

# Misselijkheid en braken

**Vastgesteld op:** 16-06-2014

**Methode:** evidence based

**Regi houder:** IKNL

**Gegenereerd op:** 04-10-2024

**Bron:** <https://palliaweb.nl/richtlijnen-palliatieve-zorg/richtlijn/misselijkheid-braken>

# Inhoudsopgave

MISSELIJKHEID EN BRAKEN	6
Begripsbepaling	6
Oorzaken	6
Diagnostiek	6
Beleid	7
Stappenplan	7
stap 1	7
stap 2	8
stap 3	8
alternatieven	8
Links voor meer informatie	8
COLOFON	9
Doelstelling	9
Doelgroep	9
Werkwijze werkgroep	9
Voor meer informatie over	9
Samenstelling werkgroep	9
Leden werkgroep	10
Onafhankelijkheid werkgroepleden	11
Betrokken verenigingen/instanties	11
Initiatief, organisatie en financiering	11
Mandaterende verenigingen/instanties	11
Autoriserende verenigingen	11
Instemmende verenigingen	11
Knelpunteninventarisatie	11
Uitgangsvragen	11
Wetenschappelijke onderbouwing	12
Actualisatie	12
Houderschap richtlijn	12
Juridische betekenis	13
Verantwoording	13
Doelgroep	13
Taken	13
Richtlijnen	13
AGREE	14
Implementatie	14
INLEIDING	16
VOORKOMEN	17
ONTSTAANSWIJZE	18
OORZAKEN	20
DIAGNOSTIEK	22
ANAMNESE	23
LICHAMELIJK ONDERZOEK	24

AANVULLEND ONDERZOEK	25
BELEID	26
BEHANDELING OORZAAK	27
INTEGRALE BENADERING	28
Voorlichting	28
Communicatie	28
Ondersteunende zorg	28
Continuïteit van zorg	28
NIET-MEDICAMENTEUS	29
Voedingsadviezen voor de patiënt	29
Leefregels	29
Raad de patiënt af op het gebied van voeding en leefregels	29
Toediening van vocht en elektrolyten	29
Maaghevel	29
Acupunctuur en acupressuur	29
Complementaire zorgvormen en psychologische technieken	29
MEDICAMENTEUS	31
Inleiding	31
ANTI-EMETICA IN RELATIE TOT OORZAAK	36
Aanbevelingen	36
Literatuurbespreking	36
Inleiding	36
Literatuurbespreking	36
Conclusies	37
Overwegingen	37
CYCLIZINE	38
Aanbevelingen	38
Literatuurbespreking	38
Inleiding	38
Literatuurbespreking	38
Conclusies	38
Overwegingen	38
DEXAMETHASON	39
Aanbevelingen	39
Literatuurbespreking	39
Inleiding	39
Literatuurbespreking	39
Conclusies	40
Overwegingen	40
ERYTHROMICYNE	41
Aanbevelingen	41
Literatuurbespreking	41
Inleiding	41
Literatuurbespreking	41
Conclusies	41

GEMBER	42
Aanbevelingen	42
Literatuurbespreking	42
Inleiding	42
Literatuurbespreking	42
Conclusies	42
Overwegingen	42
HALOPERIDOL	43
Aanbevelingen	43
Literatuurbespreking	43
Inleiding	43
Literatuurbespreking	43
Conclusies	44
Overwegingen	44
LEVOMEPRMAZINE	45
Aanbevelingen	45
Literatuurbespreking	45
Inleiding	45
Literatuurbespreking	45
Conclusies	45
Overwegingen	45
MEDICINALE CANNABIS	47
Aanbevelingen	47
Literatuurbespreking	47
Inleiding	47
Literatuurbespreking	47
Conclusies	47
Overwegingen	47
METOCLOPRAMIDE EN DOMPERIDON	48
Aanbevelingen	48
Literatuurbespreking	48
Literatuurbespreking	48
Conclusies	49
Overwegingen	49
OLANZAPINE	50
Aanbevelingen	50
Literatuurbespreking	50
Inleiding	50
Literatuurbespreking	50
Conclusies	50
Overwegingen	50
PARENTERALE OF RECTALE TOEDIENING VAN ANTI-EMITICA	52
Aanbevelingen	52
Uitgangsvraag:	52
Aanbeveling:	52
Literatuurbespreking	52
Inleiding	52
Literatuurbespreking	52

---

Conclusies	52
Overwegingen	52
<b>SEROTONINE-ANTAGONISTEN</b>	<b>53</b>
Aanbevelingen	53
Literatuurbespreking	53
Inleiding	53
Literatuurbespreking	53
Conclusies	54
Overwegingen	55
<b>STAPPENPLAN</b>	<b>56</b>
Diagnostiek	56
Beleid	56
<b>SAMENVATTING</b>	<b>58</b>
<b>REFERENTIES</b>	<b>59</b>

## Misselijkheid en braken

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Heb jij in jouw werk te maken met patiënten in de palliatieve fase?

Vul dan de knelpuntenenquête in en geef aan welke knelpunten jij ervaart bij misselijkheid en braken. Zo help je ons met de herziening van de richtlijnen en kunnen we de richtlijnen zoveel mogelijk laten aansluiten op de praktijk. Het invullen duurt ongeveer 10 minuten.

[Naar de enquête](#)

samenvatting

## Begripsbepaling

**Misselijkheid** is een subjectieve gewaarwording die moeilijk valt te definiëren. Het is een onaangenaam gevoel in de buik, vaak gepaard gaande met ziektegevoel, geen zin in eten en (aandrang tot) braken.

**Snelle verzadiging** is het optreden van een vol gevoel na het innemen van een kleine hoeveelheid eten of drinken.

**Braken** is het krachtig uitstoten van de maaginhoud via de mond.

**Kokhalzen** is een ritmische beweging in de slokdarm in de vorm van heftige oprispingen zonder dat er sprake is van braken.

**Regurgitatie** is het passief opgeven van de inhoud van de maag in de slokdarm en eventueel in de mond. Dit gaat niet gepaard met misselijkheid.

## Oorzaken

1. Vertraagde maagontlediging, vooral door:
  - o gastroparese: invasie door tumor, na partiële gastrectomie of buismaag, anorexie-cachexie syndroom, paraneoplastische autonome neuropathie, medicamenteus, comorbiditeit, opvulling of compressie van de maag door tumor of ascites
  - o obstructie van de pylorus of het duodenum
  - o gastritis of ulcus: peptisch, medicamenteus, na radiotherapie
2. Andere abdominale oorzaken, vooral obstipatie, peritonitis carcinomatosa, ileus, levermetastasen
3. Chemisch/metabole oorzaken, vooral:
  - o medicamenten: opioïden, chemotherapeutica, tyrosine kinaseremmers, andere medicatie (bijv. anti-epileptica, theofylline, digoxine, SSRI's, anesthetica)
  - o electrolytstoornissen (hypercalciëmie en hyponatriëmie)
  - o acute of chronische nierinsufficiëntie
  - o leverfalen
4. Cerebrale/psychologische oorzaken, vooral:
  - o hersenmetastasen of primaire hersentumor met verhoogde intracranieële druk
  - o leptomenigeale metastasen
  - o invloeden van geur en smaak
  - o heftige pijn, angst en spanning
  - o conditionering (anticipatoire misselijkheid of braken bij chemotherapie)
5. Vestibulaire oorzaken (zeer zelden): medicamenteus (opioïden, aspirine), aandoening labyrint, tumor van binnen- of middenoor/schedelbasis

## Diagnostiek

1. Anamnese en lichamelijk onderzoek
2. Ter vaststelling van dehydratie en/of kaliumverlies laboratoriumonderzoek: serumureum, serumcreatinine, serumkalium
3. Bij verdenking op specifieke oorzaak: laboratoriumonderzoek (Na, Ca<sup>2+</sup>, glucose), urine-onderzoek, X-BOZ, echo/CT-

scan van de buik, dunne darmfoto met gastrografine, gastroscopie, MRI/CT-scan van de hersenen

## Beleid

1. Indien mogelijk: behandeling van de oorzaak:
  - gerichte antitumortherapie
  - aanpassen c.q. staken van medicatie
  - stent of gastrojejunostomie bij obstructie van pylorus of duodenum
  - behandeling van obstipatie, pijn, hoesten, reflux, ulcus pepticum, gastritis, gastroenteritis, pancreatitis, cholelithiasis, nephrolithiasis of cystitis
  - behandeling van hypercalciëmie of hyponatriëmie
  - bij ascites: ontlastende ascitespunctie of diuretica
  - chirurgie, stent of chemotherapie bij ileus
  - radiotherapie of resectie van hersenmetastasen
2. Symptomatische behandeling:
  - niet-medicamenteuze symptomatische behandeling:
    - indien noodzakelijk: parenterale toediening van vocht en kalium
    - voedingsadviezen en leefregels
    - bij heftig braken door obstructie van pylorus of duodenum, ileus of gastroparese: tijdelijke of blijvende maaghevel m.b.v. neussonde of PEG-katheter
    - overweeg acupunctuur en/of acupressuur, complementaire zorgvormen en/of psychologische technieken
  - medicamenteuze symptomatische behandeling:
    - bij gastroparese:
      - metoclopramide 3 dd 10 mg p.o. of supp.; bij onvoldoende effect kunnen hogere dosering (40-100 mg/dag p.o., supp., s.c. of i.v.) worden gegeven, of - domperidon 3-4 dd 10-20 mg p.o. of 3-4 dd 60-120 mg supp.
    - bij ileus:
      - somatostatine-analoga: octreotide 3 dd 100-300 µg s.c. of 300-900 µg per 24 uur continu s.c. of i.v. (met name bij heftig braken) of (in stabiele fase, bij bewezen werkzaamheid van octreotide) octreotide LAR 30 mg i.m. 1x per 4 weken of lanreotide 30 mg i.m. 1x per 2 weken
      - scopolaminebutyl 40-120 mg/24 uur s.c. of i.v.
    - bij radiotherapie of chemotherapie:
      - preventief bij radiotherapie of 24 uur na toediening van chemotherapie: metoclopramide 3 dd 10 mg p.o. of supp. (bij onvoldoende effect 4 dd 10 mg of 3 dd 20 mg p.o. of supp.), domperidon 3-4 dd 10-20 mg of 60-120 mg supp., of dexamethason afbouwschema
      - bij anticipatoire misselijkheid of braken: 1-2 mg lorazepam p.o., s.l. of i.v., voorafgaande aan chemotherapie
    - bij misselijkheid of braken bij terminaal nierfalen:
      - ondansetron 2 dd 8 mg p.o. of i.v. of 1 dd 16 mg supp.
      - granisetron 3 mg i.v. of 2 dd 1 mg p.o., of
      - tropisetron 1 dd 5 mg p.o. of i.v.
    - bij vestibulaire oorzaken:
      - scopolamine TTS 1-2 pleisters à 1,5 mg per 72 uur
    - in alle andere gevallen: zie stappenplan

## Stappenplan

### stap 1

- metoclopramide 3 dd 10 mg p.o.; bij onvoldoende effect kunnen hogere doseringen (40-100 mg/dag p.o., supp, s.c. of i.v.) worden overwogen, of
- domperidon 3-4 dd 10-20 mg p.o. of 3-4 dd 60- 120 mg supp.  
Argumenten voor metoclopramide: meer ervaring, onderbouwd door onderzoek bij patiënten in de palliatieve fase.  
Argumenten voor domperidon: vermoedelijk even effectief, maar minder kans op centrale bijwerkingen (extrapyramidale

bijwerkingen, acathisie = motorische onrust, dystonie, sufheid)

- Alternatief is haloperidol 2 dd 1-2 mg p.o./buccaal (druppelvloeistof) of 2 dd 0,5 mg s.c. of i.v. of 1-2 mg/24 uur s.c. of i.v.

## stap 2

- dexamethason (monotherapie) 1 dd 4-8 mg p.o., s.c. of i.v.

## stap 3

- levomepromazine: 1 dd 6,25-12,5 mg p.o. a.n. of 3,12-6,25 mg s.c. (als monotherapie), kan ook (verdund) in de wangzak worden toegediend

## alternatieven

- olanzapine 1-2 dd 5 mg (als monotherapie)
- serotonine-antagonisten: ondansetron 2 dd 8 mg p.o. of 1 dd 16 mg supp., granisetron 2 dd 1 mg p.o. of tropisetron 1 dd 5 mg p.o., in principe in combinatie met dexamethason 1 dd 4-8 mg p.o.

Indien psychische factoren mede een rol spelen, kunnen alle bovengenoemde middelen gecombineerd worden met oxazepam 3 d 10 mg p.o. of lorazepam 1-2 mg p.o. of i.v.

## Links voor meer informatie

- [Patiënteninformatie op Overpalliatievezorg](#)



## Colofon

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

De huidige versie van de richtlijn Misselijkheid en braken is door de werkgroep vastgesteld in oktober 2013 en ter autorisatie aangeboden in januari 2014.

De eerste versie van de richtlijn Misselijkheid en braken werd in 1996 geschreven als onderdeel van de richtlijnen palliatieve zorg door leden van de werkgroep palliatieve zorg van het Integraal Kankercentrum Midden Nederland en in 2001 herzien. De richtlijn werd in 2005 herschreven en opgenomen in de eerste druk van het richtlijnenboek van de Vereniging van Integrale Kankercentra (nu [Integraal Kankercentrum Nederland](#)). Een opnieuw herziene versie werd opgenomen in het richtlijnenboek van 2010.

Oude werkgroep leden en auteurs

**1996** werkgroep palliatieve zorg van het Integraal Kankercentrum Midden Nederland

**2001** Dr. A. de Graeff, mw. G.M. Hesselman MSc

**2005** Dr. A. de Graeff, mw. G.M. Hesselman MSc, mw. dr. M.B. Kuiper

**2010** Dr. A. de Graeff, mw. G.M. Hesselman MSc, mw. drs. C.M. Molenkamp

## Doelstelling

Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus.

## Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten in de palliatieve fase, die last hebben van misselijkheid en/of braken, zoals huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, medisch specialisten, verpleegkundigen en diëtisten.

## Werkwijze werkgroep

Voor de huidige revisie is een nieuwe expertgroep samengesteld, waarvoor mandaat is verkregen bij de relevante wetenschappelijke- en beroepsverenigingen (zie kaders onderaan deze pagina). Bij aanvang van de revisie zijn uitgangsvragen geformuleerd. Deze vragen volgden uit een knelpunteninventarisatie, gehouden in het veld bij professionals en patiënten(vertegenwoordigers). De drie meest relevante knelpunten (zie kader hieronder) zijn uitgewerkt tot uitgangsvragen (zie kader hieronder).

In het hoofdstuk Beleid - symptomatische behandeling - medicamenteus vormen de uitgangsvragen de basis voor de nieuwe consensus based tekst op basis van literatuuronderzoek; de werkgroep leden raadpleegden en gebruikten de bij hen bekende literatuur, aangevuld met de uitkomsten van een SMILE literatuursearch (Short Methodological Inventarisation of Literature and Evidence) door IKNL. Met de SMILE strategie wordt getracht de volledigheid, van het door de werkgroep leden uitgevoerde literatuuronderzoek, te optimaliseren met een aanvullende beperkte literatuursearch. Elke uitgangs(deel)vraag was toebedeeld aan een of meerdere werkgroep leden. De literatuur is door de werkgroep leden samengevat in een literatuurbespreking, op basis waarvan conclusies zijn geformuleerd. De aanbevelingen die vervolgens zijn gedaan om de uitgangsvragen te beantwoorden, zijn het resultaat van de conclusies uit de literatuur in combinatie met overige overwegingen (context van de dagelijkse praktijk).

Naast deze consensus based teksten, zijn de al bestaande richtlijnteksten door de experts herzien (geactualiseerde tekst).

## Voor meer informatie over



## Samenstelling werkgroep



Alle werkgroep leden zijn afgevaardigd namens een wetenschappelijke, beroeps- of patiëntenvereniging en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng (zie bijlage 2). Bij de samenstelling van de werkgroep is getracht rekening te houden met landelijke

spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines.

De patiëntenvereniging is eveneens vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van de coördinator van de patiëntenvereniging alsmede een ervaringsdeskundige vanuit de Nederlandse Leverpatiënten Vereniging

De volgende instellingen en verenigingen zijn betrokken bij de revisie van de richtlijn:

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Specialisten ouderengeneeskunde (Verenso)
- Nederlandse Vereniging van diëtisten (NVD)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
- Palliactief
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)

De coördinatie, procesbegeleiding en de ondersteuning ligt bij IKNL ( Integraal Kankercentrum Nederland).



### Leden werkgroep



Naam	Functie	Werkplek	Mandatering
Dr. A. de Graeff, voorzitter	Internist-oncoloog Hospice-arts	UMCU, Utrecht  Academisch Hospice Demeter, De Bilt	Palliactief
Mw. K.M. Duin	Diëtist	Medisch Centrum Alkmaar	NVD
Drs. H. Gerritsen	Huisarts	Zwolle	NHG
Mw. A. Guldemon	Verpleegkundig Specialist MANP	ZorgBrug, Gouda	V&VN PZ
Mw. A. Kennis	Diëtist	De Wever, Tilburg  Instituut Verbeeten, Tilburg	NVD
Mw. drs. J.H.F. Leemhuis	Ervaringsdeskundige		NFK
Drs. P.H.G.M. Stadhouders	MDL-arts	Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein	NVMDL
Drs. R.P.C. Westerink	Specialist Ouderengeneeskunde	IJsselheem, Kampen	Verenso
C. Laarakker	Ervaringsdeskundige		NFK
Mw. dr. M.J. Uitdehaag	Procesbegeleider/adviseur richtlijnen (eerste deel traject)	Groningen	IKNL
T. van Vegchel	Procesbegeleider/adviseur richtlijnen (tweede deel traject)	Amsterdam	IKNL
Mw. S. Janssen-van Dijk	Secretaresse	Rotterdam	IKNL



## Onafhankelijkheid werkgroepleden



Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een onafhankelijkheidsverklaring 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling' zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG en Orde van Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld.



## Betrokken verenigingen/instanties



### Initiatief, organisatie en financiering

- IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland)

### Mandaterende verenigingen/instanties

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Specialisten ouderengeneeskunde (Verenso)
- Nederlandse Vereniging van diëtisten (NVD)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
- Palliatief
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)
- De coördinatie, procesbegeleiding en de ondersteuning ligt bij het Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL).

### Autoriserende verenigingen

- Specialisten ouderengeneeskunde (Verenso)
- Nederlandse Vereniging van diëtisten (NVD)
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)
- Palliatief
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)

### Instemmende verenigingen

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties (NFK)



## Knelpunteninventarisatie



[Bijlage Knelpunteninventarisatie](#)



## Uitgangsvragen



Nr.	Uitgangsvraag	Experts
1	Wordt de keuze van anti-emetica bij patiënten met misselijkheid en/of braken t.g.v. kanker, hartfalen, COPD, MS, ALS en nierfalen in de palliatieve fase bepaald door de oorzaak?	Dr. A. de Graeff
2	Wat is het effect van anti-emetica bij de behandeling van misselijkheid en/of braken bij de patiënt in de palliatieve fase met kanker, hartfalen, COPD, MS, ALS of nierfalen?	
	a. Metoclopramide vs domperidon	Drs. R.P.C. Westerink
	b. Haloperidol	Drs. H. Gerritsen
	c. Dexamethason	Mw. K.M. Duin en mw. M. Kennis
	d. Cyclizine	Dr. A. de Graeff
	e. Levomepromazine	Dr. A. de Graeff
	f. Olanzapine	Dr. A. de Graeff
	g. Serotonine-antagonisten	Dr. A. de Graeff
	h. Erythromycine	Drs. P.H.G.M. Stadhouders
	i. Cannabis	Drs. H. Gerritsen
j. Gember	Drs. H. Gerritsen	
3	Wat zijn de verschillen in effectiviteit en belasting tussen parenterale en rectale toediening van anti-emetica bij patiënten met misselijkheid en/of braken tgv kanker, hartfalen, COPD, MS, ALS of nierfalen in de palliatieve fase?	Drs. R.P.C. Westerink



### Wetenschappelijke onderbouwing



Elk hoofdstuk van de richtlijn bestaat uit een richtlijntekst. De teksten naar aanleiding van de uitgangsvragen zijn opgebouwd volgens het volgende vaste stramien: aanbevelingen, literatuurbespreking, conclusies en overwegingen. De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.



### Actualisatie



De geldigheidsduur van deze richtlijn is vastgesteld op vijf jaar. De geldigheidstermijn voor de richtlijn wordt vanuit IKNL bewaakt. Om verscheidene redenen kan herziening eerder dan beoogd nodig zijn. De actualiteit van de richtlijn wordt jaarlijks getoetst. Zo nodig kan de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld. Uiterlijk in 2018 zal een nieuwe multidisciplinaire werkgroep worden geïnstalleerd om te bepalen of de richtlijn dient te worden gereviseerd.



### Houderschap richtlijn



De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren. IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.



## Juridische betekenis



De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.



## Verantwoording



Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor zorgverleners in de oncologische en palliatieve zorg. Ons doel is: de beste zorg zo dicht mogelijk bij huis. IKNL benadert de keten van preventie, diagnose, behandeling, revalidatie en nazorg tot en met palliatieve zorg als een proces waarin de patiënt centraal staat. Om kwalitatief goede zorg te waarborgen, kijkt IKNL zowel naar de inhoud als de organisatie van het zorgproces.

## Doelgroep

IKNL richt zich primair op de zorgverleners, onderzoekers en besturen van zorginstellingen en verder op zorgverzekeraars, wetenschappelijke verenigingen en koepelorganisaties in de zorg.

## Taken

IKNL draagt bij aan het verbeteren van de zorg rond kanker door:

- registratie en onderzoek
- brede toegankelijkheid van expertise
- snelle implementatie van producten en diensten
- landelijke invulling van het organiseren van het zorgproces
- integreren van oncologische en palliatieve zorg
- organiseren van gegevensuitwisseling binnen en tussen zorginstellingen
- inzicht geven in prestaties binnen en tussen zorginstellingen.

Deze taken zijn gebundeld in de volgende aandachtsgebieden:

- cijfers & onderzoek
- ontwikkeling en implementatie van richtlijnen
- organisatie van zorg
- palliatieve zorg
- revalidatie en nazorg
- scholing

Om te waarborgen dat de kwaliteit van zorg overal zo gelijk mogelijk is, voert IKNL zijn taken zoveel mogelijk landelijk uit maar mét oog voor de regionale verschillen. IKNL draagt nationaal en internationaal bij aan de beleidsvorming op het gebied van oncologische en palliatieve zorg.

## Richtlijnen

IKNL richt zich bij richtlijnen voor de oncologische en palliatieve zorg op drie aandachtsgebieden, te weten ontwikkeling

implementatie en evaluatie. Richtlijnen zijn geen doel op zich maar een middel voor kwaliteitsverbetering

- De set richtlijnen voor de oncologische en palliatieve zorg is compleet. Landelijke multidisciplinaire werkgroepen van IKNL en wetenschappelijke verenigingen monitoren de actualiteit van de richtlijnen. Hierbij ligt de focus op herziening van de hele richtlijn of op onderdelen (revisie).
- Implementatie van richtlijnen is maatwerk. Afhankelijk van de behoefte bij de professional, afdeling of instelling zorgt IKNL voor bij- en nascholing, zorgpaden en adviseren van de oncologiecommissie.
- Effecten op de kwaliteit van zorg zijn nog weinig zichtbaar. Om die reden stelt IKNL parallel aan de richtlijn een beperkte indicatorenset samen en meet deze set na met behulp van gegevens uit de IKNL-kankerregistratie. De resultaten van deze studies zijn aanleiding voor verbeteringen, het scherper stellen van normen of de herziening van een richtlijn.

IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast deze ontwikkeling van richtlijnen faciliteert IKNL ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

## AGREE

De leidraad voor de ontwikkeling van de richtlijnen voor oncologische en palliatieve zorg is het AGREE instrument. Dit instrument is gemaakt voor de beoordeling van bestaande, nieuwe en herziene richtlijnen. Het AGREE Instrument beoordeelt zowel de kwaliteit van de verslaggeving als de kwaliteit van bepaalde aspecten van de aanbevelingen. Het beoordeelt de kans dat een richtlijn zijn gewenste doel zal behalen, maar niet de daadwerkelijke impact op patiëntuitkomsten.

Het AGREE Instrument is opgebouwd uit 23 items verdeeld over zes domeinen. Elk domein beslaat een aparte dimensie van kwaliteit van richtlijnen, namelijk:

- Onderwerp en doel betreft het doel van de richtlijn de specifieke klinische vragen waarop de richtlijn een antwoord geeft en de patiëntenpopulatie waarop de richtlijn van toepassing is.
- Betrokkenheid van belanghebbenden richt zich op de mate waarin de richtlijn de opvattingen van de beoogde gebruikers weerspiegelt.
- Methodologie hangt samen met het proces waarin bewijsmateriaal is verzameld en samengesteld en met de gebruikte methoden om aanbevelingen op te stellen en te herzien.
- Helderheid en presentatie gaat over het taalgebruik en de vorm van de richtlijn.
- Toepassing houdt verband met de mogelijke organisatorische, gedragsmatige en financiële consequenties van het toepassen van de richtlijn.
- Onafhankelijkheid van de opstellers betreft de onafhankelijkheid van de aanbevelingen en erkenning van mogelijke conflicterende belangen van leden van de werkgroep.

Zie <http://www.agreetrust.org/>



## Implementatie



Een veel gebruikte definitie omschrijft implementatie als 'een procesmatige en planmatige invoering van vernieuwingen en/of verbeteringen (van bewezen waarde) met als doel dat deze een structurele plaats krijgen in het (beroepsmatig) handelen, in het functioneren van organisatie(s) of in de structuur van de gezondheidszorg'. In deze definitie is verspreiding slechts één onderdeel, het startschot van een bredere implementatiestrategie. Een noodzakelijke, maar geen voldoende voorwaarde voor gedragsverandering

Het bevorderen van het gebruik van de richtlijn Misselijkheid en braken begint met een brede verspreiding van de richtlijn. Er wordt een mailing verstuurd naar de professionals via de (wetenschappelijke) verenigingen en de werkgroepen van IKNL. Ook is de richtlijn gepubliceerd op pallialine en [www.richtlijndatabase.nl](http://www.richtlijndatabase.nl). In verschillende tijdschriften of bij bijvoorbeeld nascholingsbijeenkomsten wordt de richtlijn onder de aandacht gebracht. Om het gebruik in de dagelijkse praktijk te bevorderen is er een samenvattingskaart en een Engelse vertaling van de richtlijn gemaakt. Daarnaast beschikt IKNL over een toolbox ter ondersteuning van de IKNL adviseurs netwerken c.q. professionals in het veld voor de implementatie van de richtlijn. De toolbox bevat:

een overzicht van de aanbevelingen

de kernboodschappen (belangrijkste inhoudelijke boodschappen)

een basis PowerPoint presentatie voor IKNL adviseurs netwerken en werkgroepleden van deze richtlijn

een implementatieplan voor deze richtlijn. Dit plan bevat voor de belangrijkste aanbevelingen uit de richtlijn een overzicht van belemmerende en bevorderende factoren voor de implementatie. Op basis hiervan beschrijft het plan de belangrijkste doelgroepen en (adviezen voor) concrete acties om implementatie te bevorderen

een training aan de IKNL adviseurs netwerken

## Inleiding

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

**Misselijkheid** is een subjectieve gewaarwording die moeilijk valt te definiëren. Het is een onaangenaam gevoel in de buik, vaak gepaard gaande met ziektegevoel, geen zin in eten en (aandrang tot) braken.

**Snelle verzadiging** is het optreden van een vol gevoel na het innemen van een kleine hoeveelheid eten of drinken.

**Braken** is het krachtig uitstoten van de maaginhoud via de mond.

**Kokhalzen** is een ritmische beweging in de slokdarm in de vorm van heftige oprispingen zonder dat er sprake is van braken.

**Regurgitatie** is het passief opgeven van de inhoud van de maag in slokdarm en eventueel in de mond. Dit gaat niet gepaard met misselijkheid.

Misselijkheid en braken treden vaak, maar niet altijd, in combinatie met elkaar op.

Misselijkheid en/of braken kunnen gepaard gaan met speekselvloed, bleekheid, zweten, snelle hartslag en aandrang tot defecatie.

Misselijkheid en/of braken hebben een zeer negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Persisterende klachten van misselijkheid en/of braken kunnen leiden tot verminderde inname van voeding en vocht en uiteindelijk tot dehydratie, metabole ontregeling (nierfunctiestoornissen, hypokaliëmie, metabole alkalose), ondervoeding, uitputting, bloedbraken door scheurtjes in de slokdarm (Mallory-Weiss syndroom) of aspiratiepneumonie. Verder kan het leiden tot niet kunnen of willen innemen van medicatie of staken van radio- of chemotherapie.



## Voorkomen

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

Misselijkheid treedt op bij 31% en braken bij 20% van de patiënten in een vergevorderd stadium van kanker. Daarnaast treden gebrek aan eetlust (53%) en snelle verzadiging (23%) relatief vaak op. Misselijkheid treedt op bij 25% van de patiënten met hartfalen en bij 4% van de patiënten met COPD in het laatste jaar voor het overlijden.

De prevalentie is sterk afhankelijk van geslacht, leeftijd, onderliggende ziekte en stadium van de ziekte. Bij patiënten met kanker treden misselijkheid en/of braken vaker op bij vrouwen, op jongere leeftijd en bij een sterke neiging tot wagen- of zeeziekte. Misselijkheid en/of braken komen vaker dan gemiddeld voor bij patiënten met een mammacarcinoom, gynaecologische tumoren, pancreas- of maagcarcinoom (vooral bij aanwezigheid van peritonitis carcinomatosa of obstructie) en minder vaak bij patiënten met een bronchuscarcinoom of een hersentumor.

Klachten van misselijkheid en/of braken komen voor bij 10-50% van de patiënten die opioïden gebruiken, vooral in de eerste week van de behandeling of de eerste dagen na het ophogen van de dosering.

## Ontstaanswijze

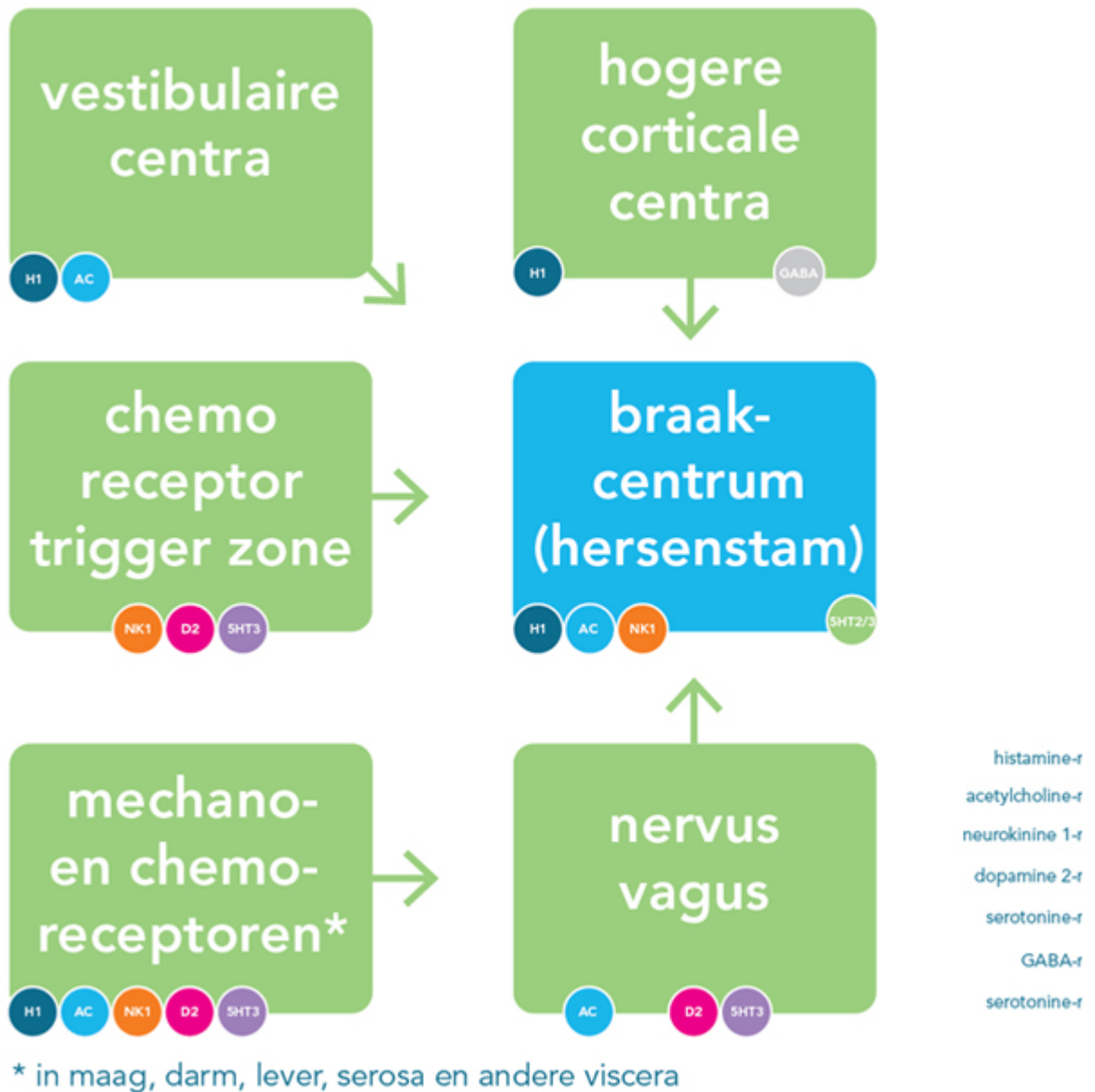
Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

Het optreden van misselijkheid en braken wordt gereguleerd door het braakcentrum (nucleus tractus solitarius en nucleus dorsalis nervi vagi), gelokaliseerd in de hersenstam (zie figuur 1). Hierbij zijn verschillende neurotransmitters en receptoren betrokken: dopamine (dopamine-2 of D2-receptor), serotonine (serotonine (5HT2- of 5HT3)-receptor, acetylcholine (acetylcholine- of muscarine-receptor), histamine (histamine- of H1-receptor), substance P (neurokinine-1 of NK1-receptor) en gamma-aminoboterzuur (gamma-aminoboterzuur(GABA)-receptor).

De belangrijkste aanvoerende banen zijn afkomstig van:

- de nervus vagus
- de chemoreceptor triggerzone, eveneens gelokaliseerd in de hersenstam (area postrema), maar buiten de bloed-hersenbarrière
- het evenwichtsorgaan
- hogere corticale centra

Perifere stimulatie van chemo- en mechanoreceptoren in maag, darm, lever en peritoneum kan via de nervus vagus aanleiding geven tot activatie van het braakcentrum. Medicamenten en metabole afwijkingen (bijvoorbeeld hypercalciëmie of nierinsufficiëntie) kunnen via centrale stimulatie van de receptoren in de chemoreceptor triggerzone het braakcentrum activeren. Vestibulaire en cerebrale/psychogene factoren oefenen hun invloed uit via de aanvoerende banen vanuit respectievelijk het evenwichtsorgaan en de cortex cerebri.



*Figuur 1. Ontstaanswijze van misselijkheid en/of braken*

Het braakcentrum stimuleert het diafragma (via de nervus phrenicus), het dwarsgestreepte spierweefsel van de buikwand en de thorax (via de spinale zenuwen) en het spierweefsel van de maag, slokdarm, larynx en farynx (via de nervus vagus). Deze stimulatie leidt tot het optreden van kokhalzen c.q. braken en de daarbij horende verschijnselen.

Prokinetica (metoclopramide, domperidon) bevorderen de maagontlediging door blokkade van D2-receptoren in de maagwand; metoclopramide activeert bovendien receptoren in de maagwand, waardoor acetylcholine vrijkomt, hetgeen de maagontlediging verder bevordert.

## Oorzaken

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

Er zijn diverse oorzaken van misselijkheid en/of braken, die tegelijkertijd kunnen voorkomen en elkaar kunnen versterken. In 25% van de gevallen zijn er meerdere factoren aanwijsbaar. In 25-33% van de gevallen is geen duidelijke oorzaak aanwijsbaar.

De volgende oorzaken zijn bekend:

### 1. Vertraagde maagontlediging (35-44%)

- gastroparese ten gevolge van verstoorde motoriek:
  - invasie door tumor (maagcarcinoom, metastasen van elders)
  - na partiële gastrectomie of na aanleggen van een buismaag
  - in het kader van het anorexie-cachexie syndroom (zie [richtlijn Anorexie en gewichtsverlies](#))
  - paraneoplastisch
  - medicamenteus (onder andere opioïden, anticholinergica, vinca-alkaloïden, cisplatinum)
  - comorbiditeit (bijvoorbeeld diabetes mellitus, nierinsufficiëntie, amyloïdose, sclerodermie)
  - opvulling van de maag door maagcarcinoom of compressie door hepatomegalie, tumor buiten de maag of ascites
- obstructie van de pylorus of het duodenum, bijvoorbeeld door pancreascarcinoom
- gastritis of ulcus
  - peptisch
  - medicamenteus: aspirine, NSAID's, dexamethason, mucolytica, antibiotica, ijzerpreparaten
  - radiotherapie van wervelkolom of buik waarbij de maag in het bestralingsveld ligt

### 2. Andere abdominale oorzaken (24-32%)

- obstipatie
- infiltratie van of tractie aan mesenterium of peritoneum door peritonitis carcinomatosa (met of zonder ascites)
- ileus (door obstructie, pseudo-obstructie, adhesies, fecale impactie, acute bacteriële peritonitis of sepsis, zie [richtlijn Ileus](#))
- levermetastasen (door hepatomegalie en/of door metabole afwijkingen c.q. icterus)
- leverstuwung bij hartfalen
- reflux
- dumping syndroom na maagresectie
- gastroenteritis, pancreatitis, cholecystitis, cholangitis, hepatitis, cystitis
- galstenen, nierstenen
- recente operatie
- hoesten of hik met reflectoir braken

### 3. Chemisch/metabole oorzaken (30-33%)

- medicamenten
  - opioïden (vooral kort na starten of dosisverhoging)  
Deze middelen kunnen via verschillende mechanismen leiden tot misselijkheid en/of braken: activering van de chemoreceptor trigger zone, vertraagde maagontlediging (zie punt 1) en vestibulair (zie punt 5)
  - chemotherapeutica  
Er wordt onderscheid gemaakt tussen het acuut optreden van misselijkheid en/of braken (binnen 24 uur na toediening) en het vertraagd optreden ervan (>24 uur na toediening); waarschijnlijk spelen hierbij verschillende mechanismen een rol. Het optreden van misselijkheid en braken is sterk afhankelijk van de aard en van de dosering van de gebruikte middelen. Er wordt onderscheid gemaakt tussen hoog emetogene chemotherapie (>90% kans op braken zonder anti-emetica), matig emetogene chemotherapie (30-60%) en weinig of niet emetogene chemotherapie (<30%).  
Andere factoren die de kans op het optreden van misselijkheid en/of braken na chemotherapie kunnen verhogen zijn vrouwelijk geslacht, jongere leeftijd, gevoeligheid voor misselijkheid (bijvoorbeeld in zwangerschap of wagen- of zeeziekte), angst/spanning en slechte eerdere ervaringen met chemotherapie
  - tyrosine kinaseremmers (onder andere sunitinib, sorafenib, imatinib, erlotinib)
  - andere medicamenten (onder andere anti-epileptica, theofylline, digoxine, SSRI's, anesthetica)
- electrolytstoornissen (hypercalciëmie en hyponatriëmie)

- acute of chronische nierinsufficiëntie
  - leverfalen
  - onregelde diabetes mellitus
  - bacteriële toxines c.q. sepsis
4. Cerebrale/psychologische oorzaken (7%)
- hersenmetastasen of primaire hersentumor met verhoogde intracranieële druk
  - leptomenigeale metastasen
  - meningitis (infectieus, chemisch)
  - hersenbloeding
  - totale schedelbestraling
  - invloeden van geur en smaak
  - heftige pijn
  - angst en spanning
  - bij **anticipatoire misselijkheid of braken** veroorzaken stimuli die door tijd of plaats geassocieerd zijn met de oorspronkelijke stimuli (bijvoorbeeld chemotherapie) misselijkheid of braken als gevolg van klassieke conditionering
5. Vestibulaire oorzaken (zeer zelden in de palliatieve fase):
- medicamenteus (opioïden, aspirine)
  - aandoening labyrint door wagenziekte, ziekte van Ménière, neuritis vestibularis of labyrinthitis
  - tumor van binnen- of middenoor/schedelbasis

## Diagnostiek

Vastgesteld: 16-06-2014    Regi houder: IKNL

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Anamnese

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

- medische voorgeschiedenis, eerdere ervaring of periode met misselijkheid en/of braken, (verandering van) medicatie (inclusief medische zelfzorghulpmiddelen), recente chemo- of radiotherapie
- aanwezigheid, duur, beloop en ernst van misselijkheid
- aanwezigheid, frequentie, duur, beloop en ernst van het kokhalzen en/of braken; hoeveelheid braaksel; aspect en geur; aanwezigheid van voedselresten en/of bloed in het braaksel; relatie tot de maaltijden en de aard van de voeding
- relatie tussen misselijkheid en braken; afname van misselijkheid na braken
- uitlokkende factoren (maaltijden, soort voeding, houding of beweging, bepaalde geur of omgeving)
- effectieve inname van voeding en vocht, gewichtsbeloop
- gebruik van anti-emetica en het effect daarvan
- bijkomende klachten zoals: anorexie, slik- of passageklachten, snelle verzadiging, boeren, zuurbranden, regurgitatie, buikpijn of -krampen, opgezetten buik, rommelingen in de buik, flatulentie, obstipatie of diarree, dorst, polyurie, pijn (anders dan buik- of hoofdpijn), hoesten, hik, duizeligheid, gehoorsklachten, neurologische klachten, kortademigheid
- angst, spanning, somberheid, en de invloed daarvan op de klachten

De anamnese kan belangrijke informatie opleveren over de oorzaak van de misselijkheid en/of het braken:

- snelle verzadiging, kleine hoeveelheden braken met een wisselende mate van misselijkheid kunnen wijzen op een gastroparese.
- heftig braken met voedselresten direct na de maaltijden, met als gevolg snelle dehydratie, wijst op obstructie van pylorus of duodenum.
- kleine hoeveelheden braken zonder tekenen van maagretentie past bij een opvulling van de maagholte door tumor of bij externe compressie.
- braken in combinatie met toename van de buikomvang en kortademigheid kan wijzen op ascites.
- houdingsafhankelijke misselijkheid en/of braken kunnen optreden bij stase van vocht in de maag, infiltratie van het mesenterium/peritoneum of bij overprikkelbaarheid van het vestibulaire apparaat (bij neuritis vestibularis; als zeldzame bijwerking van opioïden of ten gevolge van tumor in binnen- of middenoor).
- (ochtend)braken (vaak zonder misselijkheid; soms explosief) gecombineerd met hoofdpijn en/of neurologische uitval wijst op intracranieële drukverhoging bij bijvoorbeeld hersentumor of hersenmetastasen, leptomenigeale metastasen of hersenbloeding.
- braken in combinatie met dorst, polyurie, obstipatie, sufheid en/of verwardheid kan wijzen op hypercalciëmie of andere elektrolytstoornissen.
- misselijkheid en/of braken gerelateerd aan een bepaalde waarneming of associatie wijzen op een psychogene oorzaak.

Het verdient aanbeveling om (zolang als de misselijkheid en/of het braken niet onder controle is) de patiënt 1-2 dd zijn misselijkheid en/of braken te laten weergeven, bijvoorbeeld met een score op een schaal van 0 tot 10, waarbij 0 aangeeft de afwezigheid van misselijkheid of braken en 10 de voortdurende aanwezigheid van ondraaglijke misselijkheid of braken. Hierbij kan gebruik gemaakt worden van symptoomscores voor misselijkheid en braken of het [Utrecht Symptoom Dagboek](#).

## Lichamelijk onderzoek

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

- algemeen: voedingstoestand, gewicht, hydratietoestand, icterus, sufheid, stemming
- inspectie van de mond en farynx (met name candidiasis)
- buikonderzoek: operatielittekens, breukpoorten, peristaltiek (bij ileus afwezige peristaltiek of gootsteengeruisen), tekenen van ascites (shifting dullness = houdingsafhankelijke demping bij percussie, undulatie = opwekken van vloeistofgolf in de flanken), uitgezette maag (clapotage = klotsend geluid bij druk in de maagstreek), levergrootte, abnormale weerstanden, drukpijn, fecale impactie bij rectaal toucher
- fundusonderzoek/neurologisch onderzoek bij verdenking op intracranieële drukverhoging of overprikkeling vestibulair systeem

Inspectie van het braaksel kan aanvullende informatie opleveren. Grote hoeveelheden met voedselresten wijzen op obstructie van de pylorus of het duodenum of op een (hoge) ileus. Een fecale geur van het braaksel wijst op een obstructie van de dunne darm.



## Aanvullend onderzoek

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

Indien zinvol en gewenst, wordt op indicatie aanvullend onderzoek verricht:

- bloedonderzoek:
  - om de mate van dehydratie, nierfunctiestoornissen en/of kaliumverlies vast te stellen: serumureum, serumcreatinine, serumkalium
  - ter vaststelling van hypercalciëmie:
    - totaal calcium: bij laag serumalbumine corrigeren met behulp van formule:  
**gecorrigeerd Ca = serumcalcium + 1,0 - (0,025 x serumalbumine)**
    - of Ca<sup>2+</sup> (hoeft niet te worden gecorrigeerd voor laag serumalbumine)
  - bij verdenking op hyponatriëmie: serumnatrium
  - bij onregelde diabetes mellitus: glucose
- urineonderzoek bij verdenking op cystitis
- beeldvormende diagnostiek:
  - bij verdenking op obstipatie of ileus: X-buikoverzicht, CT-scan van de buik, dunne darmfoto met gastrografine
  - bij verdenking op obstructie van de maag of duodenum, levermetastasen, ascites of peritonitis carcinomatosa: echo of CT-scan van de buik
  - bij verdenking op neurologische oorzaken: MRI hersenen met contrast, eventueel CT-scan met contrast, lumbaalpunctie
- bij verdenking op gastritis, ulcus, tumor, compressie of obstructie van de maag of duodenum: gastroscopie.

## Beleid

Vastgesteld: 01-01-1900 Regiehouder: IKNL

Bij de evaluatie van het beleid kan gebruikgemaakt worden van symptoomscores voor misselijkheid en braken of van het [Utrecht Symptoom Dagboek](#). Het op deze wijze scoren van de misselijkheid en het braken geeft inzicht in het verloop van de klachten en in het effect van de interventies. In het begin van de behandeling wordt het beleid minimaal 1x per dag geëvalueerd door de verpleegkundige en/of de arts.

Dit hoofdstuk is onderverdeeld in subhoofdstukken en/of paragrafen. Om de inhoud te kunnen bekijken, klikt u in de linkerkolom op de subhoofdstuk- en/of paragraaftitel.

## Behandeling oorzaak

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

- Gerichte anti-tumortherapie (chirurgie, radiotherapie of chemotherapie) wordt alleen ingezet bij een redelijke kans op respons en een geringe kans op (ernstige) bijwerkingen
- Aanpassen c.q. staken van medicatie; bij opioïden als oorzaak: overweeg bij aanhoudende klachten opioïdrotatie of verandering van toedieningsweg
- Bij obstructie van maaguitgang of duodenum en een levensverwachting van enkele weken of langer wordt plaatsing van een stent overwogen (zie richtlijn [Ileus](#)). Hierbij treedt in >80% van de gevallen tijdelijke of blijvende afname op of verdwijnen van de klachten. Mogelijke complicaties zijn obstructie van de stent (18%), migratie (5%) en bloeding en/of perforatie (1%). Een bypass-operatie (gastrojejunostomie) is slechts zelden geïndiceerd.
- Behandeling van obstipatie, pijn of hoesten (zie richtlijnen [obstipatie](#), [pijn](#) en [hoesten](#)).
- Behandeling van reflux, ulcus pepticum, gastritis, gastroenteritis, pancreatitis, cholelithiasis, nephrolithiasis of cystitis.
- Behandeling van elektrolytstoornissen:
  - hypercalciëmie: zoledronezuur 4 mg i.v. of APD 90 mg i.v. + 3-4 l 0,9% NaCl/24 uur (zie richtlijn [Hypercalciëmie](#)); dit impliceert vaak opname in verband met de toediening van het vocht en frequente bloedafnames
  - hyponatriëmie: vochtbeperking (bij SIADH) of bouillon/0,9% NaCl i.v. of s.c. (indien er tevens sprake is van dehydratie)
- Bij ascites: overweeg ontlastende ascitespunctie of (bij een transsudaat) diuretica (zie richtlijn [Ascites](#)).
- Bij ileus (zie ook richtlijn [Ileus](#)):
  - overleg met chirurg over mogelijkheid en wenselijkheid van chirurgie
  - indien chirurgie geen optie is: conservatieve therapie:
    - maaghevel (neussonde) in acute stadium (met name bij heftig braken)
    - somatostatine-analoga: octreotide 3 dd 100-300 microgram s.c. of 300-900 microgram per 24 uur continu s.c. of i.v. (met name bij heftig braken) of (in stabiele fase, bij bewezen werkzaamheid van octreotide) octreotide LAR 30 mg i.m. 1x per 4 weken/lanreotide 30mg i.m. 1x per 2 weken.
    - scopolaminebutyl 40-120 mg/24 uur s.c. of i.v.
    - bij persistent braken ondanks medicamenteuze therapie: continue maagdrainage met behulp van neussonde of via bestaande percutane endoscopische gastrostomie (PEG)-katheter.
- Bij hersenmetastasen: corticosteroïden (dexamethason 1 dd 4 mg oraal, s.c. of i.v.; zonodig kunnen hogere doseringen gegeven worden, zie richtlijn [Hersenmetastasen](#)) en eventueel radiotherapie of resectie.

## Integrale benadering

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Voorlichting

- Geef in voor de patiënt in begrijpelijke taal informatie over de mogelijke oorzaken, beïnvloedende factoren en verwachte duur van de misselijkheid en het braken. Wijs hierbij ook op de verschijnselen, gevolgen en risico's van eventuele dehydratie. Controleer of de patiënt deze informatie begrepen heeft.
- Geef informatie over het doel, de werking, de mogelijke bijwerkingen en de juiste inname van anti-emetica.
- Vertel wanneer het effect van de behandeling verwacht mag worden en wat aanleiding kan zijn om de behandeling aan te passen.
- Geef voorlichting over het al dan niet toedienen van parenteraal vocht ([zie richtlijn Dehydratie](#)).

### Communicatie

- Ga na of er sprake is van angst, (existentiële) spanning of andere psychogene factoren.
- Bespreek met patiënt en naasten het belang van voeding in relatie tot de levensverwachting en de mogelijke verandering daarvan. Maak eventueel gebruik van de brochure 'Gewichtsverlies, als kanker niet kan worden genezen'.
- Bespreek het gebruik en nut van symptoomscores voor misselijkheid en braken of het Utrecht Symptoom Dagboek.
- 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'](#).

### Ondersteunende zorg

- Ga na of ondersteuning door een diëtist wenselijk is om onnodige verslechtering van de voedingstoestand te voorkomen of om de rol van voeding in relatie tot de klachten te bespreken.
- Bespreek de invloed van ontspanning en afleiding bij situaties waarbij angst een rol speelt. Neem zo nodig contact op met een fysiotherapeut (voor ontspanning en massage), psycholoog (ontspanning, hypnose, cognitieve gedragstherapie bij klassieke conditionering), muziektherapeut (ontspanning en afleiding), maatschappelijk werker (bij financiële of sociale problematiek) of geestelijk verzorger.
- Overweeg medicamenteuze ondersteuning van angst en spanning door anxiolytica.
- Overweeg het inzetten van een vrijwilliger in de terminale fase als de zorg te zwaar dreigt te worden voor de naasten. De opgeleide vrijwilligers van VPTZ ([www.vptz.nl](http://www.vptz.nl)) kunnen een welkome aanvulling betekenen en ook een belangrijke bron van informatie zijn.

### Continuïteit van zorg

- Draag zorg voor multidisciplinaire samenwerking en zorg voor een goede onderlinge overdracht.
- Stel een individueel zorgplan op.

## Niet-medicamenteus

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Voedingsadviezen voor de patiënt

- Voedingsmiddelen die goed worden verdragen en waarvan de smaak wordt gewaardeerd
- Frequentie kleine maaltijden en tussendoortjes om een lege maag te voorkomen (mits geen sprake is van maagretentie)
- Eventueel koude maaltijden, als de geur van eten tot klachten leidt
- Gebruik van maaltijden en tussendoortjes op momenten dat de klachten minder aanwezig zijn; benut goede momenten
- Voldoende vocht (minimaal 1,5 l/dag)
- Eventueel drinken van cola (met of zonder prik)
- Eventueel zuigen op ijsklontje of waterijsje. Soms worden ook stukjes ingevroren/gekoeld fruit gewaardeerd
- De inzet van dieetpreparaten, indien handhaving of verbetering van de voedingstoestand wordt nagestreefd (zie richtlijnen [Anorexie en gewichtsverlies](#), [Algemene voedings- en dieetbehandeling](#) en [Ondervoeding bij patienten met kanker](#)). Een consult van een diëtist is hierbij noodzakelijk.

### Leefregels

- Rechtopzittende houding gedurende 30-45 minuten na voedselinname
- Rustige omgeving en frisse lucht
- Goede mondhygiëne en mondverzorging (zie richtlijn [Klachten van de mond](#))
- Voldoende opvangmaterialen, tissues en water om mond te spoelen.

### Raad de patiënt af op het gebied van voeding en leefregels

- Geur en aanblik van eten, indien dit tot klachten leidt. Haal eten direct weg als het niet is/wordt gebruikt
- Vetrijke, sterk gekruide, te warme of sterk geurende maaltijden
- Koude dranken
- Knellende kleding
- Sterk ruikende parfums.

### Toediening van vocht en elektrolyten

Indien er op grond van anamnese, lichamelijk onderzoek en eventueel laboratoriumonderzoek aanwijzingen zijn voor (dreigende) dehydratie kan parenterale vochttoediening worden overwogen, afhankelijk van de levensverwachting en de wens van de patiënt (zie richtlijn [Dehydratie en vochttoediening](#)). Indien er sprake is van hypokaliëmie kan kalium i.v. worden gesuppleerd.

### Maaghevel

Het gebruik van een maaghevel kan worden overwogen bij heftig braken als gevolg van een totale obstructie van de pylorus of het duodenum, een ileus of een niet te behandelen gastroparese. In deze situaties kan een neusmaagsonde of een bestaande PEG-katheter als hevel gebruikt worden om de maaginhoud af te laten lopen en zo braken te voorkomen.

### Acupunctuur en acupressuur

Er zijn aanwijzingen dat acupunctuur en/of acupressuur (in de vorm van drukmassage of een speciaal polsbandje) effectief zijn bij misselijkheid en/of braken, met name na operatie en na chemotherapie.

### Complementaire zorgvormen en psychologische technieken

Complementaire zorgvormen en psychologische technieken worden met name toegepast bij misselijkheid en/of braken wanneer psychische factoren (angst en spanning) en conditionering (bij anticipatoire misselijkheid en/of braken) een belangrijke rol spelen. Deze vorm van misselijkheid en/of braken reageert vaak slecht op anti-emetica. Deze technieken werken doordat ze ontspanning afleiding en/of een gevoel van zelfcontrole teweegbrengen. In eerste instantie is instructie door een fysiotherapeut of psycholoog noodzakelijk. In veel gevallen kan de arts of de verpleegkundige dan wel de naaste de techniek daarna zelfstandig toepassen.

De hieronder genoemde technieken zijn met name onderzocht bij misselijkheid en/of braken door chemotherapie (zie ook richtlijn [Complementaire zorg](#)):

- massage van voeten, handen of gezicht
- aromatherapie (al dan niet in combinatie met massage)
- ontspanningsoefeningen (progressieve spierrelaxatie), met of zonder geleide fantasie
- luisteren naar muziek

De gekozen benadering moet worden afgestemd op de patiënt. De ene patiënt zal meer baat hebben bij een benadering gericht op lichamelijke ontspanning, terwijl voor de andere een meer actieve gedragstherapeutische wijze van hanteren aangewezen is.

## Medicamenteus

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Inleiding

Anti-emetica kunnen op verschillende manieren werken (zie tabel 1). Sommige middelen hebben meerdere werkingsmechanismen en grijpen op verschillende receptoren aan.

De volgende middelen worden als anti-emetica gebruikt (zie tabel 2). In de onderliggende paragrafen is het effect van de anti-emetica per middel uitgewerkt.

- dopamineantagonisten (metoclopramide, domperidon, haloperidol)
- prokinetica (metoclopramide, domperidon): bevorderen de maagontleding door remming van perifere dopamine-receptoren in de maag en (alleen bij metoclopramide) stimulatie van cholinerge receptoren in de maag
- serotonine(5HT3)-antagonisten (ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron)
- neurokinine-1-antagonisten (aprepitant, fosaprepitant)
- corticosteroiden (in de praktijk vooral dexamethason, werkingsmechanisme onbekend)
- anticholinerge middelen (scopolamine, scopolaminebutyl)
- antihistaminica (cyclizine)
- levomepromazine, olanzapine: zowel antidopaminerge als antiserotonerge (5HT2), anticholinerge en antihistaminerge werking
- antisecretoire middelen: octreotide/octreotide LAR/lanreotide (analoga van somatostatine: gastro-intestinaal hormoon, dat secretie remt in het maagdarmkanaal)

Een aantal van bovengenoemde middelen (scopolamine, cyclizine, levomepromazine en olanzapine) geven vooral bij oudere patiënten kans op anticholinerge bijwerkingen, bijv. een delier. Metoclopramide en haloperidol hebben extrapyramidale stoornissen, acathisie, dystonie en sufheid als mogelijke bijwerkingen en zijn gecontra-indiceerd bij patiënten met de ziekte van Parkinson.

In 2014 is door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG) en het Europese Geneesmiddelenagentschap (EMA) aanbevolen niet meer dan 30 mg/dag (onafhankelijk van de toedieningsweg) metoclopramide te geven om de kans op neurologische en andere bijwerkingen te minimaliseren. Bij patiënten in de palliatieve fase is misselijkheid soms moeilijk te behandelen en kan het aangewezen zijn om hogere dagdoseringen (40-100 mg/dag p.o., supp., s.c. of i.v.) te geven. Instructie en snelle herkenning van extrapyramidale bijwerkingen is daarbij van groot belang.

Anti-emetica kunnen oraal, rectaal, transdermaal en/of parenteraal (subcutaan of intraveneus) worden toegediend.

Tabel 1. Werking van anti-emetica

	Centrale dopamine-antagonist	5-HT3-antagonist	5-HT2-antagonist	Pro-kineticum	Anti-cholinergicum	Anti-histaminicum	Neurokinine-1-antagonist
Metoclopramide	++	+		++			
Domperidon	++			++			
Haloperidol	++				+		
Ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron		++					
Corticosteroiden <sup>1</sup>							
Scopolamine(butyl)					++		

	Centrale dopamine-antagonist	5-HT3-antagonist	5-HT2-antagonist	Pro-kineticum	Anti-cholinergicum	Anti-histaminicum	Neurokinine-1-antagonist
Cyclizine						++	
Levomepromazine, olanzapine	++		++		++	++	
Aprepitant, fosaprepitant							++

<sup>1</sup> Werkingsmechanisme als anti-emetikum onbekend

Tabel 2. Anti-emetica

Geneesmiddel Toedieningsvormen	Werkingsmechanisme	Dosering	Bijzonderheden
Metoclopramide <i>Tablet, drank, zetpillen, injectie</i>	Centrale dopamine-2-antagonist Prokineticum (bevordert maagontlediging) Zwakke serotonine (5HT3)-antagonist	3 dd 10 mg p.o. of supp. Bij onvoldoende effect kunnen hogere doseringen (40-100 mg/dag p.o., supp., s.c. of i.v.) worden overwogen	Kan koliekachtige buikpijn bij ileus doen verergeren Niet combineren met anticholinergica Centrale bijwerkingen: extrapyramidale bijwerkingen, acathisie, dystonie, sufheid, vooral op oudere leeftijd en/of bij comedatie
Domperidon <i>Tablet, suspensie, zetpil</i>	Centrale dopamine-2-antagonist Prokineticum	3-4 dd 10-20 mg p.o. 3-4 dd 60-120 mg supp	Kan koliekachtige buikpijn bij ileus doen verergeren Niet combineren met anticholinergica Bijwerkingen: hartritme-stoornissen; weinig of geen centrale bijwerkingen.
Haloperidol <i>Tablet, druppels (oraal/buccaal), injectie</i>	Centrale dopamine-2-antagonist	2 dd 1-2 mg p.o. 2 dd 0,5-1 mg s.c. of i.v., of 1-2 mg/24 hr s.c. of i.v. Dosering p.o. : s.c./i.v. = 2 : 1	Bijwerkingen: extrapyramidale bijwerkingen, acathisie, dystonie, sufheid, droge mond, visus-stoornissen, urineretentie, hartritmestoornissen
Dexamethason <i>Tablet, drank, injectie</i>	Vermindering hersenoedeem en mogelijk ook oedeem rondom tumor c.q. metastasen Andere mechanismen onbekend	1 dd 4-8 mg p.o., s.c. of i.v. Dosering p.o. = s.c./i.v.	M.n. bij chemotherapie (acute en vertraagde misselijkheid en braken) of verhoogde hersendruk Bij therapieresistente misselijkheid en/of braken
Ondansetron <i>Tablet, smelt-tablet, stroop, zetpil, injectie</i>	Serotonine (5HT3) -antagonist (centraal + perifeer)	1-2 dd 8 mg p.o. of i.v. 1 dd 16 mg supp. 16 mg/24 hr s.c. of i.v.	M.n. bij chemotherapie of radiotherapie, postoperatief of bij misselijkheid en braken t.g.v. nierfalen Bijwerking obstipatie



<b>Geneesmiddel</b> <i>Toedieningsvormen</i>	<b>Werkingsmechanisme</b>	<b>Dosering</b>	<b>Bijzonderheden</b>
Granisetron <i>Tablet, injectie, pleister</i>	Serotonine (5HT3) -antagonist (centraal + perifeer)	2 dd 1 mg p.o. 1-3 dd 3 mg i.v. 3,1 mg/24 hr transdermaal	M.n. bij chemotherapie of radiotherapie of postoperatief Granisetron transdermaal bij meedaagse kuur Bijwerking obstipatie
Tropisetron <i>Tablet, injectie</i>	Serotonine (5HT3) -antagonist (centraal + perifeer)	1 dd 5 mg p.o. of i.v.	M.n. bij chemotherapie of radiotherapie of postoperatief Bijwerking obstipatie
Palonosetron <i>Injectie</i>	Serotonine (5HT3) -antagonist (centraal + perifeer)	250 µg i.v. (eenmalig)	Bij chemotherapie Bijwerking obstipatie
Aprepitant <i>Capsule</i>	Neurokinine-1 (NK1) -antagonist	1 dd 125 mg p.o. op dag 1 1 dd 80 mg p.o. op dag 2-3	Bij misselijkheid en/of braken t.g.v. chemotherapie Verhoogt spiegels van dexamethason
Fosaprepitant <i>Injectie</i>	Neurokinine-1 (NK1) -antagonist	1 dd 150 mg i.v. op dag 1	
Levomepromazine <i>Tablet, injectie</i>	Dopamine-2- antagonist 5-HT2-antagonist Antihistaminicum Anticholinergicum	Startdosis 1 dd 6,25-12,5 mg p.o. a.n. of 3,12 mg s.c. (als bolus of als continue infusie), zo nodig ophogen tot max. 25 mg dd Dosis p.o. : s.c. = 2 : 1	Sedatie, droge mond Kan ook in de wangzak worden toegediend Als monotherapie bij therapie-resistente misselijkheid en/of braken Wordt niet vergoed
Olanzapine <i>Tablet, injectie</i>	Dopamine-1/4-antagonist Serotonine(5HT2,3,6)-antagonist Antihistaminicum Anticholinergicum	1-2 dd 5 mg p.o.	Toegenomen kans op CVA en sterfte beschreven bij gebruik bij oudere patiënten met dementie
Scopolamine <i>Pleister</i>	Anticholinergicum	1-2 pleisters à 1,5 mg om de 3 dagen	Achter het oor plakken Bijwerkingen: droge mond, visusstoorissen, urineretentie, verwardheid. Niet combineren met prokinetica
Scopolaminebutyl <i>Injectie</i>	Anticholinergicum	40-120 mg/24 hr s.c. of i.v.	Bij ileus Droge mond, visusstoorissen, urineretentie, verwardheid Niet combineren met prokinetica.

Geneesmiddel <i>Toedieningsvormen</i>	Werkingsmechanisme	Dosering	Bijzonderheden
Cyclizine <i>Tablet, zetpil</i>	Antihistaminicum Zwak anticholinergicum	3-4 dd 50 mg p.o. 3 dd 100 mg supp.	Niet combineren met prokinetica Alleen vergoed bij recept voor chronisch gebruik
Octreotide <i>Injectie</i>	Antisecretoir middel	3 dd 100-300 microgr of 300-900 µgr/24 h s.c. of i.v.	Bij ileus
Octreotide LAR <i>Injectie</i>	Antisecretoir middel	30 mg i.m. 1x per 4 weken	Bij ileus, goed reagerend op octreotide
Lanreotide <i>Injectie</i>	Antisecretoir middel	30 mg i.m. 1x per 2 weken	Bij ileus, goed reagerend op octreotide

Vrijwel al het onderzoek naar het effect van anti-emetica is verricht bij patiënten met kanker. Bij onderstaande adviezen wordt geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met kanker en patiënten met andere levensbedreigende aandoeningen.

Ten aanzien van de keuze van de anti-emetica zijn de volgende aanbevelingen gedaan op basis van de uitwerking van onderstaande uitgangsvragen:

- Wat is de effectiviteit van het toedienen van anti-emetica op basis van oorzaak bij patiënten met misselijkheid en/of braken t.g.v. kanker, hartfalen, ALS, MS, COPD of nierfalen in de palliatieve fase?
- Wat is het effect van metoclopramide en domperidon bij de behandeling van misselijkheid en/of braken bij de patiënt in de palliatieve fase met kanker, hartfalen, COPD, MS, ALS of nierfalen en is er een verschil in effectiviteit tussen metoclopramide en domperidon?

Bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en braken door andere oorzaken dan chemotherapie, ileus, hersenmetastasen, terminaal nierfalen of vestibulaire oorzaken wordt geadviseerd om te kiezen voor een empirische benadering met metoclopramide als eerste keuze. In geval van (een grote kans op) hinderlijke centrale bijwerkingen gaat de voorkeur uit naar domperidon.

Haloperidol wordt geadviseerd bij de behandeling van misselijkheid en braken in de palliatieve fase als alternatief voor metoclopramide of domperidon, vooral als er ook anderszins een indicatie voor is (bijvoorbeeld hallucinaties of (beginnend) delier).

De werkgroep is van mening dat dexamethason monotherapie kan worden ingezet bij de behandeling van misselijkheid en braken in de palliatieve fase als er onvoldoende reactie is op behandeling met metoclopramide, domperidon of haloperidol.

Behandeling met levomepromazine p.o. (eventueel via de wangzak of s.c.) wordt geadviseerd bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en/of braken die onvoldoende reageren op andere anti-emetica. Olanzapine is een alternatief.

Behandeling met serotonine-antagonisten wordt geadviseerd bij patiënten in de palliatieve fase:

- ter preventie of behandeling van misselijkheid en braken t.g.v. chemotherapie, radiotherapie of postoperatief
- bij misselijkheid en/of braken die onvoldoende reageren op eerdere behandeling met metoclopramide, domperidon, haloperidol, dexamethason en levomepromazine
- als eerste keus bij patiënten met terminaal nierfalen met misselijkheid en braken.

Bij gebrek aan onderzoeksgegevens en klinische ervaring wordt geen aanbeveling gedaan over het gebruik van cyclizine bij de behandeling van misselijkheid en braken bij patiënten in de palliatieve fase.

Erytromycine wordt niet geadviseerd voor de behandeling van misselijkheid of braken bij patiënten in de palliatieve fase, tenzij er sprake is van een gastroparese bij diabetes mellitus of na vagotomie.

Medicinale cannabis en gember worden niet geadviseerd bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en/of braken.

De keuze van de middelen is in sommige gevallen afhankelijk van de oorzaak van de misselijkheid en/of het braken:

- prokinetica (metoclopramide of domperidon) bij gastroparese
- serotonine(5HT3)-antagonisten (eventueel in combinatie met dexamethason en (fos)aprepitant) bij misselijkheid en/of braken postoperatief of na radiotherapie, ter preventie of behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie (alleen gedurende de eerste 24 uur) of bij misselijkheid en/of braken bij terminaal nierfalen
- aprepitant ter preventie van misselijkheid en/of braken na hoog emetogene chemotherapie
- dexamethason bij misselijkheid door chemotherapie (in combinatie met serotonine-antagonisten), bij hersenmetastasen met oedeem en evt. bij ileus
- scopolaminepleister bij vestibulaire oorzaken van misselijkheid en/of braken
- octreotide/octreotide LAR/lanreotide en/of scopolaminebutyl bij de medicamenteuze behandeling van ileus

In alle andere gevallen wordt gekozen voor een empirische benadering waarbij onafhankelijk van de oorzaak van de misselijkheid en/of het braken gestart wordt met metoclopramide of domperidon, meestal oraal of rectaal. Bij centrale bijwerkingen van metoclopramide wordt overgeschakeld naar domperidon. Eventueel kan gekozen worden voor haloperidol, vooral als daar ook een andere indicatie (hallucinaties of (beginnend) delier) voor is.

Het effect van orale of rectale toediening van metoclopramide en domperidon is binnen 1-2 uur te beoordelen, het effect van orale toediening van haloperidol na 2-6 uur.

Aangezien metoclopramide en haloperidol beide dopamine-antagonisten zijn, is het niet rationeel om deze middelen te combineren ter bestrijding van misselijkheid. Bovendien neemt de kans op extrapyramidale bijwerkingen bij het combineren van deze middelen sterk toe. Het is niet rationeel om bij onvoldoende effect van adequaat gedoseerd metoclopramide of domperidon over te schakelen naar haloperidol. Metoclopramide en domperidon moeten niet worden gecombineerd met middelen met anticholinerge (bij)werking omdat deze het prokinetische effect tegengaan.

Als metoclopramide, domperidon of haloperidol onvoldoende effect hebben, worden deze middelen gestaakt en gestart met dexamethason 1 dd 4-8 mg p.o. Het effect hiervan kan pas na 24-48 uur worden beoordeeld.

Bij onvoldoende effect hiervan wordt overgeschakeld naar levomepromazine. Olanzapine of serotonine-antagonisten (ondansetron, granisetron of tropisetron) zijn eventueel een alternatief.

Bij persisterend braken wordt gekozen voor rectale toediening van metoclopramide of domperidon of voor parenterale toediening van:

- metoclopramide: 40-100 mg/24 uur s.c. of i.v. als continue infusie
- haloperidol: 2 dd 1-2 mg s.c. of i.v. of 2-4 mg/24 uur s.c. of i.v. als continue infusie
- dexamethason: 1 dd 4-8 mg s.c. of i.v.
- ondansetron: 2 dd 8 mg of 16 mg/24 uur s.c. of i.v.
- levomepromazine: 3,25-12,5 mg s.c. a.n. of als continue infusie

Met uitzondering van dexamethason kunnen bovengenoemde middelen goed met elkaar en met andere middelen (bijv. morfine) in één oplossing worden gecombineerd. Dit heeft echter wel het bezwaar dat de dosering van de middelen afzonderlijk niet kan worden gevarieerd en dat het geven van een bolusinjectie niet goed meer mogelijk is.

Er wordt geadviseerd bij het maken van een keuze tussen rectale of parenterale toediening van anti-emetica primair de voorkeur en de situatie van de patiënt leidend te laten zijn, echter binnen de mogelijkheden van de zorgsetting.

Indien angst en/of spanning mede een rol spelen kunnen alle bovengenoemde middelen gecombineerd worden met oxazepam 3 dd 10 mg p.o. of lorazepam 1-2 mg p.o. of i.v. of evt. sublingual.

## Anti-emetica in relatie tot oorzaak

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Aanbevelingen

Bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en braken door andere oorzaken dan chemotherapie, ileus, hersenmetastasen of vestibulaire oorzaken wordt geadviseerd om te kiezen voor een empirische benadering met een prokineticum (metoclopramide of eventueel domperidon) als eerste keuze.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Misselijkheid en/of braken bij patiënten in de palliatieve fase kunnen vele oorzaken hebben [Ang 2010, Glare 2011, Harris 2010, Gupta 2013, Wood 2007]. Daarbij kunnen verschillende neurotransmitters (zoals dopamine, serotonine, histamine of acetylcholine) een rol spelen, mogelijk in samenhang met de onderliggende oorzaak.

Anti-emetica (zoals dopamine-antagonisten, serotonine-antagonisten, antihistaminica en anticholinergica) grijpen in op specifieke neurotransmitters. Het is de vraag of de effectiviteit van anti-emetica afhankelijk is van de onderliggende oorzaak en de betrokken neurotransmitters.

In het onderstaande worden de preventie en behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie buiten beschouwing gelaten.

#### Literatuurbespreking

Het literatuuronderzoek leverde twee studies op die direct betrekking hadden op de uitgangsvraag [Bentley 2001, Stephenson 2006]. Verder werd in een aantal reviews aandacht besteed aan deze benadering [Ang 2010, Glare 2011, Gupta 2013, Harris 2010, Wood 2007]

Bentley verrichtte een prospectieve audit bij 37 patiënten (40 opnames, drie patiënten werden 2x opgenomen) met een gevorderd stadium van kanker met misselijkheid en braken, die werden opgenomen op een palliatieve zorgunit. Bij opname werd voor iedere patiënt een standaard vragenlijst ingevuld, waarin gegevens werden ingevuld over de patiënt, de ziekte en behandeling ervan, de symptomen en de mogelijke oorzaken.

De oorzaken werden ingedeeld in zeven groepen (met bijbehorende keuze voor een anti-emeticum): chemisch/metabool (haloperidol) (n=12), gastroparese/obstructie van maaguitgang (metoclopramide of domperidon) (n=14), regurgitatie (diverse middelen) (n=4), ileus (diverse middelen) (n=5), centraal zenuwstelsel/radiotherapie (cyclizine) (n=1), bewegingsgerelateerd (cyclizine) (n=0) en andere oorzaken/oorzaak onbekend (diverse middelen) (n=4). Er werden 59 potentieel reversibele oorzaken geïdentificeerd: geneesmiddelen (30), obstipatie (11), nierinsufficiëntie (7), infectie (3), angst (3), gastritis (3) en hoge obstructie (2). De patiënten scoorden dagelijks de mate van misselijkheid en braken. Metoclopramide (n=15) en haloperidol (n=11) waren de meest gebruikte anti-emetica. Verder werden in de eerste lijn gebruikt domperidon (n=2), cyclizine (n=3), levomepromazine (n=5), scopolaminebutyl (n=1) en octreotide (n=1). De middelen werden in 37% van de gevallen per os gegeven en in 63% subcutaan (als bolus of continu). De misselijkheid verdween volledig bij 82% van de patiënten, het braken bij 84%.

Stephenson verrichtte een prospectieve studie bij 61 patiënten met een ver gevorderd stadium van kanker met misselijkheid en braken, die werden opgenomen in een hospice [Stephenson 2006]. De behandelend arts werd gevraagd om de oorzaak van de misselijkheid in zes categorieën in te delen (met bijbehorende behandeling): chemisch, waaronder geneesmiddelen, metabole oorzaken en infecties (haloperidol, n=20), vertraagde maagontlediging waaronder tumor, hepatomegalie, geneesmiddelen, ascites, gastritis (metoclopramide, n=27), visceraal/serosaal, waaronder ileus, maagbloeding enteritis, obstipatie (cyclizine, n=19), centraal zenuwstelsel, waaronder verhoogde intracraniale druk en leptomenigeale metastasen (cyclizine, n=50), vestibulair (cyclizine, n=0) en angst (benzodiazepines, n=4). Bij onvoldoende effect van het eerste anti-emeticum werden levomepromazine en/of dexamethason voorgeschreven (ongeacht de oorzaak). Bij de laatste evaluatie (na één week) gebruikte 8% geen anti-emetica, 49% één anti-emeticum, 33% twee anti-emetica en 10% drie anti-emetica. De meest gebruikte middelen waren metoclopramide (n=27), levomepromazine (n=27) en dexamethason (n=17). Verder werden gebruikt haloperidol (n=5), cyclizine (n=4), octreotide

(n=4), scopolaminebutyl (n=2). Na 48 uur had 44% van de evaluabele patiënten (n=54) geen last van misselijkheid en 69% geen last van braken; na 1 week bedroegen deze percentages resp. 56% en 89% (n=36).

De studies van Bentley en Stephenson laten zien dat de gebruikte benadering voor de keuze van de anti-emetica op basis van de oorzaak redelijk effectief is bij de behandeling van misselijkheid en braken bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker. Door het ontbreken van een controlegroep kan echter niet worden geconcludeerd dat deze benadering meerwaarde heeft boven een gestructureerde empirische benadering, waarbij de keuze van het anti-emetikum onafhankelijk is van de oorzaak. Deze mening wordt onderschreven door Ang [2010], Glare [2011] en Gupta [2013]. Harris en Wood propageren de etiologie-gebaseerde benadering [Harris 2010, Wood 2007]. Wood voert daarbij als argumentatie aan dat deze benadering een systematische benadering faciliteert, rekening houdt met alle mogelijke oorzaken en de kans op overbehandeling minimaliseert.

## Conclusies

Het is niet bewezen dat een keuze van een anti-emetikum, gebaseerd op de oorzaak van misselijkheid en/of het braken, meerwaarde heeft boven een empirische benadering, waarbij de keuze van de middelen onafhankelijk is van de oorzaak. [Bentley 2001, Stephenson 2006]

## Overwegingen

Hoewel niet onderbouwd door vergelijkend onderzoek, is het rationeel om bij misselijkheid en braken door een gastroparese te kiezen voor een prokineticum zoals metoclopramide of domperidon (zie ook effect van metoclopramide en domperidon). Ook bij de empirische benadering is het rationeel te kiezen voor metoclopramide of domperidon als eerste keuze omdat deze middelen een breed werkingspectrum hebben: ze bevorderen de maagontlediging (perifere werking) en hebben daarnaast ook een centraal antidopaminerg effect.

De behandeling van misselijkheid en braken door een ileus (zie richtlijn [Ileus](#)) of door hersenmetastasen (zie richtlijn [Hersenmetastasen](#)) en de preventie en behandeling van misselijkheid en braken door chemo- of radiotherapie vergen een aparte aanpak. Bij een vestibulaire oorzaak is een scopolaminepleister het middel van eerste keuze; deze oorzaak komt echter uiterst zelden voor bij patiënten in de palliatieve fase.

Bij gebrek aan gegevens over het effect van anti-emetica bij misselijkheid en braken bij patiënten met andere ziektes dan kanker wordt in de aanbeveling geen onderscheid gemaakt tussen patiënten met kanker en met andere levensbedreigende aandoeningen.

## Cyclizine

Vastgesteld: 16-06-2014    Regiehouder: IKNL

### Aanbevelingen

Bij gebrek aan onderzoeksgegevens en klinische ervaring wordt geen aanbeveling gedaan over het gebruik van cyclizine bij de behandeling van misselijkheid en braken bij patiënten in de palliatieve fase.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Cyclizine is een antihistaminicum met zwakke anticholinerge en sterk anti-emetogene eigenschappen. Het middel wordt in Engeland veel gebruikt. Het is in Nederland geregistreerd voor reisziekte en voor misselijkheid en braken ten gevolge van diverse oorzaken, waaronder gebruik van opioïden en radiotherapie.

#### Literatuurbespreking

Er is geen literatuur gevonden waarmee uitspraken over het effect van cyclizine op misselijkheid en braken bij patiënten in de palliatieve fase gedaan kunnen worden.

#### Conclusies

Over de effectiviteit van cyclizine bij de behandeling van misselijkheid en braken bij patiënten in de palliatieve fase kan geen uitspraak worden gedaan.

Mening van de werkgroep

#### Overwegingen

Cyclizine wordt in Nederland weinig gebruikt bij patiënten in de palliatieve fase. De leden van de werkgroep hebben geen ervaring met het middel.

## Dexamethason

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat dexamethason monotherapie kan worden ingezet bij de behandeling van misselijkheid en braken in de palliatieve fase als er onvoldoende reactie is op behandeling met metoclopramide, domperidon of haloperidol.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Dexamethason is een corticosteroid. Het middel kent een breed toepassingsgebied vanwege de anti-inflammatoire werking. Het werkingsmechanisme bij misselijkheid en braken is niet bekend.

Het kan oraal, subcutaan of intraveneus worden toegediend. Het middel is geregistreerd voor de symptomatische behandeling van hersenmetastasen en voor de preventie en behandeling van misselijkheid en braken door chemotherapie.

In het onderstaande wordt de rol van dexamethason bij hersenmetastasen en ileus en bij de preventie en behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie buiten beschouwing gelaten.

#### Literatuurbespreking

Bij literatuuronderzoek werd één gerandomiseerde studie gevonden waarbij dexamethason werd vergeleken met placebo, als aanvulling op gebruik van metoclopramide [Bruera 2004]. Bij deze studie werden 51 patiënten met een vergevorderd stadium van kanker geïncludeerd die gedurende 48 uur metoclopramide hadden gebruikt en desondanks persisterende klachten van misselijkheid rapporteerden. Naast 40-60 mg metoclopramide per dag kregen 25 patiënten aanvullend 2dd 10 mg dexamethason per dag, 26 patiënten kregen placebo. Na 8 dagen werd in beide groepen een significante afname van misselijkheid gevonden. Er was geen significant verschil in misselijkheid tussen beide groepen. Geconcludeerd werd dat dexamethason geen toegevoegde waarde heeft bij gebruik van metoclopramide. De onderzoekers gaven in de discussie aan dat de periode van 48 uur behandeling met metoclopramide wellicht te kort was geweest om het effect daarvan te beoordelen en dat de verbetering van de misselijkheid bij de patiënten die placebo gebruikten wellicht nog een laat effect van de behandeling met metoclopramide zou kunnen zijn geweest.

Mystakidou verrichte een gerandomiseerde studie bij 280 patiënten met een vergevorderd stadium van kanker met misselijkheid en braken, die niet reageerden op behandeling met metoclopramide [Mystakidou 1998]. De patiënten werden gerandomiseerd tussen behandeling gedurende 14 dagen met 1) metoclopramide 4dd 10mg + dexamethason 1dd 2 mg (n=40), 2) tropisetron 1dd 5 mg (n=40), 3) metoclopramide 2dd 10 mg + tropisetron 1dd 5 mg (n=40), 4) metoclopramide 2dd 10 mg + tropisetron 1dd 5 mg + dexamethason 1dd 2 mg (n=40), 5) chloorpromazine 2dd 25 mg + dexamethason 1dd 2 mg (n=40), 6) chloorpromazine 2dd 25 mg + tropisetron 1dd 5 mg (n=40), en 7) chloorpromazine 2dd 25 mg + tropisetron 1dd 5 mg + dexamethason 1dd 2 mg (n=40). In een tweede publicatie werden de resultaten van groepen 2, 5, 6 en 7 nader uitgewerkt. De patiënten hielden een dagboek bij, waarin werd geregistreerd hoeveel uren per dag ze last hadden van misselijkheid en hoe vaak ze braakten. In alle groepen die behandeld werden met tropisetron werd het maximale effect op zowel misselijkheid als braken bereikt na 3 dagen behandeling. Volledige controle van misselijkheid na 3 dagen werd gezien bij respectievelijk 10% (metoclopramide + dexamethason), 30% (tropisetron), 35% (metoclopramide + tropisetron), 55% (metoclopramide + tropisetron + dexamethason), 10% (chloorpromazine + dexamethason), 42% (chloorpromazine + tropisetron) en 60% (chloorpromazine + tropisetron + dexamethason). Volledige controle van braken na 3 dagen werd gezien bij resp. 9% (metoclopramide + dexamethason), 42% (tropisetron), 65% (metoclopramide + tropisetron), 75% (metoclopramide + tropisetron + dexamethason), 8% (chloorpromazine + dexamethason), 67% (chloorpromazine + tropisetron) en 77% (chloorpromazine + tropisetron + dexamethason). Vergelijkingen tussen subgroepen suggereren dat toevoeging van dexamethason aan de combinatie van metoclopramide of chloorpromazine en tropisetron leidt tot een iets betere controle van misselijkheid en braken. Er werd niet gecorrigeerd voor multiple testing.

De resultaten van de studie van Mystakidou suggereren dat tropisetron effectief is bij de behandeling van misselijkheid en braken, maar er kunnen vraagtekens gezet worden bij de statistische analyse vanwege het ontbreken van correctie voor het grote aantal vergelijkingen.

Mystakidou verrichte ook een gerandomiseerde studie bij 120 patiënten met een vergevorderd stadium van kanker met misselijkheid en braken, die niet reageerden op behandeling met metoclopramide. Alle patiënten gebruikten opioïden. Ze werden gerandomiseerd tussen metoclopramide 4dd 10 mg + dexamethason 1dd 2 mg (n=40), metoclopramide 2dd 10 mg + tropisetron 1dd 5 mg (n=40) en metoclopramide 2dd 10 mg + dexamethason 1dd 2 mg + tropisetron 1dd 5 mg (n=40). De patiënten hielden een dagboek bij, waarin werd geregistreerd hoeveel uren per dag ze last hadden van misselijkheid en hoe vaak ze braakten. Volledige controle na 14 dagen van misselijkheid werd bereikt bij resp. 18%, 74% en 87% van de patiënten en van braken bij resp. 24%, 84% en 92% van de patiënten. Bijwerkingen (zwakte, duizeligheid en obstipatie) traden op bij 22 patiënten.

In een review werd geen evidentie gevonden voor het effect van dexamethason op misselijkheid en braken bij andere oorzaken dan ileus [Davis 2010]. Het effect van dexamethason monotherapie is niet onderzocht.

In het Cleveland protocol [Gupta 2013] wordt dexamethason alleen aanbevolen bij misselijkheid en braken bij een ileus of bij hersenmetastasen.

## Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat de toevoeging van dexamethason geen effect heeft bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker, die aanhoudend last hebben van misselijkheid ondanks behandeling met metoclopramide gedurende 48 uur.

Bruera 2005

Over de effectiviteit van dexamethason monotherapie bij misselijkheid en braken bij patiënten in de palliatieve fase kan geen uitspraak worden gedaan.

Mening van de werkgroep

## Overwegingen

Het gebruik van dexamethason bij de behandeling van misselijkheid en braken door andere oorzaken dan ileus, hersenmetastasen en chemotherapie wordt niet ondersteund door onderzoek. Desondanks wordt het middel in de dagelijkse praktijk vaak succesvol ingezet bij de bestrijding van misselijkheid en braken als met metoclopramide en/of domperidon onvoldoende effect wordt bereikt. Een bijkomend argument voor het inzetten van dexamethason is dat het vaak ook een gunstig effect heeft op andere, in de palliatieve fase eveneens veel voorkomende klachten, zoals anorexie, vermoeidheid en pijn.

Bijwerkingen door langdurig gebruik van dexamethason zijn bij de betreffende patiëntenpopulatie minder relevant.



## Erythromycine

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Aanbevelingen

Erytromycine wordt niet geadviseerd voor de behandeling van misselijkheid of braken bij patiënten in de palliatieve fase, tenzij er sprake is van een gastroparese bij diabetes mellitus of na vagotomie.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Erytromycine is een motiline agonist en heeft daardoor een prokinetische werking. Het induceert antrale contracties met een versnelling van de maagontlediging [Annesse 1992]. Dit is aangetoond bij gezonde vrijwilligers maar ook bij gastroparese ten gevolge van diabetes mellitus [Tack 1992, Kendall 1997] of na een vagotomie [Kendall 1997].

Erytromycine wordt als prokineticum meestal intraveneus toegediend, kan ook oraal toegediend worden. Bij langer gebruik dan een aantal weken ontstaat door downregulatie van de motilinreceptor tachyphylaxie. De klinische respons daalt na 4 weken gebruik van oraal erytromycine [Richards 1993]. Erytromycine is onderhevig aan interacties met middelen die gemetaboliseerd worden door CYP3A4. Toediening van erytromycine is verder geassocieerd met de ontwikkeling van gecorrigeerde QT-tijd verlenging

#### Literatuurbespreking

Bij het literatuuronderzoek werden 375 publicaties gevonden, waarvan 200 na 1998. Het overgrote deel betreft het gebruik van erytromycine bij patiënten met gastroparese, met name ten gevolge van diabetes mellitus. Bij de studies aangaande gastroparese zijn er geen die specifiek naar maligniteit-geassocieerde gastroparese keken.

Er is één studie bij patiënten met post-operatieve gastroparese [Ramirez 1994]. Verder zijn er 2 retrospectieve case series met vermelding van het gebruik van erytromycine na radiotherapie of beenmergtransplantatie zonder dat het effect gekwantificeerd is [Brand 1998, Eagle 2001]. Er zijn geen studies gevonden in het kader van de behandeling van misselijkheid en/of braken niet gerelateerd aan aangetoonde gastroparese. Hoewel erytromycine een sterker effect op de maagontlediging heeft dan domperidon en metoclopramide, correleert dit niet altijd met symptoomverbetering [Sturm 1999].

Erytromycine is effectief bij diabetische gastroparese en na vagotomie. Indien de misselijkheid of het braken door een van deze twee aandoeningen wordt verklaard, is erytromycine te overwegen. Na ongeveer 4 weken treedt het risico van tachyphylaxie op met dienengevolge mogelijk verminderde effectiviteit.

### Conclusies

Over het effect van erytromycine bij patiënten met misselijkheid en braken in de palliatieve fase kan geen uitspraak worden gedaan.

Mening van de werkgroep

## Gember

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Aanbevelingen

Gember wordt niet geadviseerd bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en/of braken.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Gember (*zingiberis rhizoma*) is een middel dat in de complementaire geneeskunde ingezet wordt om misselijkheid te bestrijden. Er zijn aanwijzingen dat gember effect heeft bij zowel misselijkheid door chemotherapie als bij zwangerschapsmisselijkheid. Het werkingsmechanisme daarvan is niet bekend. Mogelijk werkt het door interactie met 5HT<sub>3</sub>-receptoren door het bestanddeel galanolactone [Lumb 1993].

Gember wordt oraal toegediend. Gember is in Nederland niet als geneesmiddel geregistreerd.

#### Literatuurbespreking

Bij het literatuuronderzoek werd één review [Quimby 2007] gevonden.

Quimby verrichte een review naar het gebruik van gember bij patiënten met kanker. Hij beschrijft de resultaten van een eerdere review over gebruik van gember bij misselijkheid en braken [Ernst 2000] en de resultaten van drie studies over gebruik van gember bij misselijkheid door chemotherapie [Sharma 1997, Sharma 1998, Zick 2009]. Er worden geen uitkomstmaten gegeven. Quimby concludeert dat de gember een vermindering geeft van misselijkheidsklachten bij zowel zwangerschapsmisselijkheid als bij misselijkheid na chemotherapie [Quimby 2007]. Er wordt geen uitspraak gedaan over misselijkheid en/of braken in de palliatieve fase.

#### Conclusies

Over de effectiviteit van gember bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en/of braken kan geen uitspraak worden gedaan.

Mening van de werkgroep

#### Overwegingen

Er zijn geen meldingen van bijwerkingen van gember.

# Haloperidol

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

## Aanbevelingen

Haloperidol wordt geadviseerd bij de behandeling van misselijkheid en braken in de palliatieve fase als alternatief voor metoclopramide of domperidon, vooral als er ook anderszins een indicatie voor is (bijvoorbeeld hallucinaties of (beginnend) delier).

## Literatuurbespreking

### Inleiding

Haloperidol is een butyrofenonderivaat met antipsychotische en geringe sederende werking. Het blokkeert zowel dopaminerge (D2) als alfa1-adrenerge receptoren en vermoedelijk ook de dopaminereceptoren in de chemoreceptor triggerzone. Het heeft een sterke centraal antidopaminerge en een zwakke centraal anticholinerge werking. Haloperidol is in Nederland geregistreerd als medicament bij misselijkheid en braken (uitgezonderd braken bij reisziekte), indien andere middelen falen of gecontra-indiceerd zijn.

In het onderstaande wordt de rol van haloperidol bij de preventie en behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie buiten beschouwing gelaten.

### Literatuurbespreking

Bij het literatuuronderzoek werden vier systematische reviews [Critchley 2001, Davis 2010, Glare 2004, Perkins 2009], één studie en een protocol van de Cleveland Clinic gevonden [Gupta 2013].

Critchley verrichte een systematische review van het anti-emetisch effect van haloperidol, droperidol of butyrofenon bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker [Critchley 2001]. Geëxcludeerd werden patiënten die chemotherapie ondergingen. Critchley vond vier case-studies en twee case reports. Critchley concludeerde dat op basis van deze literatuur geen uitspraak gedaan kan worden over het effect van haloperidol bij misselijkheid en braken bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker [Critchley 2001].

Glare verrichte een systematische review van het effect van anti-emetica bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker [Glare 2004]. Er werden twee systematische reviews, zeven randomised controlled trails en twaalf studies of case-series gevonden. Glare concludeerde dat haloperidol mogelijk effectief is bij de behandeling van misselijkheid bij gevorderde kanker [Glare 2004].

Perkins verrichte een systematische review van het anti-emetisch effect van haloperidol bij palliatieve zorgpatiënten met misselijkheid en braken [Perkins 2009]. Er werden geen randomised controlled trials of andere artikelen gevonden die informatie gaven over de effectiviteit van haloperidol op misselijkheid of braken in de palliatieve fase. Perkins concludeerde dat er geen gerandomiseerde studies zijn die informatie geven over haloperidol als anti-emeticum in de palliatieve fase [Perkins 2009].

Davis verrichte een systematische review van anti-emetica bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker [Davis 2010]. Ook hij vond geen evidentie voor de effectiviteit van haloperidol.

Hardy verrichte een klinische studie waarbij 42 patiënten met kanker werden geïncludeerd, die klachten hadden van misselijkheid of en braken, niet gerelateerd aan chemotherapie [Hardy 2010]. Misselijkheid en of braken werden beide gemeten middels een 0-4-puntsschaal. Patiënten werden behandeld met haloperidol op twee doseringsniveaus: 1) 1dd 1,5 mg p.o. of 1,5 mg s.c./24 uur of 2) 2dd 1,5 mg p.o. of 3 mg/24 uur. Patiënten werden vijf dagen behandeld. Op dag twee waren 33 patiënten evalueerbaar voor respons, op dag vijf 23 patiënten. Respons op dag twee en dag vijf werd gezien bij 61% resp. 74% van alle evalueerbare patiënten. Indien ook de niet-evalueerbare patiënten werden meegenomen, bedroegen de responspercentages resp. 47% en 40%. De onderzoekers concluderen dat haloperidol enige effectiviteit heeft bij de behandeling van misselijkheid en braken.

Gupta schreef "The Cleveland Clinic Protocol" voor de behandeling van patiënten met misselijkheid en braken bij het 'Harry R Horvitz Center for Palliative Medicine' [Gupta 2013]. Gupta concludeert dat op basis van practice based medicine binnen het palliatief expertise centrum van de Cleveland Clinic geadviseerd wordt om haloperidol (2dd 1 mg p.o. of 5 mg/24 uur s.c. of i.v.) als tweede keus na metoclopramide te gebruiken.

## Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat haloperidol een effectief anti-emeticum is bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker.  
Hardy 2010

## Overwegingen

In de dagelijkse praktijk wordt haloperidol vaak en met goed effect ingezet bij de behandeling van misselijkheid en braken.

Haloperidol heeft een smaller werkingsmechanisme dan metoclopramide en domperidon omdat het alleen een dopamine-antagonist is en geen prokineticum. Het is niet rationeel om haloperidol in te zetten bij patiënten die onvoldoende reageren op metoclopramide of domperidon in adequate doseringen.

Haloperidol is inzetbaar om meerdere klachten in de terminale fase tegelijk te ondervangen, zoals verwardheid die frequent voorkomt in de laatste week voor het sterven [Klinkenberg 2004].

## Levomepromazine

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Aanbevelingen

Behandeling met levomepromazine p.o. (eventueel buccaal of s.c.) wordt geadviseerd bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en/of braken die onvoldoende reageren op andere anti-emetica.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Levomepromazine is een fenothiazin derivaat met antidopaminerge, antiserotonerge, anticholinerge en antihistaminische werking [Dietz 2013]. Het kan oraal, subcutaan of intraveneus worden toegediend. Sedatie is de belangrijkste bijwerking. In Nederland is het niet geregistreerd voor de behandeling van misselijkheid en braken.

In het onderstaande wordt de rol van levomepromazine bij preventie en behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie buiten beschouwing gelaten.

#### Literatuurbespreking

Bij het literatuuronderzoek werden twee ongecontroleerde studies [Eisenclas 2005, Kennett 2005] gevonden alsmede twee systematische reviews [Davis 2010, Dietz 2013].

Eisenclas beschreef een prospectieve open-label studie bij 70 patiënten met een vergevorderd stadium van kanker die last hadden van ernstige misselijkheid en/of braken (numeric rating scale (NRS)  $\geq 7$  op een schaal van 0-10). Alle patiënten waren eerder behandeld met andere anti-emetica (vooral metoclopramide, haloperidol en dexamethason). De mediane dosering levomepromazine was 1dd 6,25 mg (range 3-25) als subcutane bolus. Bij 86% van de patiënten nam na 48 uur de NRS voor misselijkheid met  $\geq 6$  punten af; bij 92% van de patiënten die braakten verdween het braken geheel. Bij alle elf patiënten die een maaghevel hadden vanwege braken kon de maaghevel worden verwijderd. De mediane sedatiescore was 2; negen patiënten (13%) hadden een sedatiescore van  $>3$  [Eisenclas 2005].

Kennett verrichte een prospectieve open-label studie bij 65 patiënten (waarvan 53 evalueerbaar na 2 dagen en 34 na 5 dagen) met een vergevorderd stadium van kanker met een score voor misselijkheid of braken van  $\geq 1$  op een schaal van 0-3. 57/65 patiënten waren eerder behandeld met één of meer anti-emetica (met name metoclopramide en cyclizine). De meeste patiënten kregen 1dd 12,5 mg p.o. of 6,25 mg/24 uur als continue subcutane infusie. Na twee en na vijf dagen hadden 26% resp. 35% een complete remissie (volledig verdwijnen van misselijkheid en/of braken) en 36% resp. 23% een partiële remissie (afname van scores van misselijkheid en/of braken) [Kennett 2005].

Beide reviews concludeerden dat, gebaseerd op niet-vergelijkend prospectief onderzoek, levomepromazine beschouwd kan worden als een effectief anti-eticum [Davis 2010, Dietz 2013].

#### Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat levomepromazine een effectief anti-eticum is voor patiënten met een vergevorderd stadium van kanker, die onvoldoende gereageerd hebben op eerdere anti-emetica.

Eisenclas 2005; Kennett 2004

### Overwegingen

Levomepromazine is niet onderzocht bij patiënten met andere ziektes dan kanker. Er is geen reden om te veronderstellen dat het bij andere ziektes minder effectief zal zijn. Bij de patiënt met een andere ziekte dan kanker en therapie-resistente misselijkheid en/of braken kan behandeling met levomepromazine dan ook worden overwogen.

Hoewel een groot deel van de patiënten in de onderzoeken van Eisenchlas [Eisenchlas 2005] en Kennet [Kennet 2005] werd behandeld met subcutaan toegediend levomepromazine, heeft orale toediening de voorkeur. Vanwege mogelijke sufheid als bijwerking wordt geadviseerd de laagst mogelijke effectieve dosering te geven.

Levomepromazine wordt niet vergoed. Echter, gelet op de lage kosten, is dit geen reden om het middel niet voor te schrijven.

## Medicinale cannabis

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Aanbevelingen

Medicinale cannabis wordt niet geadviseerd bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en/of braken.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Medicinale cannabis (dronabinol (THC), cannabidiol (CBD) grijpt aan op cannabinoïde receptoren in het centrale en perifere zenuwstelsel. Het agonistisch effect van cannabinoïde middelen op deze receptoren in het centrale zenuwstelsel werkt inhiberend op neurotransmissie waardoor het centrale mechanisme van misselijkheid geremd wordt.

Medicinale cannabis wordt oraal toegediend (vloeistof; thee) of geïnhaleerd middels verneveling. In Nederland is medicinale cannabis geregistreerd voor de behandeling van misselijkheid en braken. Medicinale cannabisproducten die nu op de Nederlandse markt beschikbaar zijn: Bedrocan, Bedrobinol en Bediol (granulaat).

Er zijn aanwijzingen dat medicinale cannabis een effect heeft op misselijkheid en braken bij chemotherapie [Machado 2008, Tramer 2001]. Dit blijft hier verder buiten beschouwing.

#### Literatuurbespreking

Er is geen literatuur gevonden waarmee uitspraken over de effectiviteit van medicinale cannabis bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en braken gedaan kunnen worden.

#### Conclusies

Over de effectiviteit van medicinale cannabis bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en/of braken kan geen uitspraak worden gedaan.

Mening van de werkgroep

#### Overwegingen

Het gebruik van medicinale cannabis kan gepaard gaan met centrale bijwerkingen, zoals duizeligheid (48%), dysforie/depressie (12%), hallucinaties (6%) en paranoïde wanen (5%) [Tramer 2001].

## Metoclopramide en domperidon

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Aanbevelingen

Metoclopramide wordt geadviseerd als eerste keus anti-emetikum bij de behandeling van misselijkheid en braken bij patiënten in de palliatieve fase, tenzij er sprake is van een ileus (zie richtlijn [Ileus](#)), hersenmetastasen (zie richtlijn [Hersenmetastasen](#)), terminaal nierfalen of misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie. In geval van (een grote kans op) hinderlijke centrale bijwerkingen gaat de voorkeur uit naar domperidon.

### Literatuurbespreking

Metoclopramide bevordert de maagontleding door versterking van de peristaltiek van het proximale deel van het maag-darmkanaal, verhoging van de tonus van de onderste sluitspier van de slokdarm en ontspanning van de pylorus. Het anti-emetische effect is ook het gevolg van antagonisme van D<sub>2</sub>-receptoren in de chemoreceptor triggerzone en in het braakcentrum en van antagonisme van 5-HT<sub>3</sub>-receptoren. Het middel kan oraal (als tablet of drank), rectaal of parenteraal worden toegediend.

Domperidon is een dopamine-antagonist die de peristaltiek van maag en duodenum en de druk van de gastro-oesofageale sfincter doet toenemen en tevens de sfincter van de pylorus relaxeert. Het grijpt ook aan op de dopaminereceptoren in de chemoreceptor triggerzone. In tegenstelling tot metoclopramide passeert het middel de bloed-hersen-barrière nauwelijks, waardoor er geen centrale bijwerkingen (sufheid, acathisie, dystonie) optreden. Het middel kan als tablet, suspensie of zetpil worden toegediend.

Beide middelen zijn geregistreerd voor de behandeling van misselijkheid en braken, ongeacht de oorzaak. In het onderstaande wordt de rol van metoclopramide en domperidon bij de preventie en behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie buiten beschouwing gelaten.

### Literatuurbespreking

Er zijn geen studies gevonden die de effectiviteit van metoclopramide en domperidon vergelijken. Er is één review gevonden waarin de effectiviteit van domperidon bij diverse oorzaken van misselijkheid en/of braken wordt beschreven [Reddymasu 2007]. Hieruit komt naar voren dat domperidon een effectief anti-emetikum is. Het middel is echter niet onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase. Daarbij speelt ook een rol dat domperidon niet officieel geregistreerd is in de Verenigde Staten.

Er zijn vier artikelen gevonden waarin het effect van metoclopramide op misselijkheid en braken is onderzocht bij patiënten in de palliatieve fase [Bruera 1996, Bruera 2000, Ljutic 2002, RoilWilson 2002] alsmede drie reviews [Benze 2012, Davis 2010, Glare 2008] en een protocol van de Cleveland Clinic [Gupta 2013]. Bruera deed in 1996 een retrospectieve studie naar het effect van metoclopramide op misselijkheid en braken bij 100 patiënten met kanker in een vergevorderd stadium, die werden opgenomen op een palliatieve care unit [Bruera 1996]. Allen kregen bij misselijkheid steeds hetzelfde medicamenteuze regime aangeboden; eerst 6dd 10 mg metoclopramide p.o. of s.c.; als dat niet hielp werd 2dd 10 mg dexamethason toegevoegd; stap 3 was continue subcutane infusie van metoclopramide 60-120 mg/24 uur per dag plus dexamethason. Bij persisterende misselijkheid werd overgeschakeld op een ander anti-emetikum. De visueel analoge schaal (VAS)-scores voor misselijkheid waren significant lager dan die van andere symptomen (anorexie, pijn, dyspnoe, onwelbevinden). De conclusie was dat dit regime met metoclopramide effectief is. Bij 25 patiënten werden andere middelen dan metoclopramide ingezet, vooral bij patiënten met darmobstructie (n=17) of vanwege extrapyramidale bijwerkingen (n=3).

In 2000 deed Bruera een dubbelblinde cross-over studie bij 26 patiënten met een kanker-geassocieerd dyspepsiesyndroom [Bruera 2000]. Alle patiënten gebruikten een opioïd. Ze werden behandeld met 2dd 40 mg metoclopramide met vertraagde afgifte of placebo gedurende 4 dagen. Op dag 5 werd de behandelgroep geswitched voor nog eens 4 dagen. Aanpassingen van de dosis en toevoegingen van andere anti-emetica werden geaccepteerd. De VAS-scores voor misselijkheid aan het einde van de behandelingsperiode waren lager bij metoclopramide dan bij placebo (12 vs 17); de VAS-scores voor braken toonden een trend voor een verschil (9 vs 14). Er waren geen verschillen in bijwerkingen.



Wilson beschreef in 2002 in een multicenter studie de effectiviteit van metoclopramide met gecontroleerde afgifte bij patiënten met een kanker-geassocieerd dyspepsiesyndroom [Wilson 2002]. Achttienveertig patiënten met misselijkheid en braken gedurende minstens twee weken ontvingen in een open-label groep 2dd 20-80mg metoclopramide met geregleerde afgifte. Na twee weken behandeling was er sprake van een 40-60% reductie in misselijkheidklachten. Na 4 weken was er 50% reductie in braken.

Ljutic vergeleek bij 10 patiënten met klachten van misselijkheid en braken bij terminaal nierfalen in een dubbel-blinde crossover studie een eenmalige dosis van metoclopramide (10 mg i.v.) met ondansetron (8 mg i.v.) [Ljutic 2002]. Het effect op braken werd gescoord op een schaal van 1-3 door zowel de patiënt als de onderzoeker. Misselijkheid werd gescoord door de patiënten op een schaal van 1-5. Hoge scores wezen op een beter effect. Ondansetron hielp beter dan metoclopramide tegen de misselijkheid (gemiddelde score 4.10 vs 2.10) en braken (gemiddelde score 2.80 vs 1.40).

De reviews stellen dat het bewijs voor effectiviteit van alle onderzochte anti-emetica (inclusief metoclopramide en domperidon) van matige kwaliteit is [Benze 2012, Davis 2010, Glare 2008]. Benze en Davis adviseren metoclopramide als eerstelijnsbehandeling. Glare voert aan dat metoclopramide het voordeel heeft dat het parenteraal toegediend kan worden en dat domperidon geen neurologische bijwerkingen vertoont door het niet passeren van de bloed-hersen-barrière [Glare 2008]. Hij raadt het gebruik van metoclopramide bij een ileus af. In het Cleveland protocol is metoclopramide de behandeling van eerste keuze (behalve bij een ileus of bij hersenmetastasen) [Gupta 2013].

## Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat metoclopramide een effectief anti-emeticum is bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker. Bruera 1996; Bruera 2000; Wilson 2002

Er zijn aanwijzingen dat metoclopramide een minder effectief anti-emeticum is dan ondansetron bij patiënten met terminaal nierfalen. Ljutic 2002

Over de effectiviteit van metoclopramide bij patiënten met andere ziektes dan kanker en terminaal nierfalen kan geen uitspraak worden gedaan. Mening van de werkgroep

Over de effectiviteit van domperidon bij patiënten in de palliatieve fase kan geen uitspraak worden gedaan. Mening van de werkgroep

Over het verschil in effectiviteit tussen metoclopramide en domperidon kan geen uitspraak worden gedaan. Mening van de werkgroep

## Overwegingen

Ondanks het gebrek aan evidentie wordt domperidon in de dagelijkse praktijk regelmatig ingezet voor de behandeling van misselijkheid en braken bij patiënten in de palliatieve fase. (Een grote kans op) bijwerkingen als acathisie en sufheid bij metoclopramide kan er voor zorgen dat de voorkeur uit gaat naar domperidon [Glare 2008, Bruera 1996]. Anderzijds is er bij gebruik van domperidon bij doseringen van meer dan 30 mg/dag een verhoogd risico op acute hartdood als gevolg van een QT-tijd verlenging [Van Roeden 2013]. Het risico hierop is naar alle waarschijnlijkheid minimaal [Otten 2013].

Metoclopramide is ook parenteraal toe te dienen, wat in sommige situaties een voordeel kan zijn. Metoclopramide is niet onderzocht bij patiënten met andere ziektes dan kanker en terminaal nierfalen. Er is echter geen reden om te veronderstellen dat het bij andere ziektes in de palliatieve fase minder effectief zal zijn.

## Olanzapine

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Aanbevelingen

Behandeling met olanzapine p.o. wordt geadviseerd bij patiënten in de palliatieve fase met misselijkheid en/of braken die onvoldoende reageren op andere anti-emetica.

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Olanzapine is een antipsychoticum met antidopaminerge, antiadrenerge, antiserotonerge, anticholinerge en antihistaminische werking. Het wordt oraal toegediend (als tablet, ook orodispergeerbaar) of intramusculair (als prepraat voor vertraagde afgifte). In Nederland is het niet geregistreerd voor de behandeling van misselijkheid en braken.

In het onderstaande wordt de rol van olanzapine bij preventie en behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie of een ileus buiten beschouwing gelaten.

#### Literatuurbespreking

Bij het literatuuronderzoek werden een pilot studie [Passik 2002], twee case series [Jackson 2003, Srivastava 2003] en een systematische review [Davis 2010] gevonden. Passik onderzocht 15 patiënten met een vergevorderd stadium van kanker met misselijkheid (NRS score 4-8 op een schaal van 0-10) en stabiele pijn, behandeld met opioïden [Passik 2002]. Gegevens over eerdere behandeling met anti-emetica werden niet verstrekt. Tijdens het onderzoek gebruikten de patiënten geen andere anti-emetica. Olanzapine werd (na twee dagen behandeling met placebo) toegediend in successievelijke doseringen van 1dd 2,5, 5 en 10 mg p.o., elke dosering gedurende 2 dagen. Op alle doseringsniveaus werd een significante afname van misselijkheid gezien. Er traden geen extrapyramidale bijwerkingen of cognitieve functiestoornissen op.

Jackson beschreef zes patiënten (vier met kanker, één met een CVA en één met dementie) met therapieresistente misselijkheid [Jackson 2003]. Na behandeling met olanzapine 2,5-5 mg p.o. 's avonds trad een sterke verbetering op van de misselijkheidsklachten.

Srivastava beschreef twee patiënten met een vergevorderd stadium van kanker en misselijkheid en braken, resistent tegen andere anti-emetica [Srivastava 2003]. Na behandeling met olanzapine 1dd 5 mg trad een sterke verbetering van de misselijkheid en het braken op. Sedatie was de meest voorkomende bijwerking. De systematische review concludeerde dat olanzapine een effectief anti-emeticum is op basis van prospectief ongecontroleerd onderzoek [Davis 2010].

#### Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat olanzapine een effectief anti-emeticum is voor patiënten met een vergevorderd stadium van kanker, die onvoldoende gereageerd hebben op eerdere anti-emetica.

Jackson 2003; Passik 2002; Srivastava 2003

#### Overwegingen

Olanzapine is slechts bij enkele patiënten met andere ziektes dan kanker onderzocht. Er is geen reden om te veronderstellen dat het bij andere ziektes minder effectief zal zijn. In de (zeldzame) patiënt met een andere ziekte dan kanker en therapieresistente misselijkheid en/of braken kan behandeling met olanzapine dan ook worden overwogen. Vanwege mogelijke sufheid als bijwerking

wordt geadviseerd de laagst mogelijke effectieve dosering te geven. In de praktijk wordt olanzapine minder vaak gebruikt dan levomepromazine.

## Parenterale of rectale toediening van anti-emetica

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Aanbevelingen

#### Uitgangsvraag:

Welke toedieningsvorm van anti-emetica heeft de voorkeur bij de behandeling van patiënten in de palliatieve fase?

#### Aanbeveling:

Er wordt geadviseerd bij het maken van een keuze tussen rectale of parenterale toediening van anti-emetica primair de voorkeur en de situatie van de patiënt leidend te laten zijn, echter binnen de mogelijkheden van de zorgsetting

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

In zijn algemeenheid heeft orale toediening van anti-emetica de voorkeur. Wanneer orale toediening niet mogelijk of gewenst is, kan gekozen worden voor rectale of parenterale toediening

#### Literatuurbespreking

Er is één artikel gevonden waarin een vergelijking wordt gemaakt tussen rectale en intraveneuze toediening van metoclopramide [Hardy 1990]. In dat artikel wordt de farmacokinetiek onderzocht van een dosis van 150 mg metoclopramide, toegediend als zetpil (n=6) of als intraveneuze bolus (opgelost in 10 ml 0,9% NaCl, toegediend in 10 minuten, n=5) bij patiënten die behandeld werden met chemotherapie. Drie patiënten kregen metoclopramide zowel rectaal als i.v. toegediend met een tussentijd van 48 uur. Gedurende 24 uur werden plasmaspiegels gemeten. Beide toedieningsvormen gaven effectieve plasmaspiegels. Bij de drie patiënten die zowel metoclopramide intraveneus als via een zetpil kregen, was de systemische beschikbaarheid van metoclopramide via zetpil volledig

Het artikel doet geen uitspraak over de verschillen in belasting voor de patiënt.

Over de belasting voor de patiënt wordt geen literatuur gevonden.

#### Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat rectale en intraveneuze toediening van metoclopramide vergelijkbare en effectieve plasmaspiegels geven. Hardy 1990

Over verschillen in belasting samenhangend met de toedieningsvorm van anti-emetica kan geen uitspraak worden gedaan. Mening van de werkgroep

### Overwegingen

Of rectale toediening of juist parenterale toediening van anti-emetica de minste belasting vormt, is afhankelijk van de voorkeur en de situatie van de patiënt. Verder is het van de zorgsetting afhankelijk of parenterale toediening mogelijk is. Voor parenterale toediening zijn extra materialen nodig en deskundig personeel. Ook is er een verschil in kosten: parenterale toediening is veel duurder dan rectale toediening

## Serotonine-antagonisten

Vastgesteld: 16-06-2014 Regi houder: IKNL

### Aanbevelingen

Behandeling met serotonine-antagonisten wordt geadviseerd bij patiënten in de palliatieve fase:

- ter preventie of behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie, radiotherapie of postoperatief
- bij misselijkheid en/of braken die onvoldoende reageren op eerdere behandeling met metoclopramide, domperidon, haloperidol, dexamethason en levomepromazine
- als eerste keus bij patiënten met terminaal nierfalen met misselijkheid en braken

### Literatuurbespreking

#### Inleiding

Serotonine(5HT<sub>3</sub>)-antagonisten, zoals ondansetron, granisetron, tropisetron en palonosetron zijn de anti-emetica van keuze bij matig en sterk emetogene chemotherapie, bij misselijkheid en braken na radiotherapie en bij postoperatieve misselijkheid en braken.

Ze worden ook toegepast bij misselijkheid en braken door andere oorzaken dan chemotherapie, radiotherapie of operatie. Voor deze indicatie zijn ze echter niet geregistreerd.

In het onderstaande wordt de rol van serotonine-antagonisten bij preventie en behandeling van misselijkheid en braken ten gevolge van chemotherapie buiten beschouwing gelaten.

#### Literatuurbespreking

Bij het literatuuronderzoek werden een systematische review [Davis 2010], vier gerandomiseerde studies [Hardy 2002, Ljutic 2002, Mystakidou 1997, Mystakidou 1998a, Mystakidou 1998b], twee retrospectieve studies [Currow 1997, Weschules 2006] een case serie [Porcel 1998] en vijf case reports [Buchanan 2007, Cole 1994, Macleod 2000, Pereira 1996, Mercadante 2000] gevonden. Negen studies hadden betrekking op ondansetron [Cole 1994, Currow 1997, Hardy 2002, Ljutic 2002, Macleod 2000, Mercadante 2000, Pereira 1996, Porcel 1998, Weschules 2006], drie op tropisetron [Mystakidou 1997, 1998a, 1998b] en twee op granisetron [Buchanan 2007, Porcel 1998]. De meeste studies werden verricht bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker.

Mystakidou verrichte een gerandomiseerde studie bij 280 patiënten met een vergevorderd stadium van kanker met misselijkheid en braken, die niet reageerden op behandeling met metoclopramide [Mystakidou 1998a]. De patiënten werden gerandomiseerd tussen behandeling gedurende 14 dagen met 1) metoclopramide 4dd 10mg + dexamethason 1dd 2 mg (n=40), 2) tropisetron 1dd 5 mg (n=40), 3) metoclopramide 2dd 10 mg + tropisetron 1dd 5 mg (n=40), 4) metoclopramide 2dd 10 mg + tropisetron 1dd 5 mg + dexamethason 1dd 2 mg (n=40), 5) chloorpromazine 2dd 25 mg + dexamethason 1dd 2 mg (n=40), 6) chloorpromazine 2dd 25 mg + tropisetron 1dd 5 mg (n=40), en 7) chloorpromazine 2dd 25 mg + tropisetron 1dd 5 mg + dexamethason 1dd 2 mg (n=40) [Mystakidou 1998a]. In een tweede publicatie werden de resultaten van groepen 2, 5, 6 en 7 nader uitgewerkt [Mystakidou 1998b]. De patiënten hielden een dagboek bij, waarin werd geregistreerd hoeveel uren per dag ze last hadden van misselijkheid en hoe vaak ze braakten. In alle groepen die behandeld werden met tropisetron werd het maximale effect op zowel misselijkheid als braken bereikt na 3 dagen behandeling. Volledige controle van misselijkheid na 3 dagen werd gezien bij resp. 30% (tropisetron), 35% (metoclopramide + tropisetron), 55% (metoclopramide + tropisetron + dexamethason), 42% (chloorpromazine + tropisetron) en 60% (chloorpromazine + tropisetron + dexamethason). Volledige controle van braken na 3 dagen werd gezien bij resp. 42% (tropisetron), 65% (metoclopramide + tropisetron), 75% (metoclopramide + tropisetron + dexamethason), 67% (chloorpromazine + tropisetron) en 77% (chloorpromazine + tropisetron + dexamethason). Vergelijkingen tussen subgroepen suggereren meerwaarde van tropisetron boven andere middelen; toevoeging van dexamethason aan de combinatie van metoclopramide en tropisetron lijkt geen meerwaarde te hebben. Er werd niet gecorrigeerd voor multiple testing

De resultaten van de studie van Mystakidou suggereren dat tropisetron effectief is bij de behandeling van misselijkheid en braken, maar er kunnen vraagtekens gezet worden bij de statistische analyse vanwege het ontbreken van correctie voor het grote aantal

vergelijkingen. Twee gerandomiseerde studies onderzochten het effect van ondansetron bij opioïd-geïnduceerde misselijkheid en braken bij patiënten met kanker [Hardy 2002, Mystakidou 1997].

Hardy vergeleek in een gerandomiseerde, dubbelblinde setting 1dd 24 mg ondansetron p.o. (n=29) met metoclopramide 3dd 10 mg (n=33) en placebo (n=30) bij patiënten met kanker met misselijkheid en braken ten gevolge van opioïden [Hardy 2002]. De studie werd voortijdig beëindigd in verband met moeizame inclusie van patiënten. Er werden geen significante verschillen gezien tussen de groepen met betrekking tot volledige controle van misselijkheid en braken na 24 uur behandeling. Door de geringe patiëntenaantallen was de power van de studie om een verschil aan te tonen echter beperkt.

Mystakidou verrichte een gerandomiseerde studie bij 120 patiënten met een vergevorderd stadium van kanker met misselijkheid en braken, die niet reageerden op behandeling met metoclopramide [Mystakidou 1997]. Alle patiënten gebruikten opioïden. Ze werden gerandomiseerd tussen metoclopramide 4dd 10 mg + dexamethason 1dd 2 mg (n=40), metoclopramide 2dd 10 mg + tropisetron 1dd 5 mg (n=40) en metoclopramide 2dd 10 mg + dexamethason 1dd 2 mg + tropisetron 1dd 5 mg (n=40). De patiënten hielden een dagboek bij, waarin werd geregistreerd hoeveel uren per dag ze last hadden van misselijkheid en hoe vaak ze braakten. Volledige controle na 14 dagen van misselijkheid werd bereikt bij resp. 18%, 74% en 87% van de patiënten en van braken bij resp. 24%, 84% en 92% van de patiënten. Bijwerkingen (zwakte, duizeligheid en obstipatie) traden op bij 22 patiënten.

Ljutic vergeleek bij 10 patiënten met klachten van misselijkheid en braken bij terminaal nierfalen in een dubbel-blinde crossover studie een eenmalige dosis van metoclopramide (10 mg i.v.) met ondansetron (8 mg i.v.) [Ljutic 2002]. Het effect op braken werd gescoord op een schaal van 1-3 door zowel de patiënt als de onderzoeker. Misselijkheid werd gescoord door de patiënten op een schaal van 1-5. Hoge scores wezen op een beter effect. Ondansetron hielp beter dan metoclopramide tegen de misselijkheid (gemiddelde score 4.10 vs. 2.10) en braken (gemiddelde score 2.80 vs 1.40).

Weschules verrichte een retrospectieve cohortstudie bij patiënten in een thuiszorgprogramma waarbij de resultaten van protocollaire behandeling ('collaborative practice') van pijn, slapeloosheid en misselijkheid en braken retrospectief werden vergeleken met de resultaten van behandeling met nieuwere middelen [Weschules 2006]. Ten aanzien van misselijkheid en braken werd behandeling met perchloorperazine (n=45) vergeleken met behandeling met ondansetron (n=45). Alle patiënten waren in de palliatieve fase; patiënten die behandeld werden met ondansetron hadden vaker kanker dan patiënten die behandeld werden met perchloorperazine (44 vs. 27). Het aantal complete responses (volledig verdwijnen van misselijkheid en braken) na 1-2 weken was hoger in de perchloorperazine-groep (49% vs. 27%).

Currow beschreef in een retrospectieve studie het effect van behandeling met ondansetron in een dosering van 8-24 mg per dag verdeeld over 2-3 doses bij 16 patiënten (zeven met kanker en negen met AIDS), die waren opgenomen in een hospice [Currow 1997]. Alle patiënten waren eerder met andere anti-emetica behandeld. De respons na 48 uur werd beoordeeld op basis van scores voor misselijkheid en braken van de behandelaars. Bij 12/15 patiënten trad verbetering op van misselijkheid en bij 10/14 verbetering van braken.

Porcel beschreef het effect van 3dd 8 mg ondansetron s.c. (n=6) of 1dd 3 mg granisetron s.c. (n=4) bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker met misselijkheid en braken, die onvoldoende hadden gereageerd op behandeling met andere anti-emetica [Porcel 1998]. Bij negen patiënten trad een duidelijke en snelle verbetering van het braken op.

In verschillende case reports werden gunstige effecten beschreven van granisetron s.c. bij twee patiënten met respectievelijk een gemetastaseerd mammacarcinoom en een gemetastaseerd ovariumcarcinoom met therapie-resistente misselijkheid en braken [Buchanan 2007] en van ondansetron bij patiënten met kanker [Cole 1994, Mercadante 2000, Pereira 1996] en bij twee patiënten met multipole sclerose [Macleod 2000].

De systematische review concludeerde dat ondansetron een effectief anti-emetikum is (op basis van cohortstudies, retrospectieve studies, case series of case reports) [Davis 2010]. Over andere serotonine-antagonisten werd geen uitspraak gedaan.

## Conclusies

Er zijn aanwijzingen dat ondansetron, granisetron en tropisetron effectieve anti-emetica zijn bij misselijkheid en braken bij patiënten met een vergevorderd stadium van kanker, AIDS of multipole sclerose, die onvoldoende gereageerd hebben op eerdere

anti-emetica.

Buchanan 2007; Cole 1998; Currow 1997; Macleod 2000; Mystakidou 1998; Mystakidou 1998; Porcel 1998

Over de effectiviteit van serotonine-antagonisten bij misselijkheid en braken ten gevolge van opioïden kan vanwege matige kwaliteit van onderzoek en tegenstrijdige resultaten geen uitspraak worden gedaan.

Hardy 2002; Mystakidou 1997

Er zijn aanwijzingen dat ondansetron effectiever is dan metoclopramide bij misselijkheid en braken bij patiënten met terminaal nierfalen.

Ljusic 2002

## Overwegingen

Gelet op onderzoek en ervaring bij patiënten met misselijkheid en braken door chemotherapie [Bilio 2010] is er geen reden om te veronderstellen dat er verschillen in effectiviteit of bijwerkingen zijn tussen ondansetron, granisetron of tropisetron. Er kan derhalve geen voorkeur voor één van de middelen worden uitgesproken.

De bijwerkingen van serotonine-antagonisten zijn in de besproken studies niet systematisch onderzocht en beschreven. Ervaring bij patiënten die behandeld worden met serotonine-antagonisten met misselijkheid en braken door chemotherapie laat zien dat obstipatie een vaak voorkomend probleem is.

De kosten van orale toediening van serotonine-antagonisten bedragen €10-14 per dag (cf metoclopramide €0.20-0.35 per dag en domperidon €0.30-0.60 per dag).

## Stappenplan

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

### Diagnostiek

1. Anamnese en lichamelijk onderzoek
2. Ter vaststelling van dehydratie en/of kaliumverlies laboratoriumonderzoek: serumureum, serumcreatinine, serumkalium
3. Bij verdenking op specifieke oorzaak: laboratoriumonderzoek (Na, Ca<sup>2+</sup>, glucose), X-BOZ, echo/CT-scan van de buik, dunne darmfoto met gastrografine, gastroscopie, MRI/CT-scan van de hersenen

### Beleid

1. Indien mogelijk: behandeling van de oorzaak:
  - o gerichte antitumortherapie
  - o aanpassen c.q. staken van medicatie
  - o stent of gastrojejunostomie bij obstructie van pylorus of duodenum
  - o behandeling van pijn, obstipatie, hoesten, reflux, ulcus pepticum, gastritis, gastroenteritis, pancreatitis, cholelithiasis, nephrolithiasis of cystitis
  - o behandeling van hypercalciëmie of hyponatriëmie
  - o bij ascites: ontlastende ascitespunctie of evt. diuretica
  - o chirurgie, stent of chemotherapie bij ileus (zie richtlijn [Ileus](#))
  - o radiotherapie of resectie van hersenmetastasen (zie richtlijn [Hersenmetastasen](#))
2. Symptomatische behandeling
  - o niet-medicamenteuze symptomatische behandeling
    - indien noodzakelijk: parenterale toediening van vocht en kalium
    - voedingsadviezen en leefregels
    - bij heftig braken door obstructie van pylorus of duodenum, ileus of gastroparese: tijdelijke of blijvende maaghevel m.b.v. neussonde of PEG-kathete
    - overweeg acupunctuur en/of acupressuur, complementaire zorgvormen en/of psychologische technieken
  - o medicamenteuze symptomatische behandeling:
    - bij gastroparese:
      - metoclopramide 3 dd 10 mg p.o. of supp; bij onvoldoende effect kunnen hogere doseringen (40-100 mg/dag p.o., supp., s.c. of i.v.) worden overwogen, of
      - domperidon 3-4 dd 10-20 mg p.o. of 3-4 dd 60-120 mg supp.
    - bij ileus:
      - somatostatine-analoga: octreotide 3 dd 100-300 microgram s.c. of 300-900 microgram per 24 uur continu s.c. of i.v. (met name bij heftig braken) of (in stabiele fase, bij bewezen werkzaamheid van octreotide) octreotide LAR 30 mg i.m. 1x per 4 weken/lanreotide 30mg i.m. 1x per 2 weken
      - scopolaminebutyl 40-120 mg/24 uur s.c. of i.v.
    - bij radiotherapie of chemotherapie:
      - preventief bij radiotherapie of <24 uur na toediening van matig tot hoog emetogene chemotherapie: ondansetron 2 dd 8 mg p.o. of i.v. of 1 dd 16 mg supp., granisetron 2 dd 1 mg p.o. of tropisetron 1 dd 5 mg p.o. of i.v., palonosetron eenmalig 250 µg i.v., soms in combinatie met dexamethason en aprepitant of fosaprepitant
      - bij vertraagde misselijkheid en/of braken (>24 uur) na toediening van chemotherapie kan gekozen worden voor metoclopramide 3 dd 10 mg p.o. of supp. (bij onvoldoende effect 4 dd 10 mg of 3 dd 20 mg p.o. of supp.), domperidon 3-4 dd 10-20 mg of 60-120 mg supp, of voor een dexamethason afbouwschema
      - bij anticipatoire misselijkheid of braken: 1-2 mg lorazepam p.o., s.l. of i.v., voorafgaande aan chemotherapie
    - bij misselijkheid of braken bij terminaal nierfalen:
      - ondansetron 2 dd 8 mg p.o. of i.v. of 1 dd 16 mg supp



- granisetron 3 mg i.v. of 2 dd 1 mg p.o., of
- tropisetron 1 dd 5 mg p.o. of i.v.
- bij vestibulaire oorzaken:
  - scopolamine TTS 1-2 pleisters à 1,5 mg per 72 uur
- in alle andere gevallen:
  - zie onderstaand stappenplan

### Eerste stap

- metoclopramide 3 dd 10 mg p.o. of ; bij onvoldoende effect kunnen hogere doseringen (40-100 mg/dag p.o., supp, s.c. of i.v.) worden overwogen; of
- domperidon 3-4 dd 10-20 mg p.o. of 3-4 dd 60-120 mg supp.  
Argumenten voor metoclopramide: meer ervaring, onderbouwd door onderzoek bij patiënten in de palliatieve fase.  
Argumenten voor domperidon: vermoedelijk even effectief, maar minder kans op centrale bijwerkingen (extrapyramidale bijwerkingen, acathisie = motorische onrust, dystonie, sufheid)
- Alternatief voor metoclopramide of domperidon is haloperidol 2 dd 1-2 mg p.o./buccaal (druppelvloeistof) of 2 dd 0,5 mg s.c. of i.v. of 1-2 mg/24 uur s.c. of i.v.

### Tweede stap

- dexamethason (monotherapie) 1 dd 4-8 mg p.o., s.c. of i.v.

### Derde stap

- levomepromazine (monotherapie): 1 dd 6,25-12,5 mg p.o. a.n. of 3,12-6,25 mg s.c., (als monotherapie; wordt niet vergoed, maar is goedkoop); kan ook in de wangzak worden toegediend (1 ml = 25 mg toevoegen aan 9 ml kraanwater; dosis 1 ml van deze verdunning = 2,5 mg)  
Alternatieven
- olanzapine (monotherapie) 1-2 dd 5 mg (als monotherapie)
- serotonine(5HT3)-antagonisten: ondansetron 2 dd 8 mg p.o. of 1 dd 16 mg supp., granisetron 2 dd 1 mg p.o. of tropisetron 1 dd 5 mg p.o., in principe in combinatie met dexamethason 1 dd 4-8 mg p.o. Bezwaren: hoge kosten, obstipatie als bijwerking

Indien psychische factoren mede een rol spelen, kunnen alle bovengenoemde middelen gecombineerd worden met oxazepam 3 dd 10 mg p.o. of lorazepam 1-2 mg p.o. of i.v.

## Samenvatting

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

Van de richtlijn bestaat een samenvattingskaartje welke u kunt bekijken en bestellen op de [webshop van PZNL](#).

## Referenties

Vastgesteld: 16-06-2014 Regiehouder: IKNL

Ahles TA (1999)

Ahles TA, Tope DM, Pinkson B et al. Massage therapy for patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *J Pain Symptom Manage.* 1999 Sep;18(3):157-63.

Ang SK (2010)

Ang SK, Shoemaker LK, Davis MP. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Am J Hosp Palliat Care.* 2010 May;27(3):219-25.

Basch E (2011)

Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 1;29(31):4189-98.

Bentley A (2001)

Bentley A, Boyd K. Use of clinical pictures in the management of nausea and vomiting: a prospective audit. *Palliat Med.* 2001 May;15(3):247-53.

Benze G (2012a)

Benze G, Alt-Epping B, Geyer A, Nauck F. Behandlung von Übelkeit und Erbrechen mit Prokinetika und Neuroleptica bei Palliativpatienten. *Schmerz.* 2012 Sep;26(5):500-14.

Benze G (2012b)

Benze G, Geyer A, Alt-Epping B, Nauck F. Treatment of nausea and vomiting with 5HT3 receptor antagonists, steroids, antihistamines, anticholinergics, somatostatin antagonists, benzodiazepines and cannabinoids in palliative care patients : a systematic review. *Schmerz.* 2012 Sep;26(5):481-99

Bilio A (2010)

Bilio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD006272

Brand RE (1998)

Brand RE, DiBaise JK, Quigley EM et al. Gastroparesis as a cause of nausea and vomiting after high-dose chemotherapy and haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet.* 1998 Dec 19-26;352(9145):1985.

Brooksbank MA (2002)

Brooksbank MA, Game PA, Ashby MA. Palliative venting gastrostomy in malignant intestinal obstruction. *Palliat Med.* 2002 Nov;16(6):520-6.

Brown S (1992)

Brown S, North D, Marvel MK et al. Acupressure wrist bands to relieve nausea and vomiting in hospice patients: do they work? *Am J Hosp Palliat Care.* 1992 Jul-Aug;9(4):26-9.

Bruera E (1987)

Bruera E, Catz Z, Hooper R et al. Chronic nausea and anorexia in advanced cancer patients: a possible role for autonomic dysfunction. *J Pain Symptom Manage.* 1987 Winter;2(1):19-21.

Bruera ED (1994)

Bruera ED, MacEachern T, Spachynski KA et al. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. *Cancer.* 1994 Dec 15;74(12):3204-11.

Bruera E (1995)

Bruera E, Fainsinger R, Spachinsky K et al. Clinical efficacy and safety of a novel controlled-release morphine suppository and subcutaneous morphine in cancer pain: a randomized evaluation. *J Clin Oncol.* 1995 Jun;13(6):1520-7.

Bruera E (1996)

Bruera E, Seifert L, Watanabe S et al. Chronic nausea in advanced cancer patients: a retrospective assessment of a metoclopramide-based antiemetic regimen. *J Pain Symptom Manage.* 1996 Mar;11(3):147-53.

Bruera E (2000)

Bruera E, Belzile M, Neumann C et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2000 Jun;19(6):427-35.

Bruera E (2004)

Bruera E, Moyano JR, Sala R et al. Dexamethasone in addition to metoclopramide for chronic nausea in patients with advanced cancer: a randomized controlled trial. *J Pain Symptom Manage.* 2004 Oct;28(4):381-8.

Buchanan D (2007)

Buchanan D, Muirhead K. Intractable nausea and vomiting successfully treated with granisetron 5-hydroxytryptamine type 3 receptor antagonists in palliative medicine. *Palliat Med.* 2007 Dec;21(8):725-6.

Cassileth BR (2004)

Cassileth BR, Vickers AJ. Massage therapy for symptom control: outcome study at a major cancer center. *J Pain Symptom Manage.* 2004 Sep;28(3):244-9.

Critchley P (2001)

Critchley P, Plach N, Grantham M et al. Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2001 Aug;22(2):631-4.

Cole RM (1998)

Cole RM, Robinson F, Harvey L et al. Successful control of intractable nausea and vomiting requiring combined ondansetron and haloperidol in a patient with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1994 Jan;9(1):48-50.

Currow DC (1997)

Currow DC, Coughlan M, Fardell B et al. Use of ondansetron in palliative medicine. *J Pain Symptom Manage.* 1997 May;13(5):302-7.

Davis MP (2010)

Davis MP, Hallerberg G. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *J Pain Symptom Manage.* 2010 Apr;39(4):756-67

Dietz I (2013)

Dietz I, Schmitz A, Lampey I, Schultz C. Evidence for the use of levomepromazine for symptom control in the palliative care setting: a systematic review. *BMC Palliat Care.* 2013 Jan 19;12:2.

Del Piano M (2005)

Del Piano M, Ballarè M, Montino F et al. Endoscopy or surgery for malignant GI outlet obstruction? *Gastrointest Endosc.* 2005 Mar;61(3):421-6.

Dormann A (2004)

Dormann A, Meisner S, Verin N et al. Self-expanding stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness. *Endoscopy.* 2004 Jun;36(6):543-50.

Eagle DA (2001)

Eagle DA, Gian V, Lauwers GY, et al. Gastroparesis following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001 Jul;28(1):59-62..

Eisenchlas JH (2005)

Eisenchlas JH, Garrigue N, Junin M et al. Low-dose levomepromazine in refractory emesis in advanced cancer patients: an open-label study. *Palliat Med.* 2005 Jan;19(1):71-5.

Ezzo JM (2006)

Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD002285.

Ezzone S (1998)

Ezzone S, Baker C, Rosselet R et al. Music as an adjunct to antiemetic therapy. *Oncol Nurs Forum.* 1998 Oct;25(9):1551-6.

Gan TJ (2003)

Gan TJ, Meyer T, Apfel CC et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2003 Jul;97(1):62-71, table of contents.

Gemlo B (1986)

Gemlo B, Rayner AA, Lewis B et al. Home support of patients with end-stage malignant bowel obstruction using hydration and venting gastrostomy. *Am J Surg.* 1986 Jul;152(1):100-4.

Gilligan NP (2005)

Gilligan NP. The palliation of nausea in hospice and palliative care patients with essential oils of *Pimpinella anisum* (aniseed), *Foeniculum vulgare var. dulce* (sweet fennel), *Anthemis nobilis* (Roman chamomile) and *Mentha x piperita* (peppermint). *The International Journal of Aromatherapy* 2005; 15: 163-167.

Glare P (2004)

Glare P, Pereira G, Kristjanson LJ, et al. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2004 Jun;12(6):432-40.

Glare PA (2008)

Glare PA, Dunwoodie D, Clark K, et al. Treatment of nausea and vomiting in terminally ill cancer patient. *Drugs.* 2008;68(18):2575-90.

Glare P (2011)

Glare P, Miller J, Nikola T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Interv Aging.* 2011;6:243-59..

Grealish L (2000)

Grealish L, Lomasney A, Whiteman B. Foot Massage. A nursing intervention to modify the distressing symptoms of pain and nausea in patients hospitalized with cancer. *Cancer Nurs.* 2000 Jun;23(3):237-43.

Grunberg SM (2005)

Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic emetogenicity – an update. *Support Care Cancer.* 2005 Feb;13(2):80-4.

Gupta M (2013)

Gupta M, LeGrand S, Walsh D, Lagman R. Nausea and vomiting in advanced cancer - "The Cleveland clinical protocol". *J Support Oncol.* 2013 Mar;11(1):8-13.

Hardy F (1990)

Hardy F, Warrington PS, MacPherson JS, et al. A pharmacokinetic study of high-dose metoclopramide suppositories. *J Clin Pharm Ther.* 1990 Feb;15(1):21-4.

Hardy JR (2001)

Hardy JR, Rees E, Ling J et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med.* 2001

Jan;15(1):3-8.

Hardy J (2002)

Hardy J, Daly S, McQuade B et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2002 Apr;10(3):231-6.

Hardy JR (2010)

Hardy JR, O'Shea A, White C, Gilshenan K, Welch L, Douglas C. The efficacy of haloperidol in the management of nausea and vomiting in patients with cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2010 Jul;40(1):111-6.

Harris DG (2010)

Harris DG. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Br Med Bull* 2010; 96: 175-85.

Heest van FB (2003)

Heest van FB, Meyboom-de Jong B, Otter R. Consultatieve palliatieve zorg bij misselijkheid en braken in de thuissituatie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2003 Jul 5;147(27):1297-300.

Herstedt J (2008)

Herrstedt J, Roila F. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol*. 2008 May;19 Suppl 2:ii110-2.

Hosono S (2007)

Hosono S, Ohtani H, Arimoto Y et al. Endoscopic stenting versus surgical gastroenterostomy for palliation of malignant gastroduodenal obstruction: a meta-analysis. *J Gastroenterol*. 2007 Apr;42(4):283-90

Ison PJ (1986)

Ison PJ, Peroutka SJ. Neurotransmitter receptor binding studies predict antiemetic efficacy and side effects. *Cancer Treat Rep*. 1986 May;70(5):637-41

Jackson WC (2003)

Jackson WC, Tavernier L. Olanzapine for intractable nausea in palliative care patients. *J Palliat Med*. 2003 Apr;6(2):251-5.

Jeurnink SM (2007)

Jeurnink SM, Steyerberg EW, Eijck van CH et al. Gastrojejunostomie versus endoscopische stentplaatsing als palliatieve behandeling bij een maligne vernauwing van het duodenum: overzicht van voor- en nadelen op basis van een literatuurstudie. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007 Mar 3;151(9):536-42.

Johnsson E (2004)

Johnsson E, Thune A, Liedman B. Palliation of malignant gastroduodenal obstruction with open surgical bypass or endoscopic stenting: clinical outcome and health economic evaluation. *World J Surg*. 2004 Aug;28(8):812-7.

Kendall BJ (1997)

Kendall BJ, Chakravarti A, Kendall E, et al. The effect of intravenous erythromycin on solid meal gastric emptying in patients with chronic symptomatic post-vagotomy-antrectomy gastroparesis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997 Apr;11(2):381-5.

Kennett A (2005)

Kennett A, Hardy J, Shah S et al. An open study of methotrimeprazine in the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2005 Sep;13(9):715-21. Epub 2005 Feb 8.

Khoo D (1994)

Khoo D, Hall E, Motson R, et al. Palliation of malignant intestinal obstruction using octreotide. *Eur J Cancer*. 1994;30A(1):28-30.

Kumar G (2008)

Kumar G, Hayes KA, Clark R. Efficacy of a scheduled IV cocktail of antiemetics for the palliation of nausea and vomiting in a hospice population. *Am J Hosp Palliat Care*. 2008 Jun-Jul;25(3):184-9.

LEVV (2007)

Landelijk Expertisecentrum Verpleging & Verzorging (LEVV). Richtlijn misselijkheid en braken bij patiënten met kanker in de palliatieve fase. Utrecht, 2007. Ook in te zien en te downloaden via [www.pallialine.nl](http://www.pallialine.nl)

Laval G (2006)

Laval G, Arvieux C, Stefani L, et al. Protocol for the treatment of malignant inoperable bowel obstruction: a prospective study of 80 cases at Grenoble University Hospital Center. *J Pain Symptom Manage*. 2006 Jun;31(6):502-12.

Ljutic D (2002)

Ljutic D, Perkovic D, Rumboldt Z et al. Comparison of ondansetron with metoclopramide in the symptomatic relief of uremia-induced nausea and vomiting *Kidney Blood Press Res*. 2002;25(1):61-4.

Luebbert K (2001)

Luebbert K, Dahme B, Hasenbring M. The effectiveness of relaxation training in reducing treatment-related symptoms and improving emotional adjustment in acute non-surgical cancer treatment: a meta-analytical review. *Psychooncology*. 2001 Nov-Dec;10(6):490-502.

Macleod AD (2000)

Macleod AD. Ondansetron in multiple sclerosis. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Nov;20(5):388-91.

Mangili G (2005)

Mangili G, Aletti G, Frigerio L, et al. Palliative care for intestinal obstruction in recurrent ovarian cancer: a multivariate analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2005 Sep-Oct;15(5):830-5.

Mangili G (1996)

Mangili G, Franchi M, Mariani A, et al. Octreotide in the management of bowel obstruction in terminal ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1996 Jun;61(3):345-8.

Massacesi C (2006)

Massacesi C, Galeazzi G. Sustained release octreotide may have a role in the treatment of malignant bowel obstruction. *Palliat Med*. 2006 Oct;20(7):715-6.

Matulonis UA (2005)

Matulonis UA, Seiden MV, Roche M et al. Long-acting octreotide for the treatment and symptomatic relief of bowel obstruction in advanced ovarian cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Dec;30(6):563-9.

McNamara P (2000)

McNamara P. Paracentesis – an effective method of symptom control in the palliative care setting? *Palliat Med*. 2000 Jan;14(1):62-4.

McNicol E (2003)

McNicol E, Horowicz-Mehler N, Fisk RA et al. Management of opioid side effects in cancer-related and chronic noncancer pain: a systematic review. *J Pain*. 2003 Jun;4(5):231-56.

Mehta S (2006)

Mehta S, Hindmarsh A, Cheong E et al. Prospective randomized trial of laparoscopic gastrojejunostomy versus duodenal stenting for malignant gastric outflow obstruction. *Surg Endosc*. 2006 Feb;20(2):239-42

Mercadante S (2007)

Mercadante S, Casuccio A, Mangione S. Medical treatment for inoperable malignant bowel obstruction: a qualitative systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Feb;33(2):217-23.

Mercadante S (2000)

Mercadante S, Ripamonti C, Casuccio A et al. Comparison of octreotide and hyoscine butylbromide in controlling gastrointestinal symptoms due to malignant inoperable bowel obstruction. *Support Care Cancer*. 2000 May;8(3):188-91.

Mittal A (2004)

Mittal A, Windsor J, Woodfield J, et al. Matched study of three methods for palliation of malignant pyloroduodenal obstruction. *Br J Surg*. 2004 Feb;91(2):205-9.

Mystakidou K (1997)

Mystakidou K, Befon S, Trifyllis J et al. Tropisetron versus metoclopramide in the control of emesis in far-advanced cancer. *Oncologist*. 1997;2(5):319-23.

Mystakidou K (1998)

Mystakidou K, Befon S, Lioffi C, et al. Comparison of the efficacy and safety of tropisetron, metoclopramide, and chlorpromazine in the treatment of emesis associated with far advanced cancer. *Cancer*. 1998 Sep 15;83(6):1214-23. (Mystakidou 1998a).

Mystakidou K (1998)

Mystakidou K, Befon S, Lioffi C et al. Comparison of tropisetron and chlorpromazine combinations in the control of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1998 Mar;15(3):176-84. (Mystakidou 1998b).

Mystakidou K (2000)

Mystakidou K, Tsilika E, Kalaidopoulou O et al. Comparison of octreotide administration vs conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Anticancer Res*. 2002 Mar-Apr;22(2B):1187-92.

Porcel JM (1998)

Porcel JM, Salud A, Porta J et al. Antiemetic efficacy of subcutaneous 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage*. 1998 May;15(5):265-6.

Nystrom E (2008)

Nystrom E, Ridderstrom G, Leffler AS. Manual acupuncture as an adjunctive treatment of nausea in patients with cancer in palliative care – a prospective, observational pilot study. *Acupunct Med*. 2008 Mar;26(1):27-32.

Otten MH (2013)

Otten MH. Domperidon. Uit de handel of vrij verkrijbaar? *Ned Tijdschr Geneesk*. 2013;157(45):A6950.

Pan CX (2000)

Pan CX, Morrison RS, Ness J et al. Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life. A systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2000 Nov;20(5):374-87.

Passik SD (2002)

Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzepine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002 Jun;23(6):526-32.

Pereira J (1996)

Pereira J, Bruera E. Successful management of intractable nausea with ondansetron: a case study. *J Palliat Care*. 1996 Summer;12(2):47-50.

Perkins P (2008)

Perkins P, Vowler SL. Does acupressure help reduce nausea and vomiting in palliative care patients? Pilot study. *Palliat Med*. 2008 Mar;22(2):193-4.



Perkins P (2009)

Perkins P, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD006271

Peroutka SJ (1982)

Peroutka SJ, Snyder SH. Antiemetics: neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions. *Lancet.* 1982 Mar 20;1(8273):658-9.

Porreca F (2009)

Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options. *Pain Med.* 2009 May-Jun;10(4):654-62.

Pothuri B (2005)

Pothuri B, Montemarano M, Gerardi M, et al. Percutaneous endoscopic gastrostomy tube placement in patients with malignant bowel obstruction due to ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2005 Feb;96(2):330-4.

Quigley EM (2001)

Quigley EM, Hasler WL, Parkman HP. AGA technical review on nausea and vomiting. *Gastroenterology.* 2001 Jan;120(1):263-86.

Ramirez B (1994)

Ramirez B, Eaker EY, Drane WE, et al. Erythromycin enhances gastric emptying in patients with gastroparesis after vagotomy and antrectomy. *Dig Dis Sci.* 1994 Nov;39(11):2295-300.

Reddymasu SC (2007)

Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol.* 2007 Sep;102(9):2036-45.

Rhodes VA (2001)

Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting and retching complex problems in palliative care. *CA Cancer J Clin.* 2001 Jul-Aug;51(4):232-48; quiz 249-52.

Richards RD (1993)

Richards RD, Davenport K, McCallum RW. The treatment of idiopathic and diabetic gastroparesis with acute intravenous and chronic oral erythromycin. *Am J Gastroenterol.* 1993 Feb;88(2):203-7.

Ripamonti C (2000)

Ripamonti C, Mercadante S, Groff L, et al. Role of octreotide, scopolamine butylbromide, and hydration in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction and nasogastric tubes: a prospective randomized trial. *J Pain Symptom Manage.* 2000 Jan;19(1):23-34.

Ripamonti CI (2008)

Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Eur J Cancer.* 2008 May;44(8):1105-15.

Roila F (2004)

Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2006 Jan;17(1):20-8.

Saxby C (2007)

Saxby C, Ackroyd R, Callin S et al. How should we measure emesis in palliative care? *Palliat Med.* 2007 Jul;21(5):369-83.

Shima Y (2008)

Shima Y, Ohtsu A, Shirao K, et al. Clinical efficacy and safety of octreotide (SMS201-995) in terminally ill Japanese cancer

patients with malignant bowel obstruction. *Jpn J Clin Oncol.* 2008 May;38(5):354-9.

Siddiqui A (2007)

Siddiqui A, Spechler SJ, Huerta S. Surgical bypass versus endoscopic stenting for malignant gastroduodenal obstruction: a decision analysis. *Dig Dis Sci.* 2007 Jan;52(1):276-81.

Srivastava M (2003)

Srivastava M, Brito-Dellan N, Davis MP, et al. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2003 Jun;25(6):578-82.

Standley JM (1992)

Standley JM. Clinical applications of music and chemotherapy: the effects on nausea and emesis. *Music Therapy Perspectives* 1992; 10: 27-35.

Stephenson J (2006)

Stephenson J, Davies A. An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer.* 2006 Apr;14(4):348-53.

Sturm A (1999)

Sturm A, Holtman G, Goebell H, Gerken G. Prokinetics in patients with gastroparesis: a systemic analysis. *Digestion.* 1999 Sep-Oct;60(5):422-7.

Tack J (1992)

Tack J, Janssens J, Vantrappen G, et al. Effect of erythromycin on gastric motility in controls and in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology* 1992;103:72-9.

Van Roeden SE (2013)

Van Roeden SE, Belle-van Meerkerk G, van Tuyl SAC, et al. Domperidon en het risico op acute hartdood. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2013;157(45):A6770.

Vickers AJ (2001)

Vickers AJ, Cassileth BR. Unconventional therapies for cancer and cancer-related symptoms. *Lancet Oncol.* 2001 Apr;2(4):226-32.

Weschules DJ (2006)

Weschules DJ, Maxwell T, Reifsnnyder J, Knowlton CH. Are newer, more expensive pharmacotherapy options associated with superior symptom control compared to less costly agents used in a collaborative practice setting? *Am J Hosp Palliat Care.* 2006 Mar-Apr;23(2):135-49.

RoilWilson J (2002)

RoilWilson J, Plourde JY, Marshall D et al. Long-term safety and clinical effectiveness of controlled-release metoclopramide in cancer-associated dyspepsia syndrome: a multicentre evaluation. *J Palliat Care.* 2002 Summer;18(2):84-91.

Wood GJ (2007)

Wood GJ, Shega JW, Lynch B, et al. Management of intractable nausea and vomiting in patients at the end of life: "I was feeling nauseous all of the time...nothing was working". *JAMA* 2007; 298: 1196-1207.

Wright LD (2005)

Wright LD. The use of motion sickness bands to control nausea and vomiting in a group of hospice patients. *Am J Hosp Palliat Care.* 2005 Jan-Feb;22(1):49-53.

Klinkenberg M (2004)

Klinkenberg M, Willems DL, van der Wal G, Deeg DJ. Symptom burden in the last week of life. *J Pain Symptom Manage.* 2004 Jan;27(1):5-13.

Licup N 2010 (2010)

Licup N. Olanzapine for nausea and vomiting. *Am J Hosp Palliat Care*. 2010 Sep;27(6):432-4.

Machado Rocha FC (2008)

Machado Rocha FC, Stéfano SC, De Cássia Haiek R, et al. Therapeutic use of *Cannabis sativa* on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2008 Sep;17(5):431-43. doi: 10.1111/j.1365-2354.2008.00917.x. Epub 2008 Jul 9. Review. PubMed PMID: 18625004.

Tramer MR (2001)

Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ*. 2001 Jul 7;323(7303):16-21.

Ernst E (2000)

Ernst E, Pittler MH. Efficacy of ginger for nausea and vomiting: A systematic review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2000 Mar;84(3):367-71.

Lumb (1993)

Lumb AB. Mechanism of antiemetic effect of ginger. *Anaesthesia*. 1993 Dec;48(12):1118.

Quimby EL (2007)

Quimby EL. The use of herbal therapies in pediatric oncology patients: Treating symptoms of cancer and side effects of standard therapies. *J Pediatr Oncol Nurs*. 2007 Jan-Feb;24(1):35-40.

Sharma SS (1997)

Sharma SS, Kochupillai V, Gupta SK, et al. Reversal of cisplatin-induced delay in gastric emptying in dogs by ginger (*Zingiber officinale*). *J Ethnopharmacol*. 1997 Jul;57(2):93-6.

Sharma SS (1998)

Sharma SS, Kochupillai V, Gupta SK, et al. Reversal of cisplatin-induced delay in gastric emptying in rats by ginger (*Zingiber officinale*). *J Ethnopharmacol*. 1998 Aug;62(1):49-55.

Zick SM (2009)

Zick SM, Ruffin MT, Lee J, et al. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2009 May;17(5):563-72.