16	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees	7218
2974	#17	#15 or #16	23047
2975	#18	#14 and #17	689
2976			
2977		Embase	
2978	#1.	diarrh*:ti,ab	189233
2979	#2.	'diarrhea'/exp	312921
2980	#3.	#1 OR #2	362291
2981	#4.	'palliative therapy'/exp	140075
2982	#5.	'terminal care'/exp	84553
2983	#6.	'terminally ill patient'/exp	9534
2984	#7.	palliat*:ti,ab	145080
2985	#8.	(terminal* NEAR/6 (care OR caring OR ill*)):ti,ab	14558
2986	#9.	(end NEAR/3 life):ti,ab	45681
2987	#10.	hospice*:ti,ab	26539
2988	#11.	'terminal stage*':ti,ab	4792
2989	#12.	dying:ti,ab	52874
2990	#13.	(close NEAR/6 death):ti,ab	1629
2991	#14.	((incurable OR advanced) NEAR/6 (ill* OR disease*)):ti,ab	111948
2992	#15.	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	420259
2993	#16.	#3 AND #15	9275
2994	#17.	#3 AND #15 AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND	
2995		[embase]/lim	6433
2996			
2997			

Tabel 3. Resultaten van originele zoekactie van onderzoeksvraag 3

Database	Aantal
Medline	2069
PreMedline	44
Embase	6433
CDSR	31
CENTRAL	658
Totaal aantal resultaten	9235
Aantal geëxcludeerd (dubbelen en foute taal en jaartal)	1500
Totaal aantal unieke resultaten	7735

2998
2999
3000

Tabel 4. Overzicht van geëxcludeerde studies gebaseerd op beoordeling van de volledige tekst van onderzoeksvraag 3: originele search

Referentie	Reden voor exclusie
------------	---------------------

Abella E, Gimenez T, Gimeno J, Cervera M, Pedro C, Gimeno E, et al. Diarrheic syndrome as a clinical sign of intestinal infiltration in progressive B-cell chronic lymphocytic leukemia. <i>Leuk Res.</i> 2009;33(1):159-61.	Geen vergelijkende studie
Abernethy AP, Wheeler JL, Zafar SY. Detailing of gastrointestinal symptoms in cancer patients with advanced disease: new methodologies, new insights, and a proposed approach. <i>Curr.</i> 2009;3(1):41-9.	Narrative review
Alderman J. Diarrhea in palliative care. <i>J Palliat Med.</i> 2005;8(2):449-50.	Narrative review
Andreou L, Burrows T, Surjan Y. The effect of nutritional interventions involving dietary counselling on gastrointestinal toxicities in adults receiving pelvic radiotherapy – A systematic review. <i>Journal of Medical Radiation Sciences.</i> 2021;68(4):453-64.	Geen medicamenteuze behandeling
Aretin MB. Obstipation and diarrhoea in palliative care—a pharmacist’s view. <i>Memo - Magazine of European Medical Oncology.</i> 2021;14(1):44-7.	Narrative review
Beckwith MC, Lipman AG. Diarrhea in palliative care patients. <i>Journal of Pharmaceutical Care in Pain and Symptom Control.</i> 2000;7(4):91-108.	Narrative review
Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. <i>Ann Oncol.</i> 2018;29(Suppl 4):iv126-iv42.	Geen systematisch literatuuroverzicht
Brearley S, Alex M, Mark S, Olive C, Ric S, Karen L. A randomised controlled trial of a home care nursing programme versus standard care in the management of symptoms in colorectal and breast cancer patients receiving oral chemotherapy. <i>Support Care Cancer</i> [Internet]. 2009; 17(7):[945-6 pp.]. Available from: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01739037/full	Geen interventie van de PICO
Cherny NI. Evaluation and management of treatment-related diarrhea in patients with advanced cancer: a review. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2008;36(4):413-23.	Narrative review
Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: Management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2004;15(SUPPL. 4):iv205-iv13.	Narrative review
Fallon M, O'Neill B. ABC of palliative care. Constipation and diarrhoea. <i>Bmj.</i> 1997;315(7118):1293-6.	Narrative review
Gattuso JM, Kamm MA. Adverse effects of drugs used in the management of constipation and diarrhoea. <i>Drug Saf.</i> 1994;10(1):47-65.	Narrative review
Giridhar V, Kumar S, Chethan K, Seetharam P. Successful palliation of diarrhea owing to malignant duodenocolic fistula by octreotide. <i>Can J Surg.</i> 2009;52(6):E306-8.	Case report
Hagmann C, Cramer A, Kestenbaum A, Durazo C, Downey A, Russell M, et al. Evidence-based Palliative Care Approaches to Non-pain Physical Symptom Management in Cancer Patients. <i>Semin Oncol Nurs.</i> 2018;34(3):227-40.	Narrative review
Iannitti T, Palmieri B. Therapeutical use of probiotic formulations in clinical practice. <i>Clinical Nutrition.</i> 2010;29(6):701-25.	Narrative review
Jaffe G. A comparison of lomotil and imodium in acute non specific diarrhoea. <i>J Int Med Res.</i> 1977;5(3):195-8.	Geen palliatieve populatie; wel RCT
Johanson JF. Diagnosis and management of AIDS-related diarrhea. <i>Canadian Journal of Gastroenterology.</i> 1996;10(7):461-8.	Narrative review
Kelly P. HIV-related diarrhoea. <i>AIDS Action.</i> 1998(39):7.	Narrative review
Kotlinska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically Significant Drug-Drug Interactions Involving Medications Used for Symptom Control in Patients With Advanced Malignant Disease: A Systematic Review. <i>Journal of Pain and Symptom Management.</i> 2019;57(5):989-98.e1.	Gaat niet over behandeling van diarree
Levy MH, Catalano RB. Control of common physical symptoms other than pain in patients with terminal disease. <i>Semin Oncol.</i> 1985;12(4):411-30.	Narrative review

Lin DC. Probiotics As Functional Foods. <i>Nutr Clin Pract.</i> 2003;18(6):497-506.	Narrative review
Mercadante S, Fulfaro F, Casuccio A. The impact of home palliative care on symptoms in advanced cancer patients. <i>Support Care Cancer.</i> 2000;8(4):307-10.	Geen vergelijkende studie; slechts minderheid had diarree
Mercadante S. Diarrhea in terminally ill patients: pathophysiology and treatment. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 1995;10(4):298-309.	Narrative review
Mochamat, Cuhls H, Marinova M, Kaasa S, Stieber C, Conrad R, et al. A systematic review on the role of vitamins, minerals, proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European Palliative Care Research Centre cachexia project. <i>Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle.</i> 2017;8(1):25-39.	Geen behandeling van diarree
Molassiotis A, Brearley S, Saunders M, Craven O, Wardley A, Farrell C, et al. Effectiveness of a home care nursing program in the symptom management of patients with colorectal and breast cancer receiving oral chemotherapy: a randomized, controlled trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2009;27(36):6191-8.	Interventie niet vermeld in PICO
Prommer E. Role of codeine in palliative care. <i>J Opioid Manag.</i> 2011;7(5):401-6.	Enkel PubMed, geen kwaliteitsbeoordeling (narrative review)
Prommer EE. Established and potential therapeutic applications of octreotide in palliative care. <i>Support Care Cancer.</i> 2008;16(10):1117-23.	Narrative review; interventie niet vermeld in PICO
Rangwala F, Zafar SY, Abernethy AP. Gastrointestinal symptoms in cancer patients with advanced disease: new methodologies, insights, and a proposed approach. <i>Curr.</i> 2012;6(1):69-76.	Narrative review
Regnard C, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Loperamide. <i>Journal of Pain and Symptom Management.</i> 2011;42(2):319-23.	Narrative review
Ripamonti C, Grosso MI. Palliative medical management. <i>European Journal of Cancer, Supplement.</i> 2005;3(3):203-19.	Narrative review
Schiller LR. Management of diarrhea in clinical practice: Strategies for primary care physicians. <i>Rev Gastroenterol Disord.</i> 2007;7(SUPPL. 3):S27-S38.	Narrative review
Senderovich H, Vierhout MJ. Is there a role for charcoal in palliative diarrhea management? <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018;34(7):1253-9.	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies; interventie staat niet vermeld in PICO
Shah U, Morrison T. A review of the symptomatic management of malignant gliomas in adults. <i>J.</i> 2013;11(4):424-9.	Gaat niet over diarree
Suhag V. Palliative therapy in cancer patients: An overview. <i>JK Science.</i> 2005;7(2):67-72.	Narrative review

- 3001 Zoekstrategie: aanvullende search
3002
3003 Ovid MEDLINE(R) <1946 to June 16, 2023>
3004 1 diarrh*.ti,ab. (110573)
3005 2 exp Diarrhea/ (57530)
3006 3 1 or 2 (125461)
3007 4 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search:.tw. (3247023)
3008 5 exp Neoplasms/ (3843088)
3009 6 Neoplasm Staging/ (192683)
3010 7 cancer\$.ti,ab. (1879944)

3011 8 tumor\$.ti,ab. (1494166)
 3012 9 tumour\$.ti,ab. (275311)
 3013 10 carcinoma\$.ti,ab. (662496)
 3014 11 neoplas\$.ti,ab. (261186)
 3015 12 lymphoma.ti,ab. (161588)
 3016 13 melanoma.ti,ab. (115915)
 3017 14 staging.ti,ab. (80630)
 3018 15 metastas\$.ti,ab. (366859)
 3019 16 metastatic.ti,ab. (232683)
 3020 17 exp Neoplasm Metastasis/ (221398)
 3021 18 exp neoplastic processes/ (514619)
 3022 19 neoplastic process\$.ti,ab. (2907)
 3023 20 non small cell.ti,ab. (66099)
 3024 21 adenocarcinoma\$.ti,ab. (149675)
 3025 22 squamous cell.ti,ab. (109774)
 3026 23 nsclc.ti,ab. (45680)
 3027 24 osteosarcoma\$.ti,ab. (24111)
 3028 25 phyllodes.ti,ab. (1941)
 3029 26 cystosarcoma\$.ti,ab. (569)
 3030 27 fibroadenoma\$.ti,ab. (3606)
 3031 28 (non adj small adj cell).ti,ab. (66099)
 3032 29 (non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (66344)
 3033 30 (nonsmall adj2 cell).ti,ab. (3117)
 3034 31 plasmacytoma\$.ti,ab. (6264)
 3035 32 myeloma.ti,ab. (53290)
 3036 33 multiple myeloma.ti,ab. (38715)
 3037 34 lymphoblastoma\$.ti,ab. (346)
 3038 35 lymphocytoma\$.ti,ab. (337)
 3039 36 lymphosarcoma\$.ti,ab. (4077)
 3040 37 immunocytoma.ti,ab. (404)
 3041 38 sarcoma\$.ti,ab. (95164)
 3042 39 hodgkin\$.ti,ab. (64437)
 3043 40 (nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. (37235)
 3044 41 malignan\$.ti,ab. (582687)
 3045 42 exp Paraneoplastic Syndromes/ (34224)
 3046 43 or/5-42 (4584434)
 3047 44 3 and 4 and 43 (3313)
 3048
 3049 Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <June 16, 2023>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <June 16, 2023>
 3050 1 diarrh*.ti,ab. (1317)
 3051 2 exp Diarrhea/ (39)
 3052 3 1 or 2 (1318)
 3053 4 meta-analysis.mp.pt. or review.pt. or search:.tw. (53792)
 3054 5 exp Neoplasms/ (5204)
 3055 6 Neoplasm Staging/ (123)
 3056 7 cancer\$.ti,ab. (30228)
 3057 8 tumor\$.ti,ab. (18733)
 3058 9 tumour\$.ti,ab. (2544)
 3059 10 carcinoma\$.ti,ab. (7020)
 3060 11 neoplas\$.ti,ab. (3129)
 3061 12 lymphoma.ti,ab. (1898)
 3062 13 melanoma.ti,ab. (1424)
 3063 14 staging.ti,ab. (1213)
 3064 15 metastas\$.ti,ab. (5163)
 3065 16 metastatic.ti,ab. (3364)

3066	17	exp Neoplasm Metastasis/ (98)	
3067	18	exp neoplastic processes/ (465)	
3068	19	neoplastic process\$.ti,ab. (22)	
3069	20	non small cell.ti,ab. (1301)	
3070	21	adenocarcinoma\$.ti,ab. (1937)	
3071	22	squamous cell.ti,ab. (1554)	
3072	23	nsclc.ti,ab. (937)	
3073	24	osteosarcoma\$.ti,ab. (259)	
3074	25	phyllodes.ti,ab. (15)	
3075	26	cystosarcoma\$.ti,ab. (2)	
3076	27	fibroadenoma\$.ti,ab. (74)	
3077	28	(non adj small adj cell).ti,ab. (1301)	
3078	29	(non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (1304)	
3079	30	(nonsmall adj2 cell).ti,ab. (44)	
3080	31	plasmacytoma\$.ti,ab. (45)	
3081	32	myeloma.ti,ab. (575)	
3082	33	multiple myeloma.ti,ab. (518)	
3083	34	lymphoblastoma\$.ti,ab. (0)	
3084	35	lymphocytoma\$.ti,ab. (4)	
3085	36	lymphosarcoma\$.ti,ab. (1)	
3086	37	immunocytoma.ti,ab. (1)	
3087	38	sarcoma\$.ti,ab. (938)	
3088	39	hodgkin\$.ti,ab. (529)	
3089	40	(nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. (306)	
3090	41	malignan\$.ti,ab. (7626)	
3091	42	exp Paraneoplastic Syndromes/ (41)	
3092	43	or/5-42 (48788)	
3093	44	3 and 4 and 43 (76)	
3094			
3095		Cochrane Library	
3096	#1	diarrh*:ti,ab	21416
3097	#2	MeSH descriptor: [Diarrhea] explode all trees	7235
3098	#3	#1 or #2	23133
3099	#4	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	111266
3100	#5	MeSH descriptor: [Neoplasm Staging] explode all trees	8446
3101	#6	cancer*:ti,ab	172616
3102	#7	tumor*:ti,ab	63836
3103	#8	tumour*:ti,ab	14216
3104	#9	carcinoma*:ti,ab	34472
3105	#10	neoplasm*:ti,ab	8124
3106	#11	lymphoma:ti,ab	10422
3107	#12	melanoma:ti,ab	5854
3108	#13	staging:ti,ab	5966
3109	#14	metastas*:ti,ab	20801
3110	#15	metastatic:ti,ab	32408
3111	#16	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	6537
3112	#17	MeSH descriptor: [Neoplastic Processes] explode all trees	13073
3113	#18	neoplastic process*:ti,ab	200
3114	#19	(non NEAR small NEAR cell):ti,ab	13231
3115	#20	adenocarcinoma*:ti,ab	9478
3116	#21	(squamous NEAR cell):ti,ab	8352
3117	#22	nsclc:ti,ab	11197
3118	#23	osteosarcoma*:ti,ab	481
3119	#24	phyllodes:ti,ab	4
3120	#25	cystosarcoma*:ti,ab	0

3121	#26	fibroadenoma*:ti,ab	94	
3122	#27	(non NEAR/2 small NEAR/2 cell):ti,ab	13204	
3123	#28	(nonsmall NEAR/2 cell):ti,ab	10427	
3124	#29	plasmacytoma*:ti,ab	113	
3125	#30	myeloma:ti,ab	6060	
3126	#31	(multiple NEAR myeloma):ti,ab	5493	
3127	#32	lymphoblastoma*:ti,ab	0	
3128	#33	lymphocytoma*:ti,ab	1	
3129	#34	lymphosarcoma*:ti,ab	23	
3130	#35	immunocytoma:ti,ab	16	
3131	#36	sarcoma*:ti,ab	2700	
3132	#37	hodgkin*:ti,ab	5608	
3133	#38	(nonhodgkin* or (non NEAR hodgkin*)):ti,ab	3392	
3134	#39	malignan*:ti,ab	28880	
3135	#40	MeSH descriptor: [Paraneoplastic Syndromes] explode all trees	413	
3136	#41	{or #4-#40}	268618	
3137	#42	#3 and #41	7314	
3138				
3139		Embase		
3140	#1.	'neoplasm'/exp	5999257	
3141	#2.	'cancer staging'/exp	445506	
3142	#3.	cancer*:ti,ab	3147220	
3143	#4.	tumor*:ti,ab	2375524	
3144	#5.	tumour*:ti,ab	432350	
3145	#6.	carcinoma*:ti,ab	1035837	
3146	#7.	lymphoma:ti,ab	273835	
3147	#8.	melanoma:ti,ab	188165	
3148	#9.	staging:ti,ab	153036	
3149	#10.	metastatic:ti,ab	438438	
3150	#11.	'metastasis'/exp	814154	
3151	#12.	'oncogenesis and malignant transformation'/exp	1233831	
3152	#13.	neoplastic AND process*:ti,ab	18061	
3153	#14.	(non NEAR/1 small NEAR/1 cell):ti,ab	131262	
3154	#15.	adenocarcinoma*:ti,ab	268199	
3155	#16.	(squamous NEAR/1 cell):ti,ab	179932	
3156	#17.	nscl:ti,ab	107544	
3157	#18.	osteosarcoma*:ti,ab	36309	
3158	#19.	phyllodes:ti,ab	3080	
3159	#20.	cystosarcoma*:ti,ab	686	
3160	#21.	fibroadenoma*:ti,ab	5577	
3161	#22.	(non NEAR/2 small NEAR/2 cell):ti,ab	131511	
3162	#23.	(nonsmall NEAR/2 cell):ti,ab	109703	
3163	#24.	plasmacytoma*:ti,ab	8910	
3164	#25.	myeloma:ti,ab	100399	
3165	#26.	(multiple NEAR/1 myeloma):ti,ab	79403	
3166	#27.	lymphoblastoma*:ti,ab	347	
3167	#28.	lymphocytoma*:ti,ab	447	
3168	#29.	lymphosarcoma*:ti,ab	4591	
3169	#30.	immunocytoma:ti,ab	472	
3170	#31.	sarcoma*:ti,ab	140351	
3171	#32.	hodgkin*:ti,ab	105926	
3172	#33.	nonhodgkin*:ti,ab OR ((non NEAR/1 hodgkin*):ti,ab)	63099	
3173	#34.	malignan*:ti,ab	982855	
3174	#35.	'paraneoplastic syndrome'/exp	50652	

3175 #36. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15
 3176 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28
 3177 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 7141528
 3178 #37. diarrh*.ti,ab 190830
 3179 #38. 'diarrhea'/exp 315563
 3180 #39. #37 OR #38 365156
 3181 #40. #36 AND #39 122323
 3182 #41. #36 AND #39 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim
 3183 OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim 3618
 3184
 3185 Tabel 5. Resultaten van aanvullende zoekactie van onderzoeksvraag 3

Database	Aantal
Medline	3313
PreMedline	76
Embase	3618
CDSR	82
Totaal aantal resultaten	7089
Aantal geëxcludeerd (dubbelen en foute taal en jaartal)	1057
Totaal aantal unieke resultaten	6032

3186
 3187 Tabel 6. Overzicht van geëxcludeerde studies gebaseerd op beoordeling van de volledige tekst van
 3188 onderzoeksvraag 3: aanvullende search

Referentie	Reden voor exclusie
Alexandraki KI, Angelousi A, Chatzellis E, Chrisoulidou A, Kalogeris N, Kanakis G, et al. The Role of Somatostatin Analogues in the Control of Diarrhea and Flushing as Markers of Carcinoid Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Journal of Personalized Medicine</i> . 2023;13(2).	Geen interventie in de PICO
Amiri Khosroshahi R, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, Nielsen SM, Mohammadi H. Effect of probiotic supplementation on chemotherapy- and radiotherapy-related diarrhoea in patients with cancer: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. <i>Br J Nutr</i> . 2023:1-12.	Geen medicamenteuze behandeling
Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. <i>Lancet Oncol</i> . 2014;15(10):e447-60.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Anthony L. New strategies for the prevention and reduction of cancer treatment-induced diarrhea. <i>Semin Oncol Nurs</i> . 2003;19(4 Suppl 3):17-21.	Narrative review
Benson AB, 3rd, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, Jr., et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. <i>J Clin Oncol</i> . 2004;22(14):2918-26.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Bhattacharya S, Vijayasekar C, Worlding J, Mathew G. Octreotide in chemotherapy induced diarrhoea in colorectal cancer: a review article. <i>Acta Gastroenterol Belg</i> . 2009;72(3):289-95.	Geen interventie in de PICO, geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Chen Y, Qi A, Teng D, Li S, Yan Y, Hu S, et al. Probiotics and synbiotics for preventing postoperative infectious complications in colorectal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. <i>Tech Coloproctol</i> . 2022;26(6):425-36.	Preventie van diarree, geen behandeling

Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: Management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer. <i>Ann Oncol.</i> 2004;15(SUPPL. 4):iv205-iv13.	Narrative review
Cherwin C, Nakad L, Albashayreh A. Systematic Review of Nonpharmacologic Approaches for the Management of Gastrointestinal Symptoms. <i>Oncol Nurs Forum.</i> 2019;46(1):E1-E21.	Geen interventie in de PICO
Cogo E, Elsayed M, Liang V, Cooley K, Guerin C, Psihogios A, et al. Probiotics evaluation in oncological surgery: A systematic review of 36 randomized controlled trials assessing 21 diverse formulations. <i>Curr.</i> 2021;28(6):5192-214.	Preventie van diarree, geen behandeling
Collins M, Soularue E, Marthey L, Carbonnel F. Management of Patients With Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Enterocolitis: A Systematic Review. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology.</i> 2020;18(6):1393-403.e1.	Enkel PubMed, geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Danis R, Mego M, Antonova M, Stepanova R, Svobodnik A, Hejnova R, et al. Orally Administered Probiotics in the Prevention of Chemotherapy (± Radiotherapy)-Induced Gastrointestinal Toxicity: A Systematic Review With Meta-Analysis of Randomized Trials. <i>Integ Cancer Ther.</i> 2022;21.	Preventie van diarree, geen behandeling
Deleemans JM, Gajtani Z, Baydoun M, Reimer RA, Piedalue KA, Carlson LE. The Use of Prebiotic and Probiotic Interventions for Treating Gastrointestinal and Psychosocial Health Symptoms in Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review. <i>Integ Cancer Ther.</i> 2021;20:15347354211061733.	Geen medicamenteuze behandeling
Devaraj NK, Suppiah S, Veetil SK, Ching SM, Lee KW, Menon RK, et al. The Effects of Probiotic Supplementation on the Incidence of Diarrhea in Cancer Patients Receiving Radiation Therapy: A Systematic Review with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Nutrients.</i> 2019;11(12):27.	Preventie van diarree, geen behandeling
Ding M, Zhang X, Wang J, Gao F, Zheng X, Yuan J, et al. Treatment and outcomes of immune checkpoint inhibitors-associated colitis/diarrhea: A systematic review and meta-analysis. <i>Dig Liver Dis.</i> 2023;07:07.	Geen interventie in de PICO
Faiman B. Diarrhea in Multiple Myeloma: A Review of the Literature. <i>Clin J Oncol Nurs.</i> 2016;20(4):E100-5.	Narrative review
Fragkos KC, Zárata-Lopez N, Frangos CC. What about clonidine for diarrhoea? A systematic review and meta-analysis of its effect in humans. <i>Therapeutic Advances in Gastroenterology.</i> 2015;9(3):282-301.	Geen interventie in de PICO
Fuccio L, Guido A, Eusebi LH, Laterza L, Grilli D, Cennamo V, et al. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. <i>J Clin Gastroenterol.</i> 2009;43(6):506-13.	Geen medicamenteuze behandeling
Garczyk A, Kaliciak I, Drogowski K, Horwat P, Kopeć S, Staręga Z, et al. Influence of Probiotics in Prevention and Treatment of Patients Who Undergo Chemotherapy or/and Radiotherapy and Suffer from Mucositis, Diarrhoea, Constipation, Nausea and Vomiting. <i>Journal of Clinical Medicine.</i> 2022;11(12).	Geen kwaliteitsbeoordeling van geïnccludeerde studies
Gwede CK. Overview of radiation- and chemoradiation-induced diarrhea. <i>Semin Oncol Nurs.</i> 2003;19(4 Suppl 3):6-10.	Narrative review
Haas S, Mikkelsen AH, Kronborg CJS, Ogesen BT, Møller PF, Fassov J, et al. Management of treatment-related sequelae following colorectal cancer. <i>Colorectal Dis.</i> 2023;25(3):458-88.	Gaat niet over behandeling van diarree
Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. <i>Clin Nutr.</i> 2013;32(3):353-60.	Geen medicamenteuze behandeling
Hassan H, Rompola M, Glaser AW, Kinsey SE, Phillips RS. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. <i>Support Care Cancer.</i> 2018;26(8):2503-9.	Geen medicamenteuze behandeling

Henson CC, Burden S, Davidson SE, Lal S. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013(11):CD009896.	Geen medicamenteuze behandeling
Holm MO, Bye A, Falkmer U, Tobberup R, Rasmussen HH, Lauridsen C, et al. The effect of nutritional interventions in acute radiation-induced diarrhoea in patients with primary pelvic cancer: A systematic review. <i>Crit Rev Oncol Hematol.</i> 2023;188:104038.	Geen medicamenteuze behandeling
Jolfaie NR, Mirzaie S, Ghiasvand R, Askari G, Miraghajani M. The effect of glutamine intake on complications of colorectal and colon cancer treatment: A systematic review. <i>Journal of Research in Medical Sciences.</i> 2015;20(9):910-8.	Geen medicamenteuze behandeling
Jordan K, Feyer P, Holler U, Link H, Wormann B, Jahn F. Supportive Treatments for Patients with Cancer. <i>Dtsch.</i> 2017;114(27-28):481-7.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Khan MS, Walter T, Buchanan-Hughes A, Worthington E, Keeber L, Feuilly M, et al. Differential diagnosis of diarrhoea in patients with neuroendocrine tumours: A systematic review. <i>World J Gastroenterol.</i> 2020;26(30):4537-56.	Geen medicamenteuze behandeling
Khosroshahi RA, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, Nielsen SM, Mohammadi H. Effect of probiotic supplementation on chemotherapy and radiotherapy-related diarrhea in patients with cancer: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. <i>Br J Nutr.</i> 2023.	Double
Lin S, Shen Y. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: A systematic review and meta-analysis based on 23 randomized studies. <i>Int J Surg.</i> 2020;84:69-77.	Preventie van diarree, geen behandeling
Liu MM, Li ST, Shu Y, Zhan HQ. Probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>PLoS ONE.</i> 2017;12(6):e0178870.	Preventie van diarree, geen behandeling
Lotfi-Jam K, Carey M, Jefford M, Schofield P, Charleson C, Aranda S. Nonpharmacologic strategies for managing common chemotherapy adverse effects: a systematic review. <i>J Clin Oncol.</i> 2008;26(34):5618-29.	Geen interventie in de PICO
Lu D, Yan J, Liu F, Ding P, Chen B, Lu Y, et al. Probiotics in preventing and treating chemotherapy-induced diarrhea: a meta-analysis. <i>Asia Pac J Clin Nutr.</i> 2019;28(4):701-10.	Preventie van diarree, geen behandeling
Lu Y, Luo X, Yang D, Li Y, Gong T, Li B, et al. Effects of probiotic supplementation on related side effects after chemoradiotherapy in cancer patients. <i>Frontiers in Oncology.</i> 2022;12.	Preventie van diarree, geen behandeling
Ma C, MacDonald JK, Nguyen TM, Vande Casteele N, Linggi B, Lefevre P, et al. Pharmacological Interventions for the Prevention and Treatment of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Enterocolitis: A Systematic Review. <i>Digestive Diseases and Sciences.</i> 2022;67(4):1128-55.	Geen interventie in de PICO
Ma DJ, Li ZJ, Wang XY, Zhu XJ, Sun YL. Octreotide treatment of cancer chemoradiotherapy-induced diarrhoea: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Translational Cancer Research.</i> 2019;8(6):2284-94.	Geen interventie in de PICO
Major P, Figueredo A, Tandan V, Bramwell V, Charette M, Oliver T. Role of octreotide in the management of patients with cancer. <i>Curr.</i> 2003;10(3):161-79.	Geen interventie in de PICO
Nielsen DL, Juhl CB, Chen IM, Kellermann L, Nielsen OH. Immune checkpoint Inhibitor-Induced diarrhea and Colitis: Incidence and Management. A systematic review and Meta-analysis. <i>Cancer Treat Rev.</i> 2022;109:102440.	Geen interventie in de PICO
Qiu G, Yu Y, Wang Y, Wang X. The significance of probiotics in preventing radiotherapy-induced diarrhea in patients with cervical cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Surg.</i> 2019;65:61-9.	Preventie van diarree, geen behandeling
Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. <i>Ann Oncol.</i> 2014;25(10):1919-29.	Geen medicamenteuze behandeling

Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. <i>J Oncol Pharm Pract.</i> 2007;13(4):181-98.	Geen full-text
Senderovich H, Vierhout MJ. Is there a role for charcoal in palliative diarrhea management? <i>Curr Med Res Opin.</i> 2018;34(7):1253-9.	Geen interventie in de PICO
Stern J, Ippoliti C. Management of acute cancer treatment-induced diarrhea. <i>Semin Oncol Nurs.</i> 2003;19(4 Suppl 3):11-6.	Narrative review
Suadoni MT. Are probiotics more efficacious than placebo at preventing radiotherapy-induced diarrhoea in adults with cancer. <i>Journal of Radiotherapy in Practice.</i> 2014;13(2):226-35.	Preventie van diarree, geen behandeling
Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis. <i>Asia Pac J Clin Nutr.</i> 2012;21(3):380-5.	Geen medicamenteuze behandeling
van de Wetering FT, Heus P, Verleye L, van Tienhoven G, Scholten RJPM. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy or radiotherapy related diarrhoea in cancer patients. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013;2013(12).	Protocol
Vehreschild MJ, Vehreschild JJ, Hubel K, Hentrich M, Schmidt-Hieber M, Christopheit M, et al. Diagnosis and management of gastrointestinal complications in adult cancer patients: evidence-based guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). <i>Ann Oncol.</i> 2013;24(5):1189-202.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Wadler S, Benson AB, 3rd, Engelking C, Catalano R, Field M, Kornblau SM, et al. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. <i>J Clin Oncol.</i> 1998;16(9):3169-78.	Geen methodologie van literatuuronderzoek
Wang YH, Yao N, Wei KK, Jiang L, Hanif S, Wang ZX, et al. The efficacy and safety of probiotics for prevention of chemoradiotherapy-induced diarrhea in people with abdominal and pelvic cancer: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Clin Nutr.</i> 2016;70(11):1246-53.	Preventie van diarree, geen behandeling
Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2018;8:CD008831.	Geen medicamenteuze behandeling
Zimmerer T, Bocker U, Wenz F, Singer MV. Medical prevention and treatment of acute and chronic radiation induced enteritis--is there any proven therapy? a short review. <i>Z Gastroenterol.</i> 2008;46(5):441-8.	Narrative review

3189
3190
3191

3192

Onderzoeksvraag 4

Patients/Patiënten	Patiënten (≥ 18 jaar) in de palliatieve fase met tenesmi, loze aandrang of proctalgie fugax
Intervention/Interventie	Chemotherapie, clonazepam, baclofen, calciumantagonisten, dexamethason, botulinetoxine A, laxantia, chirurgische ingrepen (stoma), bestraling, voeding, warm water klysma/darmspoeling, glutamine
Comparison/Vergelijking	Andere (niet-)medicamenteuze behandeling, placebo, geen behandeling of ten opzichte van elkaar
Outcome(s)/Uitkomst(en)	Diarree/symptoomverlichting, kwaliteit van leven, patiënttevredenheid, bijwerkingen

3193 Zoekstrategie

3194

3195 Ovid MEDLINE(R) <1946 to April Week 4 2023>

3196 1 urge*.mp. (153809)

3197 2 exp Defecation/ (7649)

3198 3 1 and 2 (436)

3199 4 (urge* adj5 (stool or def?ecat*)).mp. (667)

3200 5 tenesm*.mp. (810)

3201 6 (proctalgie adj fugax).mp. (116)

3202 7 3 or 4 or 5 or 6 (1788)

3203

3204 Ovid MEDLINE(R) Epub Ahead of Print <May 05, 2023>, Ovid MEDLINE(R) Daily Update <May 05, 2023>

3205 1 urge*.mp. (3891)

3206 2 exp Defecation/ (5)

3207 3 1 and 2 (0)

3208 4 (urge* adj5 (stool or def?ecat*)).mp. (12)

3209 5 tenesm*.mp. (15)

3210 6 (proctalgie adj fugax).mp. (5)

3211 7 3 or 4 or 5 or 6 (32)

3212

3213 Cochrane Library

3214 #1 urge*:ti,ab 14924

3215 #2 MeSH descriptor: [Defecation] explode all trees 1148

3216 #3 #1 and #2 73

3217 #4 (urge* NEAR/5 (def?ecat* or stool)):ti,ab 293

3218 #5 tenesm*:ti,ab 176

3219 #6 (proctalgie adj fugax):ti,ab 0

3220 #7 #3 or #4 or #5 or #6 489

3221

3222 Embase

3223 #1. urge*:ti,ab 257,098

3224 #2. 'defecation'/exp 17,197

3225 #3. #1 AND #2 1,081

3226 #4. 'defecation urgency'/exp 1,070

3227 #5. (urge* NEAR/5 (stool OR def?ecat*)):ti,ab 566

3228 #6. tenesm*:ti,ab 1,692

3229 #7. 'tenesmus'/exp 2,183

3230 #8. (proctalgie NEAR/1 fugax):ti,ab 180

3231 #9. 'proctalgie fugax'/exp 99

3232 #10. #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 5,457

3233 #11. (#3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND

3234 ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [embase]/lim 2,996

3235

3236 Tabel 3. Resultaten van zoekactie van onderzoeksvraag 4

Database	Aantal
Medline	1788
PreMedline	32
Embase	2996
CDSR	24
CENTRAL	465
Totaal aantal resultaten	5305
Aantal geëxcludeerd (dubbelen en foute taal en jaartal)	1486
Totaal aantal unieke resultaten	3819

3237
3238
3239

Tabel 4. Overzicht van geëxcludeerde studies gebaseerd op beoordeling van de volledige tekst van onderzoeksvraag 4

Referentie	Reden voor exclusie
de Parades V, Etienney I, Bauer P, Taouk M, Atienza P. Proctalgia fugax: demographic and clinical characteristics. What every doctor should know from a prospective study of 54 patients. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2007;50(6):893-8.	Geen palliatieve populatie; geen vergelijkende studie
Gentile M, Cestaro G, Formisano C, Sivero L. Treatment and outcomes of patients with chronic radiation proctitis. A single-center experience and review of the literature. <i>Ann Ital Chir</i> . 2020;91:668-72.	Geen vergelijkende studie
Gheorghe C, Gheorghe L, Iacob R, Iacob S, Simionov I, Bancila I. Argon plasma coagulation for radiation proctitis. <i>Rom J Gastroenterol</i> . 2003;12(2):107-12.	Geen vergelijkende studie
González N, Hernández-Bernal F, González T, Lugo J, Lence JJ, Pascual MA, et al. Epidermal growth factor in the treatment of radiogenic proctitis. <i>Biotechnologia Aplicada</i> . 2009;26(1):49-52.	<50% had tenesme; behandeling wordt niet in PICO vermeld
Gracia Solanas JA, Ramirez Rodriguez JM, Elia Guedea M, Aguilera Diago V, Martinez Diez M. Sequential treatment for proctalgia fugax. Mid-term follow-up. <i>Rev Esp Enferm Dig</i> . 2005;97(7):491-6.	Geen palliatieve populatie; geen vergelijkende studie
Jeyarajah S, Chow A, Ziprin P, Tilney H, Purkayastha S. Proctalgia fugax, an evidence-based management pathway. <i>Int J Colorectal Dis</i> . 2010;25(9):1037-46.	Nergens referentie naar palliatieve populaties
Jeyarajah S, Purkayastha S. Proctalgia fugax. <i>Cmaj</i> . 2013;185(5):417.	Narrative review
Johnston MJ, Robertson GM, Frizelle FA. Management of late complications of pelvic radiation in the rectum and anus: a review. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2003;46(2):247-59.	Narrative review
Kowalski G, Leppert W, Adamski M, Szkutnik-Fiedler D, Baczyk E, Domagalska M, et al. Rectal enema of bupivacaine in cancer patients with tenesmus pain – case series. <i>Journal of Pain Research</i> . 2019;12:1847-54.	Geen vergelijkende studie
Lie MRKL, Kreijne JE, Dijkstra G, Löwenberg M, van Assche G, West RL, et al. No Superiority of Tacrolimus Suppositories vs Beclomethasone Suppositories in a Randomized Trial of Patients With Refractory Ulcerative Proctitis. <i>Clinical Gastroenterology and Hepatology</i> . 2020;18(8):1777-84.e2.	Geen palliatieve populatie
Peng Y, Wang H, Feng J, Fang S, Zhang M, Wang F, et al. Efficacy and safety of argon plasma coagulation for hemorrhagic chronic radiation proctopathy: A systematic review. <i>Gastroenterology Research and Practice</i> . 2018;2018.	Geen behandeling van tenesme
Raman RR. Two percent formalin retention enemas for hemorrhagic radiation proctitis: a preliminary report. <i>Dis Colon Rectum</i> . 2007;50(7):1032-9.	Geen vergelijkende studie; <50% had tenesme

Seo EH, Kim TO, Kim TG, Joo HR, Park J, Park SH, et al. The efficacy of the combination therapy with oral and topical mesalazine for patients with the first episode of radiation proctitis. <i>Dig Dis Sci.</i> 2011;56(9):2672-7.	Geen vergelijkende studie; onduidelijk hoeveel patiënten tenesme hadden
Takano M. Proctalgia fugax: caused by pudendal neuropathy? <i>Dis Colon Rectum.</i> 2005;48(1):114-20.	Geen palliatieve populatie; geen vergelijkende studie
Wu C, Guan L, Yao L, Huang J. Mesalazine suppository for the treatment of refractory ulcerative chronic radiation proctitis. <i>Experimental and Therapeutic Medicine.</i> 2018;16(3):2319-24.	Geen vergelijkende studie

3240
3241

CONCEPT

Bijlage Evidence tabellen en GRADE profielen

VRAAG 1: WAT IS DE BIJDRAGE VAN AANVULLEND ONDERZOEK BIJ PATIËNTEN IN DE PALLIATIEVE FASE MET (VERDENKING OP) DIARREE BIJ HERKENNING VAN BELANGRIJKE OORZAKEN VAN DIARREE?

Systematische reviews

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
Khan 2020	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Funding: Ipsen; Col: several authors received sponsorship Search date: Sep 2018 Databases: MEDLINE, Embase and the Cochrane Library Study designs: all N included studies: N=44 studies 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: adults with GEP-NETs who were experiencing diarrhoea 	Interventions to diagnose the cause of diarrhoea	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: no comparative evidence Quality of life: no comparative evidence Patient satisfaction: no comparative evidence 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by two independent reviewers Unclear if search restrictions were used Included relevant studies: no

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval; Col: conflict of interest; GEP-NET: gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours; RCT: randomised controlled trial.

References

Khan MS, Walter T, Buchanan-Hughes A, Worthington E, Keeber L, Feuille M, et al. Differential diagnosis of diarrhoea in patients with neuroendocrine tumours: A systematic review. *World J Gastroenterol.* 2020;26(30):4537-56.

VRAAG 2: WELKE VOCHT- EN VOEDINGSINTERVENTIES ZIJN GESCHIKT BIJ HET SYMPTOMATISCH BEHANDELEN VAN DIARREE?

Systematische reviews

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
Amiri Khosroshahi 2023	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review of review and meta-analyses Funding: Students' Scientific Research Center (SSRC) of Tehran University of Medical Sciences (code: IR.TUMS.MEDICINE.R EC.1401.163); Col: none Search date: Feb 2022 Databases: PubMed, Scopus, ISI Web of Science Study designs: SR and MA of RCTs N included studies: N=13 (with 18 RCTs) 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: adults with cancer who were receiving chemotherapy and/or radiotherapy 	Probiotic supplementation for the prevention or treatment of chemotherapy and/or radiotherapy-related diarrhoea	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: not reported separately for Urbancsek 2001 Quality of life: not reported Patient satisfaction: not reported Adverse events: not reported separately for Urbancsek 2001 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by two independent reviewers No search restrictions Included relevant studies: Urbancsek 2001
Andreou 2021	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Funding: not reported; Col: none Search date: 2020 Databases: MEDLINE, EMBASE, CINAHL, CENTRAL and Scopus Study designs: RCTs N included studies: N=11 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: adults ≥ 18 years, undergoing curative pelvic radiotherapy, receiving a nutritional intervention involving dietary counselling with or without supplements Exclusion: <18 years, receiving palliative treatment, medically diagnosed gastrointestinal conditions that may impact toxicities (e.g. inflammatory bowel disease, coeliac and stoma), tube-feeding, gastrostomy feeding and parenteral nutrition 	Nutritional interventions involving dietary counselling on gastrointestinal toxicities	<ul style="list-style-type: none"> No relevant studies identified 	<ul style="list-style-type: none"> Selection by two independent reviewers Unclear if data extraction was done by two independent reviewers Included relevant studies: none
Deleemans 2021	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Funding: Enbridge Psychosocial Oncology Research Chair awarded to Dr. Linda Carlson, and by the 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: adult cancer patients and survivors; gastrointestinal and/or psychosocial outcomes measured 	Prebiotic or probiotic interventions	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: "Occurrence rate of abdominal pain, flatulence and diarrhea on 7 and 14 days post-treatment was significantly lower in treatment group vs controls ($p < 0.05$)" 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by two independent reviewers Restricted to English language Included relevant studies: Shao 2014

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
	<p>Killam Foundation in the form of a scholarship awarded to Ms. Deleemans; Col: none</p> <ul style="list-style-type: none"> • Search date: Sep 2021 • Databases: PubMed, MEDLINE (Ovid), CINHALL, PsychINFO, Web of Science • Study designs: all • N included studies: N=12 (10 RCTs) 			<ul style="list-style-type: none"> • Quality of life: not reported • Patient satisfaction: not reported • Adverse events: not reported 	
Fuccio 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Design: systematic review and meta-analysis • Funding: none; Col: none • Search date: Jan 2009 • Databases: PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Google Scholar • Study designs: RCTs • N included studies: N=4 	<ul style="list-style-type: none"> • Eligibility criteria: RCTs with at least 2 parallel groups that evaluated the efficacy of probiotic supplementation in the prevention or treatment of radiation-induced diarrhea 	Probiotics	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoea, symptom improvement: <ul style="list-style-type: none"> ○ Diarrhoea grade: small but statistically significant difference in patients' rating of diarrhoea and feces consistency in favor of probiotic supplementation; however, this difference was not confirmed when the parameter was rated by the investigators ○ Proportion of participants requiring rescue medication for diarrhoea: after 1-week supplementation with probiotics or placebo, less frequently patients in the active group needed antidiarrhoeal drugs; however, the difference between the 2 groups was not statistically significant • Quality of life: not reported • Patient satisfaction: not reported • Adverse events: probiotic supplementation was well-tolerated and only mild-to-moderate, transient, unspecified gastrointestinal problems were reported 	<ul style="list-style-type: none"> • Review process by two independent reviewers • No search restrictions • Included relevant studies: Urbancsek 2001
Hamad 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Design: systematic review • Funding: funding from the Department of Health's NIHR as a Biomedical Research Centre; Col: none • Search date: June 2012 • Databases: Medline, EMBASE, Cochrane Library • Study designs: RCTs 	<ul style="list-style-type: none"> • Eligibility criteria: humans with radiation-induced diarrhoea 	Probiotics	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diarrhoea, symptom improvement: not reported separately for Urbancsek 2001 • Quality of life: not reported • Patient satisfaction: not reported • Adverse events: not reported 	<ul style="list-style-type: none"> • Unclear if selection was done by two independent reviewers • Data extraction by two independent reviewers • No search restrictions • Included relevant studies: Urbancsek 2001

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
	<ul style="list-style-type: none"> N included studies: N=10 				
Hassan 2018	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review and meta-analysis Funding: not reported; Col: not reported Search date: Oct 2016 Databases: Medline, Embase and Allied and Complementary Medicine (AMED) Study designs: RCTs (for efficacy) N included studies: N=21 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: people diagnosed with cancer who received probiotics as an intervention 	Probiotics	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: not reported separately for Urbancsek 2001 Quality of life: not reported Patient satisfaction: not reported Adverse events: not reported separately for Urbancsek 2001 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by two independent reviewers No search restrictions Included relevant studies: Urbancsek 2001
Henson 2013	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review and meta-analysis Funding: none; Col: none Search date: May 2012 Databases: Medline, Embase, Central Study designs: all N included studies: N=10 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: adults aged 18 years or over undergoing radical pelvic radiotherapy (external beam radiotherapy, brachytherapy, or both) as part of anticancer treatment for a primary pelvic malignancy, including gynaecological (cervix or uterus), lower gastrointestinal (rectal or anal) and urological (prostate or bladder) malignancies Exclusion: patients with stomas and a previous history of inflammatory bowel disease 	Nutritional interventions	<ul style="list-style-type: none"> No relevant studies identified 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by two independent reviewers No search restrictions Included relevant studies: none
Holm 2023	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Funding: Faculty of Medicine, Aalborg University, Center for Nutrition and Bowel Failure, Aalborg University Hospital, Aalborg and Research Foundation, The North Denmark Region, Denmark; Col: none Search date: Oct 2022 Databases: 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients diagnosed with cancer in the pelvic region, who had received EBRT, brachytherapy, with or without chemotherapy, and nutritional intervention aimed at prophylaxis for or improvement of acute radiation-induced diarrhoea Exclusion: animal studies, studies with fewer than 20 patients, and medical antidiarrheal treatment as the only intervention 	Nutritional interventions	<ul style="list-style-type: none"> No relevant studies identified 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by independent reviewers Restriction to English studies Included relevant studies: none

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
	<ul style="list-style-type: none"> PubMed, Embase, CINAHL, Cochrane Library Study designs: RCTs and prospective observational studies N included studies: N=21 				
Jolfaie 2015	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Funding: Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Col: none Search date: July 2015 Databases: PubMed, Google Scholar, Cochrane Library, and SID databases Study designs: RCTs N included studies: N=9 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: RCTs to investigate the effects of Glutamine intake on several complications of chemotherapy, radiochemotherapy, and postoperation including, diarrhoea, vomiting and T-cell dysfunction in patients with colon and colorectal cancer Exclusion: animal or in vitro studies 	Glutamine	<ul style="list-style-type: none"> No relevant studies identified 	<ul style="list-style-type: none"> Selection by two independent reviewers Unclear if data extraction was done by two independent reviewers No search restrictions Quality assessment with Jadad-scale Included relevant studies: none
Redman 2014	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review and meta-analysis Funding: not reported; Col: none Search date: Dec 2012 Databases: Central, Medline, Embase, AMED, DARE Study designs: RCTs (for efficacy) N included studies: N=11 RCTs 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: people with a diagnosis of cancer who have received probiotics 	Probiotics	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: not reported separately for Urbancsek 2001 Quality of life: not reported Patient satisfaction: not reported Adverse events: not reported separately for Urbancsek 2001 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by two independent reviewers No search restrictions Included relevant studies: Urbancsek 2001
Sun 2012	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review and meta-analysis Funding: not reported; Col: none Search date: not reported Databases: Embase, MEDLINE, Cochrane Library, BIOSIS Study designs: RCTs N included studies: N=8 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients with chemotherapy-induced diarrhoea 	Glutamine	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea score (vs. placebo): 1.31 vs. 2.82 Quality of life: not reported Patient satisfaction: not reported Adverse events: not reported 	<ul style="list-style-type: none"> Unclear if review process was done by two independent reviewers Restriction to English and Chinese articles Quality assessment with Jadad-scale Included relevant studies: Li 2009

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
Wei 2018	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review and meta-analysis Funding: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE); Col: none Search date: July 2017 Databases: Medline, Embase, Central, trial registers Study designs: RCTs N included studies: N=12 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: adults aged 18 years and over with histologically diagnosed cancer at any stage of disease and receiving chemotherapy or radiotherapy 	Probiotics	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea grade: <ul style="list-style-type: none"> Mean: 0.7 for the Antibiohilus group and 1.0 for the placebo group at the end of the study (no significant differences between the two groups) Patients' self-ratings with regard to diarrhoea grade and faeces consistency showed a difference in treatment-by-time interaction ($p < 0.001$) Time to rescue medication for diarrhoea: MD 13 hours, 95%CI -0.86 to 26.86; 205 participants Proportion of participants requiring rescue medication for diarrhoea: RR 0.74, 95%CI 0.53 to 1.03; 205 participants Quality of life: not reported Patient satisfaction: not reported Adverse events: study authors reported that they observed no serious adverse events and "In the Antibiohilus group, three participants reported mild to moderate gastrointestinal problems; in the placebo group, two participants reported moderate to severe gastrointestinal events, and one patient observed a mild labial oedema; all documented events were of a transient nature; in three patients, symptomatic treatment of adverse events was prescribed" 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by two independent reviewers No search restrictions Included relevant studies: Urbancsek 2001

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval; Col: conflict of interest; MD: mean difference; RCT: randomised controlled trial; RR: relative risk.

References

Amiri Khosroshahi R, Zeraattalab-Motlagh S, Sarsangi P, Nielsen SM, Mohammadi H. Effect of probiotic supplementation on chemotherapy- and radiotherapy-related diarrhoea in patients with cancer: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Br J Nutr.* 2023;1-12.

Andreou L, Burrows T, Surjan Y. The effect of nutritional interventions involving dietary counselling on gastrointestinal toxicities in adults receiving pelvic radiotherapy – A systematic review. *Journal of Medical Radiation Sciences.* 2021;68(4):453-64.

Deleemans JM, Gajtani Z, Baydoun M, Reimer RA, Piedalue KA, Carlson LE. The Use of Prebiotic and Probiotic Interventions for Treating Gastrointestinal and Psychosocial Health Symptoms in Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review. *Integ Cancer Ther.* 2021;20:15347354211061733.

- Fuccio L, Guido A, Eusebi LH, Laterza L, Grilli D, Cennamo V, et al. Effects of probiotics for the prevention and treatment of radiation-induced diarrhea. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(6):506-13.
- Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr*. 2013;32(3):353-60.
- Hassan H, Rompola M, Glaser AW, Kinsey SE, Phillips RS. Systematic review and meta-analysis investigating the efficacy and safety of probiotics in people with cancer. *Support Care Cancer*. 2018;26(8):2503-9.
- Henson CC, Burden S, Davidson SE, Lal S. Nutritional interventions for reducing gastrointestinal toxicity in adults undergoing radical pelvic radiotherapy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(11):CD009896.
- Holm MO, Bye A, Falkmer U, Tobberup R, Rasmussen HH, Lauridsen C, et al. The effect of nutritional interventions in acute radiation-induced diarrhoea in patients with primary pelvic cancer: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023;188:104038.
- Jolfaie NR, Mirzaie S, Ghiasvand R, Askari G, Miraghajani M. The effect of glutamine intake on complications of colorectal and colon cancer treatment: A systematic review. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2015;20(9):910-8.
- Li Y, Li J, Jiang J, Li N, Wang X, Wang Z, Wu B, Liu F. Glycyl-glutamine-supplemented long-term total parenteral nutrition selectively improves structure and function in heterotopic small-bowel autotransplantation in the pig. *Transpl Int*. 2003;16:866-71.
- Redman MG, Ward EJ, Phillips RS. The efficacy and safety of probiotics in people with cancer: a systematic review. *Ann Oncol*. 2014;25(10):1919-29.
- Shao F, Xin FZ, Yang CG, et al. The impact of microbial immune enteral nutrition on the patients with acute radiation enteritis in bowel function and immune status. *Cell Biochem Biophys*. 2014;69:357-361.
- Sun J, Wang H, Hu H. Glutamine for chemotherapy induced diarrhea: a meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2012;21(3):380-5.
- Urbancsek H, Kazar T, Mezes I, Neumann K. Results of a double-blind, randomized study to evaluate the efficacy and safety of *Antibiophilus* in patients with radiation-induced diarrhoea. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2001;13(4):391-6.
- Wei D, Heus P, van de Wetering FT, van Tienhoven G, Verleye L, Scholten RJ. Probiotics for the prevention or treatment of chemotherapy- or radiotherapy-related diarrhoea in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD008831.

Vraag 3: Wat is het effect van symptomatische medicamenteuze behandeling op het verminderen van diarreeklachten bij patiënten met diarree in de palliatieve fase?

Systematische reviews

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
van de Wetering 2016	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Funding: none; Col: none Search date: Nov 2015 Databases: Central, Medline Embase, CancerCD, Science Citation Index, Cinahl Study designs: RCTs N included studies: N=16 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: people diagnosed with a pelvic malignancy, who had undergone pelvic radiotherapy as part of their treatment schedule (primary radiotherapy, pre- or postoperative radiotherapy, with or without chemotherapy, or as a palliative treatment) and subsequently developed late radiation proctopathy, defined as radiation proctopathy of any grade, continuing from completion of radiotherapy for more than three months, or occurring more than three months after completion of radiotherapy 	Non-surgical interventions	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: <ul style="list-style-type: none"> Cavcic 2000: <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea score <2 after 1y: RR 1.44 (95%CI 0.96-2.16) Quality of life: not reported Patient satisfaction: not reported Adverse events: not reported 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by two independent reviewers Included relevant studies: Cavcic 2000 (metronidazole vs. no metronidazole)

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval; Col: conflict of interest; RCT: randomised controlled trial; RR: relative risk.

References

van de Wetering FT, Verleye L, Andreyev HJN, Maher J, Vlayen J, Pieters BR, et al. Non-surgical interventions for late rectal problems (proctopathy) of radiotherapy in people who have received radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4).

Vraag 4: Wat is het effect van medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling op tenesmi, loze aandrang of proctalgie bij patiënten in de palliatieve fase?

Systematische reviews

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
Cao 2017	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review + meta-analysis Funding: not reported; Col: none Search date: Apr 2016 Databases: Embase, Pubmed, The Cochrane Library, CNKI (China National Knowledge Infrastructure) Study designs: RCTs N included studies: N=13, of which 2 reporting on tenesmus 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: RCTs reporting protective efficacy of glutamine versus placebo in preventing occurrence of radiation enteritis or curative efficacy of glutamine versus placebo in cancer patients with radiation enteritis after receiving pelvic and/or abdominal radiotherapy Exclusion: animal studies 	Glutamine	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: <ul style="list-style-type: none"> Tenesmus: <ul style="list-style-type: none"> Grade 0: OR 1.14, 95%CI 0.34-3.77 Grade 1: OR 0.92, 95%CI 0.49-1.74 Grade 2: OR 1.38, 95%CI 0.24-8.03 Grade 3: OR 1.02, 95%CI 0.14-7.44 Quality of life: not reported Patient satisfaction: not reported Adverse events: not reported 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by two independent reviewers Restriction to English and Chinese Included relevant studies: Kozelsky 2003, Yang 2004
Mueller 2020	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Funding: none; Col: none Search date: Jan 2017 Databases: PubMed, Embase Study designs: all N included studies: N=20, of which 0 comparative studies 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: studies involving patients with rectal or tenesmoid pain secondary to a pelvic malignancy in which the primary outcome was pain management Exclusion: patients with acute surgery related pain, patients with pain secondary to treatment with chemotherapy or radiation (e.g., radiation proctitis), patients with bony metastasis as the cause of pain, management strategies that aim to reduce tumor burden (chemotherapy, radiation, surgical, and ablation procedures), pain management not a primary outcome of study 	Management of malignant rectal pain and tenesmus	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: no comparative data Quality of life: no comparative data Patient satisfaction: no comparative data Adverse events: no comparative data 	<ul style="list-style-type: none"> Selection process by one reviewer Restriction to English No comparative studies included
Ni Laoire 2017	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Funding: none; Col: none Search date: Apr 2016 Databases: Medline, Embase, Cochrane Library 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: adult patients with tenesmus caused by cancer Exclusion: disease-modifying interventions (surgery, chemotherapy and radiotherapy) 	Palliative interventions for rectal tenesmus	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: no comparative data Quality of life: no comparative data Patient satisfaction: no comparative data Adverse events: no comparative data 	<ul style="list-style-type: none"> Selection process by one reviewer No language or time restriction No comparative studies included

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
	<ul style="list-style-type: none"> Study designs: all N included studies: N=9, of which 0 comparative studies 				
van de Wetering 2016	<ul style="list-style-type: none"> Design: systematic review Funding: none; Col: none Search date: Nov 2015 Databases: Central, Medline Embase, CancerCD, Science Citation Index, Cinahl Study designs: RCTs N included studies: N=16 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: people diagnosed with a pelvic malignancy, who had undergone pelvic radiotherapy as part of their treatment schedule (primary radiotherapy, pre- or postoperative radiotherapy, with or without chemotherapy, or as a palliative treatment) and subsequently developed late radiation proctopathy, defined as radiation proctopathy of any grade, continuing from completion of radiotherapy for more than three months, or occurring more than three months after completion of radiotherapy 	Non-surgical interventions	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: <ul style="list-style-type: none"> Nelamangala 2012: symptom score (RPSAS) after treatment 9 (6 to 24) vs. 13 (8 to 27) (p<0.001) Sahakitrungruang 2012: <ul style="list-style-type: none"> median decrease in frequency of tenesmus: -2 vs. 0 days/week, p=0.07 median decrease in frequency of diarrhoea: -2 vs. 0 days/week, p=0.007 Quality of life: not reported Patient satisfaction: not reported Adverse events: <ul style="list-style-type: none"> Nelamangala 2012: mild pain occurred in 33.3% patients in Group 1 during the application of formalin but this subsided within 1 day; there were no complications in Group 2 Sahakitrungruang 2012: anorectal discomfort with gauzes 80%, nausea due to antibiotics 24% 	<ul style="list-style-type: none"> Review process by two independent reviewers Included relevant studies: Nelamangala 2012 (enema with sucralfate and steroids vs. formalin 4% gauzes), Sahakitrungruang 2012 (rectal irrigation vs. formalin 4% gauzes)

Primaire studies

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
Pui 2020	<ul style="list-style-type: none"> Design: RCT Funding: research grant of Universiti Kebangsaan Malaysia (UKM); Col: none Setting: single centre, Malaysia Sample size: N=34 Duration: Sep 2015 – May 2016 	<ul style="list-style-type: none"> Eligibility criteria: patients who previously underwent external beam pelvic radiation more than 3 months ago and had hemorrhagic radiation proctitis with at least one rectal bleeding per week Exclusion criteria: patients with chronic radiation proctitis with major complications like stricture, fistula, deep ulcer and sepsis, patients with hemorrhagic radiation proctitis but need for further surgery, 	<p>Rectal irrigation with 1l of clean water, oral ciprofloxacin 2x500 mg/d and oral metronidazole 3x400 mg/d for the first week (N=17)</p> <p>vs.</p> <p>Formalin 4% gauzes dabbed onto affected rectum for 3 minutes using proctoscopy;</p>	<p>CRITICAL OUTCOMES</p> <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea, symptom improvement: <ul style="list-style-type: none"> Diarrhoea: median difference in days/week, 0 vs. 0 days/week, p=0.278 Tenesmus: median difference in days/week, 0 vs. 0 days/week, p=0.043 Quality of life: not reported Patient satisfaction: not reported Adverse events: not reported 	<p>Level of evidence: unclear risk of bias</p> <ul style="list-style-type: none"> Unclear randomization method and allocation concealment Blinding not reported, but unlikely

Study ID	Methods	Patient characteristics	Intervention	Results	Critical appraisal of study quality
		chemotherapy or radiotherapy for their primary disease, patients allergic to ciprofloxacin and metronidazole, patients who are given any form of treatment like formalin, APC or steroid therapy within the period of less than 1 month, patients on anticoagulants <ul style="list-style-type: none"> • <i>A priori</i> patient characteristics: <ul style="list-style-type: none"> ○ M/F: 0/100 ○ Mean age: 56 vs. 62y ○ % Tenesmus: unclear 	repeated after 4 weeks (N=17)		

Abbreviations: 95%CI: 95% confidence interval; Col: conflict of interest; OR: odds ratio; RCT: randomised controlled trial; RPSAS: Radiation Proctopathy System Assessments Scale.

References

- Cao DD, Xu HL, Xu M, Qian XY, Yin ZC, Ge W. Therapeutic role of glutamine in management of radiation enteritis: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8(18):30595-605.
- Kozelsky TF, Meyers GE, Sloan JA, Shanahan TG, Dick SJ, Moore RL, Engeler GP, Frank AR, McKone TK, Urias RE, Pilepich MV, Novotny PJ, Martenson JA, et al. Phase III double-blind study of glutamine versus placebo for the prevention of acute diarrhea in patients receiving pelvic radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 1669-74.
- Mueller K, Karimuddin AA, Metcalf C, Woo A, Lefresne S. Management of Malignant Rectal Pain and Tenesmus: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 2020;23(7):964-71.
- Nelamangala Ramakrishnaiah VP, Javali TD, Dharanipragada K, Reddy KS, Krishnamachari S. Formalin dab, the effective way of treating haemorrhagic radiation proctitis: A randomized trial from a tertiary care hospital in South India. *Colorectal Disease* 2012;14:876-82.
- Ní Laoire Á, Fettes L, Murtagh FEM. A systematic review of the effectiveness of palliative interventions to treat rectal tenesmus in cancer. *Palliat Med*. 2017;31(10):975-81.
- Pui WC, Chieng TH, Siow SL, Nik Abdullah NA, Sagap I. A Randomized Controlled Trial of Novel Treatment for Hemorrhagic Radiation Proctitis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2020;21(10):2927-34.
- Sahakitrungruang C, Patiwongpaisarn A, Kanjanasilp P, Malakorn S, Atittharnsakul P. A randomized controlled trial comparing colonic irrigation and oral antibiotics administration versus 4% formalin application for treatment of hemorrhagic radiation proctitis. *Dis Colon Rectum*. 2012;55(10):1053-8.

van de Wetering FT, Verleye L, Andreyev HJN, Maher J, Vlayen J, Pieters BR, et al. Non-surgical interventions for late rectal problems (proctopathy) of radiotherapy in people who have received radiotherapy to the pelvis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(4).

Yang WJ. Compound glutamine capsules in the treatment of 36 cases of radiation proctitis. *Journal Of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine.* 2004: 318-9.

CONCEPT

Bijlage Kennislacunes

Volgt later.

CONCEPT

Bijlage Communicatie- en implementatieplan

Volgt later.

CONCEPT

Bijlage Afkortingen en begrippen

Volgt later.

CONCEPT