

# Hik

**Vastgesteld op:** 15-02-2022

**Methode:** evidence based

**Regi houder:** NIV

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

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

# Inhoudsopgave

HIK	6
Diagnostiek	6
Anamnese en lichamelijk onderzoek	6
Aanvullend onderzoek	6
Integrale zorg	7
Voorlichting	7
Ondersteunende zorg	7
Beleid	7
Behandeling van de oorzaak	7
Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling	7
Medicamenteuze symptomatische behandeling	7
Blokade nervus phrenicus	8
Links voor meer informatie	8
INLEIDING	9
Aanleiding	9
Doel	9
Doelpopulatie	9
Doelgroep	9
Werkwijze	9
Drie richtlijntrajecten parallel laten verlopen	10
Leeswijzer	10
BEGRIPSBEPALING	12
ONTSTAANSWIJZEN EN OORZAKEN	13
Ontstaanswijze	13
Oorzaken	13
Organische hik	13
Oorzaken gelegen in het maagdarmkanaal	13
Oorzaken gelegen in de thorax	14
Oorzaken gelegen in het hoofdhalsgebied	14
Oorzaken gelegen in het centraal zenuwstelsel	14
Toxisch/metabole oorzaken	14
Psychogene hik	14
Idiopathische hik	14
DIAGNOSTIEK	15
ANAMNESE EN LICHAAMELIJK ONDERZOEK	16
Aanbevelingen	16
Uitgangsvragen	16
Aanbevelingen	16
Literatuurbespreking	16
Overwegingen	17
AANVULLEND ONDERZOEK	18
Aanbevelingen	18
Uitgangsvraag	18
Aanbeveling	18
Literatuurbespreking	18

Overwegingen	18
INTEGRALE ZORG	19
VOORLICHTING	20
Aanbevelingen	20
Uitgangsvraag	20
Aanbevelingen	20
Literatuurbespreking	20
Overwegingen	20
ONDERSTEUNENDE ZORG	21
Aanbevelingen	21
Uitgangsvraag	21
Aanbevelingen	21
Literatuurbespreking	21
Overwegingen	21
BELEID	22
BEHANDELING OORZAAK	23
Aanbevelingen	23
Uitgangsvraag	23
Aanbevelingen	23
Literatuurbespreking	23
Overwegingen	23
NIET-MEDICAMENTEUS	25
Aanbevelingen	25
Uitgangsvraag	25
Aanbevelingen	25
Literatuurbespreking	25
Onderzoeksvraag	25
Literatuurbespreking	25
Kwaliteit van het bewijs	27
Effect op hik	27
Patiënten met kanker	27
Patiënten met CVA	27
Patiënten met andere aandoeningen	27
Effect op andere uitkomsten	28
Conclusies	28
Overwegingen	28
Acute of persisterende hik	28
Prikkeling van de uvula/nasofarynx/neus door:	29
Beïnvloeding van de ademhaling door:	29
Afremsen van het diafragma door:	29
Stimulatie van de nervus vagus door:	29
Ejaculatie	29
Chronische hik	29
Acupunctuur:	29
Blokades/elektrostimulatie van zenuwen:	29
Conclusie	31
MEDICAMENTEUS	32
Aanbevelingen	32

Uitgangsvraag	32
Aanbevelingen	32
Literatuurbespreking	32
Onderzoeksvraag	32
Literatuurbespreking	33
Kwaliteit van het bewijs	33
Effect op hik	33
Effect op andere uitkomsten	33
Conclusies	34
Overwegingen	34
Amantadine	34
Baclofen	34
Carbamazepine	35
Chloorpromazine	35
Gabapentine	35
Haloperidol	35
Methylfenidaat	35
Metoclopramide	35
Midazolam	36
Nimodipine en nifedipine	36
Valproïnezuur	36
Conclusie	36
<b>STAPPENPLAN</b>	<b>38</b>
Uitgangsvraag	38
Inleiding	38
Aanbevelingen	38
Stap 1: anamnese en lichamelijk onderzoek	38
Stap 2: aanvullend onderzoek	38
Stap 3: integrale zorg	38
Stap 4: behandeling van de oorzaak	38
Stap 5: niet-medicamenteuze interventies	38
Stap 6: medicamenteuze behandeling	38
Stap 7: niet-medicamenteuze interventies	39
<b>REFERENTIES</b>	<b>40</b>
<b>BIJLAGEN</b>	<b>48</b>
Geldigheid	48
Juridische betekenis van richtlijnen/richtlijnmodules	48
Algemene gegevens	48
Initiatief	48
Regiehoudende vereniging	48
Autoriserende/instemmende en/of bij de richtlijnwerkgroep betrokken verenigingen	48
Financiering	48
Procesbegeleiding en verantwoording	49
Samenstelling werkgroep	49
Wergroepleden	49
Klankbordleden	49
Ondersteuning	49
Belangenverklaringen	50
Methode	50
Zoekverantwoording	50
Evidence tabellen en GRADE profielen	50
Kennislacunes	50
Kennislacunes in de richtlijn 'Hik in de palliatieve fase'	51
Referentie	51
Communicatie- en implementatieplan	51



## Hik

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

samenvatting

## Diagnostiek

### Anamnese en lichamelijk onderzoek

- Vraag bij langdurige/hinderlijke hik naar:
  - ernst en duur van de hik;
  - aanhouden in de slaap (wijst op organische oorzaak);
  - invloed op het lichamelijk en psychisch welbevinden en op de nachtrust;
  - factoren die invloed hebben op de hik, bijv.:
    - (overmatig) eten;
    - koolzuurhoudende dranken;
    - plotselinge temperatuurveranderingen;
    - opwinding;
    - emotionele stress.
  - effect van eerdere behandelingen;
  - slikklachten;
  - verandering van de stem;
  - pijnklachten achter het borstbeen, passagestoornissen, zuurbranden;
  - klachten wijzend op maagdilata tie:
    - vol gevoel of pijn in bovenbuik;
    - snelle verzadiging;
    - misselijkheid en braken.
  - andere buikklachten;
  - koorts;
  - recente chirurgie of ander(e) trauma(ta);
  - neurologische symptomen;
  - huidige en eerdere medicatie;
  - alcoholgebruik;
  - (co-)morbiditeit.
- Let bij het lichamelijk onderzoek op:
  - tekenen van infectie (o.a. koorts);
  - keel-neus-oor-gebied (infecties, corpus alienum);
  - hals (zwellingen);
  - thorax (trauma, pericarditis, pneumonie);
  - buik (opgezette buik, hypertympanie, drukpijn, weerstanden, grote lever, galblaas);
  - verricht bij neurologische klachten neurologisch onderzoek.

### Aanvullend onderzoek

- Verricht aanvullende diagnostiek naar oorzaken indien de hik chronisch is, behandeling ervan door de patiënt gewenst is, de hik niet reageert op symptomatische behandeling en er op grond van voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek aanwijzingen zijn voor een behandelbare oorzaak. Haalbaarheid en wenselijkheid zijn hierbij van groot belang. Zet op indicatie en in overleg met de patiënt het volgende onderzoek in:
  - laboratoriumonderzoek: natrium, (geïoniseerd) calcium, magnesium, bilirubine, gamma-GT, AF, ALAT, ASAT, amylase, lipase, glucose, creatinine, CRP, leukocyten met differentiatie, arteriële bloedgassen;
  - ECG (bij verdenking op cardiale oorzaak);
  - otoscopie/faryngoscopie (bij verdenking op focus binnen het keel-neus-oor-gebied);
  - gastroscopie (bij verdenking op maagdilata tie, tumoren van oesofagus of maag, gastritis, oesofagitis, ulceraties, dislocatie van stent);

- röntgenonderzoek: X-thorax, CT-scan van abdomen en/of thorax, CT-scan/MRI van hoofd-halsgebied of hersenen.

## Integrale zorg

### Voorlichting

- Geef voorlichting over:
  - wat de hik is;
  - mogelijke gevolgen en complicaties;
  - mogelijke oorzaken en beïnvloedende factoren;
  - wat de patiënt zelf kan doen;
  - informatie van Overpalliatievezorg.nl en Thuisarts.nl.De centrale zorgverlener en de regiebehandelaar zijn ervoor verantwoordelijk dat voorlichting wordt gegeven.

### Ondersteunende zorg

Overweeg in overleg met de patiënt het inzetten van een:

- fysiotherapeut: voor ademhalings- en ontspanningsoefeningen;
- logopedist: bij problemen met slikken en spreken;
- diëtist: bij problemen met slikken en voeding;
- psycholoog: bij slaapproblemen, spanning angst en/of depressie.

## Beleid

### Behandeling van de oorzaak

Voor de behandeling van de onderliggende oorza(a)k(en) van persistente of chronische hik bij patiënten in de palliatieve fase:

- Beoordeel de behandeling in het perspectief van ernst, duur en belasting van de hik, belasting van diagnostiek en behandeling van de oorzaak en wens, conditie en levensverwachting van de patiënt.
- Overweeg, afhankelijk van de oorzaak, de volgende behandelingen:
  - behandeling van refluxoesofagitis of gastritis;
  - prokinetica (metoclopramide of domperidon) bij gastroparese;
  - maaghevel bij maagdilatactie;
  - behandeling van infecties;
  - behandeling van onderliggende maligniteit;
  - verwijderen corpus alienum in keel-neus-oorgebied;
  - dexamethason bij hersentumoren of hersenmetastasen;
  - wijzigen/staken van medicatie, chemotherapie, alcohol of nicotine;
  - correctie van elektrolytstoornissen, met name hyponatriëmie;
  - uitleg en ademhalingsinstructie bij hyperventilatie;
  - stent/nefrostomiekatheter bij postrenale nierinsufficiëntie.

### Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling

- Pas bij acute hik, die niet snel spontaan overgaat, een nietmedicamenteuze interventie toe zoals achtereenvolgens de Valsalva manoeuvre, drinken aan de verkeerde kant van een glas, prikkeling van de farynx met een wattenstaafje, of slikken van suikerkorrels, ijssnippers of droog brood.
- Overweeg bij persistente hik digitale rectale massage.

### Medicamenteuze symptomatische behandeling

- Wacht bij acute hik eerst het natuurlijke beloop en het effect van niet-invasieve niet-medicamenteuze interventies af.
- Overweeg als de hik ondanks niet-medicamenteuze interventies uren tot dagen aanhoudt (afhankelijk van de hinder die de

patiënt ondervindt) en behandeling van de oorzaak niet mogelijk of niet effectief is, symptomatische medicamenteuze behandeling met:

- o baclofen: start met 3dd 5 mg p.o. en hoog bij onvoldoende effect na enkele dagen op met stappen van 5 mg per gift tot max. 3dd 20 mg
- o gabapentine: start met 3dd 100 mg p.o. en hoog bij onvoldoende effect na enkele dagen op tot max. 3dd 400 mg
- o metoclopramide: start met 3dd 10 mg p.o. (evt. rectaal, indien nog verkrijgbaar) of 3dd 5 mg s.c. of i.v. en hoog bij onvoldoende effect na enkele dagen op naar 3dd 20 mg p.o. of 3dd 10mg s.c./i.v..

Er kan geen duidelijke voorkeur worden uitgesproken. Maak de keuze op basis van voorkeur van patiënt en/of arts, specifieke patiëntkenmerken en/of toedieningsweg. Beoordeel het effect binnen enkele dagen. Kies bij onvoldoende effect of hinderlijke bijwerkingen van een middel voor een van de andere middelen.

- Overleg met een apotheker over chloorpromazine rectaal bij aanhoudende hik, niet reagerend op bovengenoemde middelen.
- Wees terughoudend met andere middelen, waarvan effect alleen als casuïstiek is beschreven (amantadine, carbamazepine, pregabaline, haloperidol, methylfenidaat, midazolam, nifedipine, nimodipine en valproïnezuur).

### **Blokkade nervus phrenicus**

- Overweeg bij chronische hik, niet reagerend op medicamenteuze behandeling overleg met een anesthesioloog over eenzijdige blokkade of elektrostimulatie van de nervus phrenicus.

### **Links voor meer informatie**

- [Themapagina op Palliaweb](#)
- [Patiënteninformatie op Overpalliatievezorg](#)



## Inleiding

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

## Aanleiding

De KNMG en IKNL werken nauw samen om het Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland [IKNL/Palliactief 2017] te implementeren. Het meerjarenplan richtlijnen is hier onderdeel van. In het kader van dit meerjarenplan is de agendacommissie aangesteld voor het prioriteren van richtlijnen voor revisie. De richtlijn Hik is in 2020 aangemerkt om te herzien.

## Doel

Deze richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en consensus. De richtlijn 'Hik in de palliatieve fase' geeft aanbevelingen over begeleiding en behandeling van hik bij mensen in de palliatieve fase en beoogt hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren.

## Doelpopulatie

Deze richtlijn is gericht op volwassenen (18 jaar en ouder) in de palliatieve fase met hik. Wanneer de palliatieve fase start, is afhankelijk van de onderliggende ziekte. Bij patiënten met kanker start de palliatieve fase als de kanker ongeneeslijk is (geworden). Bij ongeneeslijke ziektes die altijd leiden tot de dood (zoals ALS) start de palliatieve fase bij de diagnose. Bij kwetsbaarheid en bij chronische ziektes zoals COPD en hartfalen is de afloop onzekerder. Daarbij is de 'surprise question' als markering behulpzaam: 'zou u verbaasd zijn als uw patiënt binnen een jaar is overleden?' Bij een antwoord 'nee' wordt de palliatieve fase gemarkeerd.

De palliatieve fase kan qua duur variëren van dagen tot jaren, mede afhankelijk van de onderliggende aandoening. De geschatte levensverwachting bepaalt in hoge mate de keuzes bij diagnostiek en behandeling. Het is aan de behandelend arts in samenspraak met de patiënt om deze keuzes te maken.

Bij de toepassing van deze richtlijn dient rekening gehouden te worden met de gezondheidsvaardigheden van de patiënt (onder andere het gemak waarmee geschreven tekst begrepen wordt). Wanneer een niet-westerse religieuze/culturele achtergrond van de patiënt invloed heeft op de beleving en keuzes in de zorg rondom het levenseinde, raadpleeg dan, naast deze richtlijn, de handreiking '[Palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond](#)' [IKNL 2011]. Tevens is er van Pharos de folder '[Lessen uit gesprekken over leven en dood](#)' met algemene voorlichting over palliatieve zorg aan mensen met een migratieachtergrond [Pharos 2017].

## Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor mensen in de palliatieve fase met hik, waaronder huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, medisch specialisten, apothekers, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten en physician assistants. Daar waar diagnostiek of zorg is beschreven die in de eerste lijn niet toepasbaar is, wordt deze vanzelfsprekend niet verricht. De patiënt kan in dit geval doorverwezen worden naar de tweede lijn.

## Werkwijze

De richtlijnwerkgroep is op 2 september 2020 voor de eerste maal bijeengekomen. Op basis van een door de werkgroepleden opgestelde enquête heeft een knelpuntenanalyse plaatsgevonden onder zorgverleners. Na het versturen van de enquête hebben 160 zorgverleners gereageerd en knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht (zie bijlage 'Methode'). Op basis hiervan is door de werkgroep een keuze gemaakt voor de volgende onderwerpen:

- diagnostiek:
  - anamnese
  - lichamelijk onderzoek
  - aanvullend onderzoek
- integrale zorg:
  - voorlichting
  - ondersteunende zorg
- beleid:

- behandeling van de oorzaak
- niet-medicamenteuze symptomatische behandeling
- medicamenteuze symptomatische behandeling

Voor iedere module werd uit de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. De modules over acupunctuur (onderdeel van niet-medicamenteuze behandeling) en medicamenteuze behandeling zijn uitgewerkt volgens de evidence-based methodiek GRADE. De consensus-based modules over diagnostiek, integrale zorg, behandeling van de oorzaak en andere niet-medicamenteuze behandelingen werden ook onderbouwd met evidence. Deze is echter niet systematisch gezocht en/of beoordeeld, maar gebaseerd op literatuuronderzoek door de werkgroep. Een uitgebreide beschrijving van de methode waarmee deze richtlijn is ontwikkeld, vindt u in bijlage 'Methode'.

De werkgroep heeft gedurende circa 9 maanden gewerkt aan de tekst van de conceptrichtlijn. Alle teksten zijn schriftelijk of tijdens plenaire bijeenkomsten besproken en na verwerking van de commentaren door de werkgroep geaccordeerd.

De conceptrichtlijn is op 6 juli 2021 ter becommentariëring aangeboden aan alle voor de knelpuntenanalyse benaderde wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen, landelijke en regionale werkgroepen en koepelorganisaties. Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de richtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Aan de commentatoren is voorafgaand aan de autorisatie teruggekoppeld wat met de reacties is gedaan. De richtlijn is inhoudelijk vastgesteld op 9 november 2021. Tenslotte is de richtlijn ter autorisatie/accordering gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties (zie bijlage 'Algemene gegevens'). De richtlijn is geaccordeerd op 15 februari 2022.

### Drie richtlijntrajecten parallel laten verlopen

De herzieningen van de richtlijnen Hik in de palliatieve fase, Jeuk in de palliatieve fase en Overmatig zweten in de palliatieve fase zijn parallel aan elkaar verlopen. Voor de herziening van elk van de drie richtlijnen is een richtlijnwerkgroep aangesteld. Sommige werkgroepleden met algemene expertise waren betrokken bij twee of drie van de richtlijnen, terwijl andere werkgroepleden met specifieke expertise betrokken waren bij één van de richtlijnen. Elke richtlijnwerkgroep had een kartrekker. Daarnaast is een voorzitter aangesteld voor de drie richtlijnen samen om de gezamenlijke onderdelen af te stemmen met de kartrekkers van de drie afzonderlijke richtlijnen.

Het uitzetten van de knelpuntenenquête, het aanbieden van de richtlijnen voor commentaar en het aanbieden van de richtlijnen voor autorisatie werden gezamenlijk uitgevoerd.

### Leeswijzer

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

Tabel 1. Formulering van aanbevelingen

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

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

Voor de evidence-based modules volgt vervolgens de literatuurbespreking. Hierin worden de methode van het literatuuronderzoek, de resultaten, de kwaliteit van het bewijs en de conclusies weergegeven.

Elke module eindigt met de overwegingen.

## Begripsbepaling

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

**Hik (singultus)** is het gevolg van het herhaald, onwillekeurig en onregelmatig samentrekken van het middenrif en van de intercostaalspieren [Calsina-Berna 2012, Chang 2012, Jeon 2018, Rouse 2018, Steger 2015]. Dit leidt tot een plotselinge inspiratie en wordt direct gevolgd door sluiting van de stembanden, wat het typische hikgeluid veroorzaakt. De hik komt meestal voor in een frequentie van vier tot zestig keer per minuut. De frequentie blijft relatief constant binnen een persoon. De samentrekkingen van het middenrif zijn vaak eenzijdig, meestal linkszijdig (80%). Tijdens de hik treedt relaxatie op van de onderste sfincter van de slokdarm, wat kan leiden tot reflux van maaginhoud. Aangezien de hik vrijwel nooit een functie heeft, wordt de hikreflex als een abnormale reflex beschouwd.

Hik komt veel vaker voor bij mannen (82-91%) dan bij vrouwen en vooral op oudere leeftijd (>50 jaar) [Cymet 2002, Lee 2016]. Alleen bij hik als gevolg van reflux en hik als gevolg van aandoeningen van het centraal zenuwstelsel is er geen duidelijk verschil in prevalentie tussen mannen en vrouwen.

De prevalentie van hik bij patiënten met gevorderde stadia van kanker varieert van 1-9% [Calsina-Berna 2012]. Negen procent van de patiënten met reflux ervaart de hik [Rey 2006].

Hik is meestal **kortdurend** (<48 uur), maar kan dagen tot een maand (**persisterende hik**) of maanden tot jaren (**chronische** ('intractable') **hik**) aanhouden [Calsina-Berna 2012, Jeon 2018, Rouse 2018, Steger 2015]. Bij terugkerende hiepisodes die langer dan 24 uur aanhouden, bestaat er meestal een onderliggende oorzaak.

Kortdurende hik gaat vaak spontaan over, zonder dat een behandeling nodig is. Chronische, therapieresistente hik heeft een negatieve impact op de kwaliteit van leven. Hik kan leiden tot eet- en spraakproblemen, gewichtsverlies, dehydratie, aspiratiepneumonie, refluxoesofagitis, toename van pre-existente pijn, hartritmestoornissen, wonddehiscentie, slaapproblemen, uitputting, angst, depressie of zelfs suicidaliteit [Calsina-Berna 2012, Hendrix 2019, Jeon 2018].

## Ontstaanswijzen en oorzaken

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

### Ontstaanswijze

Hoe hik ontstaat is niet volledig opgehelderd. Hik wordt gezien als een reflex die loopt via een reflexboog die afferent (sensibel) verloopt via de nervus vagus, nervus phrenicus en sympathische zenuwbanen op niveaus T6-T12 naar hikcentra op diverse plaatsen in het centrale zenuwstelsel (cervicale ruggenmerg, hersenstam, formatio reticularis en hypothalamus [Nausheen 2016]). Het efferente (motorische) deel van de reflex verloopt vooral via de nervus phrenicus naar het diafragma, via takjes van de nervus vagus naar de glottis en stembanden en via intercostale zenuwen naar de intercostaalspieren. Meerdere neurotransmitters spelen een rol bij de hik, waaronder GABA, dopamine en serotonine (centraal), en acetylcholine, noradrenaline, adrenaline en histamine (perifeer).

### Oorzaken

Kortdurende hik heeft in de meeste gevallen geen duidelijke onderliggende oorzaak. Mogelijke uitlokkende factoren kunnen zijn [Jeon 2018, Steger 2015]:

- inname van warme of koude dranken of spijzen;
- inname van koolzuurhoudende dranken (koolzuur kan de hikedrempel verlagen);
- scherpe kruiden;
- aerofagie (slikken van lucht);
- gastroscopie (door insufflatie van lucht);
- maagdilatatatie;
- plotselinge temperatuurswisselingen;
- alcohol;
- overmatig roken;
- anesthesie/postoperatief;
- koorts, sepsis, specifieke infecties (malaria, herpes zoster, influenza, cholera, tyfus);
- myocardinfarct.

Er zijn veel mogelijke oorzaken van persisterende en chronische hik beschreven [Calsina-Berna 2012, Chang 2012, Jeon 2018, Kohse 2017, Rouse 2018, Steger 2015].

De oorzaken van chronische hik zijn zeer divers. Over het algemeen wordt onderscheid gemaakt in drie groepen: organisch, psychogeen en idiopathisch. Maagdilatatatie is de meest voorkomende organische oorzaak van hik. Andere relatief vaak voorkomende organische oorzaken zijn refluxoesofagitis, tumorgroei in buik, thorax, hals of centraal zenuwstelsel, bijwerkingen van medicatie, elektrolytstoornissen en acute nierinsufficiëntie. De oorzaak van de hik blijft nogal eens onopgehelderd (idiopathische hik).

Hieronder wordt een zo volledig mogelijk overzicht van de oorzaken van hik in de palliatieve fase gegeven.

### Organische hik

#### Oorzaken gelegen in het maagdarmkanaal

- maagdilatatatie als gevolg van obstructie of gastroparese (medicamenteus, paraneoplastische autonome disfunctie, diabetes mellitus);
- gastritis, ulcus ventriculi of duodeni;
- prikkeling van de oesofagus: refluxoesofagitis, candida-oesofagitis, aanwezigheid van een stent, oesofaguscarcinoom;
- ontstekingen zoals subfrenisch abces, cholecystitis, hepatitis, pancreatitis, appendicitis, peritonitis;
- ziekte van Crohn, colitis ulcerosa;
- ileus;
- hernia of tumor van het diafragma;
- hepatomegalie, splenomegalie;
- tumorgroei intra-abdominaal, uitgebreide levermetastasering;
- aneurysma aortae abdominalis.

### Oorzaken gelegen in de thorax

- tijdens of na thoraxchirurgie, thoraxtrauma;
- pericarditis, pleuritis;
- pneumonie, pleura-empyeem, tuberculose;
- mediastinum: lymfomen (bijv. bij sarcoïdose), tumorgroei, mediastinitis;
- thoracaal aneurysma aortae.

### Oorzaken gelegen in het hoofdhalsg gebied

- faryngitis, laryngitis, rhinitis, otitis externa;
- corpus alienum in neus of uitwendige gehoorgang;
- struma;
- tumorgroei in de hals.

### Oorzaken gelegen in het centraal zenuwstelsel

- diverse aandoeningen van hersenen of ruggenmerg o.a. trauma, multiple sclerose, CVA, ziekte van Parkinson, epilepsie, syringomyelie, neuromyelitis optica, neurosarcoïdose, abces, tumor;
- arteritis temporalis;
- infecties van het centraal zenuwstelsel: meningitis, encefalitis, neurolyues, toxoplasmose, tuberculose;
- tumorgroei in de hersenstam, hersenmetastasen of verhoogde hersendruk.

### Toxisch/metabole oorzaken

- alcoholmisbruik;
- roken;
- bijwerking van medicatie, o.a. opioïden, corticosteroïden ((methyl)prednison of dexamethason, vooral beschreven na intraveneuze toediening), benzodiazepinen (bijv. diazepam of midazolam), antipsychotica, diverse cytostatica (cisplatine, carboplatine, cyclofosfamide, etoposide, vindesine, vinorelbine, irinotecan, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine, methotrexaat), progestativa, barbituraten, antibiotica, methyl dopa en dopamine-agonisten;
- diabetes mellitus;
- nierinsufficiëntie, peritoneaaldialyse, acute hydronefrose, urineweginfectie, prostatitis;
- hypocapnie (hyperventilatie);
- elektrolytstoornissen: hyponatriëmie, hypocalciëmie, hypomagnesiëmie.

### Psychogene hik

- angst, stress;
- psychose;
- conversie;
- neuroses;
- rouw/extreem verdriet;
- posttraumatische stressstoornis.

### Idiopathische hik

De samenhang tussen bovenstaande oorzaken en hik is in veel gevallen niet met zekerheid aangetoond. In een aantal gevallen blijft ook bij chronische hik de oorzaak onduidelijk (idiopathische hik).

## Diagnostiek

Vastgesteld: 15-02-2022    Regiehouder: NIV

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 en lichamelijk onderzoek

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

### Aanbevelingen

### Uitgangsvragen

Bij patiënten in de palliatieve fase met hik:

- Hoe dient de anamnese te worden afgenomen?
- Hoe dient het lichamelijk onderzoek te worden uitgevoerd?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

- Neem bij langdurige en/of hinderlijke hik een anamnese af. Vraag daarbij naar:
  - ernst en duur van de hik;
  - aanhouden van de hik in de slaap (wijst op organische oorzaak);
  - invloed van de hik op het lichamelijk en psychisch welbevinden en op de nachtrust;
  - factoren die invloed hebben op de hik, bijv.:
    - (overmatig) eten;
    - koolzuurhoudende dranken;
    - plotselinge veranderingen van temperatuur;
    - opwinding
    - emotionele stress.
  - effect van eerdere (pogingen tot) behandeling;
  - slikklachten;
  - verandering van de stem;
  - pijnklachten achter het borstbeen, passagestoornissen, zuurbranden;
  - klachten wijzend op maagdilata tie:
    - vol gevoel of pijn in de bovenbuik;
    - snelle verzadiging;
    - misselijkheid en braken.
  - andere buikklachten;
  - koorts;
  - recente chirurgie of ander(e) trauma(ta);
  - neurologische symptomen;
  - huidige en eerdere medicatie;
  - alcoholgebruik;
  - (co-)morbiditeit.
- Geef bij het lichamelijk onderzoek in het bijzonder aandacht aan:
  - tekenen van infectie (o.a. koorts);
  - het keel-neus-oor-gebied (infecties, corpus alienum);
  - de hals (zwellingen);
  - de thorax (trauma, pericarditis, pneumonie);
  - de buik (opgezette buik, hypertympanie, drukpijn, weerstanden, grote lever, galblaas);
  - bij neurologische klachten: neurologisch onderzoek.

### Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.



## Overwegingen

De werkgroep is van mening dat de diagnose hik en eventuele onderliggende oorzaken daarvan bij patiënten in de palliatieve fase primair worden vastgesteld door middel van anamnese en lichamelijk onderzoek. Er is geen systematisch onderzoek verricht naar anamnese en lichamelijk onderzoek bij patiënten met de hik. Verschillende reviews en richtlijnen geven aanbevelingen voor anamnese en lichamelijk onderzoek [BC Centre for Palliative Care 2017, Kranke 2018, Kohse 2017, Steger 2015].

Bij de anamnese wordt gevraagd naar de hik zelf, naar de gevolgen ervan en naar beïnvloedende factoren en mogelijke oorzaken. Daarbij wordt gevraagd naar:

- ernst en duur van de hik;
- aanhouden van de hik in de slaap (wijst op organische oorzaak);
- invloed van de hik op het lichamelijk en psychisch welbevinden en op de nachtrust;
- factoren die invloed hebben op de hik, bijv.:
  - (overmatig) eten;
  - koolzuurhoudende dranken;
  - plotselinge veranderingen van temperatuur;
  - opwinding;
  - emotionele stress.
- effect van eerdere (pogingen tot) behandeling;
- slikklachten;
- verandering van de stem;
- pijnklachten achter het borstbeen, passagestoornissen, zuurbranden;
- klachten wijzend op maagdilataatie:
  - vol gevoel of pijn in de bovenbuik;
  - snelle verzadiging;
  - misselijkheid en braken.
- andere buikklachten;
- koorts;
- recente chirurgie of ander(e) trauma(ta);
- neurologische symptomen;
- huidige en eerdere medicatie;
- alcoholgebruik;
- (co-)morbiditeit.

Het lichamelijk onderzoek dient met name om een eventuele oorzaak van de hik vast te stellen. Daarbij wordt aandacht besteed aan:

- tekenen van infectie (o.a. koorts);
- het keel-neus-oor-gebied (infecties, corpus alienum);
- de hals (zwellingen);
- de thorax (trauma, pericarditis, pneumonie);
- de buik (opgezette buik, hypertympanie, drukpijn, weerstanden, grote lever, galblaas);
- bij neurologische klachten: neurologisch onderzoek.

## Aanvullend onderzoek

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Wat is de bijdrage van aanvullend onderzoek bij patiënten in de palliatieve fase met hik?

Methode: consensus-based

### Aanbeveling

- Verricht aanvullende diagnostiek naar oorzaken van de hik indien de hik chronisch is, behandeling ervan door de patiënt gewenst is, de hik niet reageert op symptomatische behandeling en er op grond van voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek aanwijzingen zijn voor een behandelbare oorzaak. Haalbaarheid en wenselijkheid zijn hierbij van groot belang

Zet op indicatie en in overleg met de patiënt het volgende onderzoek in:

- laboratoriumonderzoek: natrium, (geïoniseerd) calcium, magnesium, bilirubine, gamma-GT, AF, ALAT, ASAT, amylase, lipase, glucose, creatinine, CRP, leukocyten met differentiatie, arteriële bloedgassen;
- ECG (bij verdenking op cardiale oorzaak);
- otoscopie/faryngoscopie (bij verdenking op focus binnen het keel-neus-oor-gebied);
- gastroscopie (bij verdenking op maagdilatatatie, tumoren van oesofagus of maag, gastritis, oesofagitis, ulceraties, dislocatie van stent);
- röntgenonderzoek: X-thorax, CT-scan van abdomen en/of thorax, CT-scan/MRI van hoofd-halsgebied of hersenen.

## Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

## Overwegingen

De werkgroep is van mening dat aanvullend onderzoek alleen overwogen moet worden indien de hik chronisch is, behandeling ervan door de patiënt gewenst is, de hik niet reageert op symptomatische behandeling en er op grond van voorgeschiedenis, anamnese en lichamelijk onderzoek aanwijzingen zijn voor een behandelbare oorzaak.

Verskillende reviews en richtlijnen geven aanbevelingen voor aanvullend onderzoek [BC Centre for Palliative Care 2017, Kranke 2018, Kohse 2017, Steger 2015].

Op indicatie kan het volgende onderzoek worden ingezet:

- laboratoriumonderzoek: natrium, (geïoniseerd) calcium, magnesium, bilirubine, gamma-GT, AF, ALAT, ASAT, amylase, lipase, glucose, creatinine, CRP, leukocyten met differentiatie, arteriële bloedgassen;
- ECG (bij verdenking op cardiale oorzaak);
- otoscopie/faryngoscopie (bij verdenking op focus binnen het keel-neus-oor-gebied);
- gastroscopie (bij verdenking op maagdilatatatie, tumoren van oesofagus of maag, gastritis, oesofagitis, ulceraties, dislocatie van stent);
- röntgenonderzoek: X-thorax, CT-scan van abdomen en/of thorax, CT-scan/MRI van hoofd-halsgebied of hersenen.

## **Integrale zorg**

Vastgesteld: 15-02-2022    Regi houder: NIV

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.

## Voorlichting

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

## Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe dient voorlichting te worden vormgegeven bij patiënten in de palliatieve fase met hik?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

- Geef patiënten in de palliatieve fase met hik voorlichting over:
  - wat de hik is;
  - de mogelijke gevolgen en complicaties;
  - de mogelijke oorzaak/oorzaken en beïnvloedende factoren (zie [Inleiding](#)) en wat de patiënt zelf kan doen om het optreden van de hik te beperken;
  - wat de patiënt zelf kan doen om de hik te laten ophouden en hoe deze interventies worden uitgevoerd (zie module '[Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling](#)');
  - de informatie van Overpalliatievezorg.nl ([overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/hik](http://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/hik));
  - de informatie van Thuisarts.nl ([www.thuisarts.nl/hik/ik-heb-hik](http://www.thuisarts.nl/hik/ik-heb-hik)).
- De centrale zorgverlener en de regiebehandelaar zijn ervoor verantwoordelijk dat voorlichting wordt gegeven.
- Maak bij algemene voorlichting over palliatieve zorg aan mensen met een migratieachtergrond gebruik van de folder '[Lessen uit gesprekken over leven en dood](#)' van Pharos.

### Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

### Overwegingen

Er is geen literatuur gevonden over voorlichting bij patiënten met de hik.

De werkgroep is van mening dat patiënten in de palliatieve fase met hik voorlichting moeten krijgen over:

- wat de hik is;
- de mogelijke gevolgen en complicaties;
- de mogelijke oorzaak/oorzaken en beïnvloedende factoren (zie [Inleiding](#)) en wat de patiënt zelf kan doen om het optreden van de hik te beperken;
- wat de patiënt zelf kan doen om de hik te laten ophouden en hoe die interventies worden uitgevoerd (zie module '[Niet-medicamenteuze symptomatische behandeling](#)').

Verder kan de patiënt voor informatie over de hik verwezen worden naar Overpalliatievezorg.nl ([overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/hik](http://overpalliatievezorg.nl/lichamelijke-en-psychische-klachten/hik)) of Thuisarts.nl ([www.thuisarts.nl/hik/ik-heb-hik](http://www.thuisarts.nl/hik/ik-heb-hik)).

De centrale zorgverlener (zie [Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland \[IKNL/Palliactief 2017\]](#)) en de regiebehandelaar (voorheen hoofdbehandelaar, zie [uitspraak Centraal Tuchtcollege voor de Gezondheidszorg](#)) zijn verantwoordelijk dat er voorlichting gegeven wordt. De voorlichting kan worden gegeven door een verpleegkundige of arts.

Voor algemene voorlichting over palliatieve zorg aan mensen met een migratieachtergrond kan gebruikgemaakt worden van de folder '[Lessen uit gesprekken over leven en dood](#)' van Pharos [Pharos 2017].

## Ondersteunende zorg

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

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

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

Overweeg bij patiënten in de palliatieve fase met hik in overleg met de patiënt het inzetten van een:

- fysiotherapeut: voor ademhalings- en ontspanningsoefeningen;
- logopedist: bij problemen met slikken en spreken;
- diëtist: bij problemen met slikken en voeding;
- psycholoog: bij slaapproblemen, spanning, angst en/of depressie.

### Literatuurbespreking

Voor deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

### Overwegingen

Er is geen literatuur gevonden over ondersteunende zorg bij patiënten met hik.

Hik kan leiden tot complicaties en problemen op diverse terreinen: slikken, spreken, eten, slapen en psychologisch [Hendrix 2019].

De werkgroep is van mening dat ondersteunende zorg daarbij in overleg met de patiënt kan worden geboden door een:

- fysiotherapeut: voor ademhalings- en ontspanningsoefeningen;
- logopedist: bij problemen met slikken en spreken;
- diëtist: bij problemen met slikken en voeding;
- psycholoog: bij spanning, angst en/of depressie.

## Beleid

Vastgesteld: 15-02-2022    Regi houder: NIV

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: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe kan de oorzaak van hik worden behandeld bij patiënten in de palliatieve fase?

Methode: consensus-based

### Aanbevelingen

Voor de behandeling van de onderliggende oorza(a)k(en) van persisterende of chronische hik bij patiënten in de palliatieve fase:

- Beoordeel de behandeling in het perspectief van de ernst, duur en belasting van de hik, de belasting van de diagnostiek en van de behandeling van de oorzaak en de wens, de conditie en de levensverwachting van de patiënt.
- Overweeg afhankelijk van de oorzaak, de volgende behandelingen:
  - behandeling van refluxoesofagitis of gastritis;
  - prokinetica (metoclopramide of domperidon) bij gastroparese;
  - maaghevel bij maagdilatie;
  - behandeling van infecties;
  - behandeling van de onderliggende maligniteit;
  - verwijderen corpus alienum in keel-neus-oorgebied;
  - dexamethason bij hersentumoren of hersenmetastasen;
  - wijzigen of staken van medicatie, chemotherapie, alcohol of nicotine;
  - correctie van elektrolytstoornissen, met name hyponatriëmie;
  - uitleg en ademhalingsinstructie bij hyperventilatie;
  - stent of nefrostomiekatheter bij postrenale nierinsufficiëntie.

### Literatuurbespreking

Voor dit onderwerp is geen systematisch literatuuronderzoek verricht.

### Overwegingen

Waar mogelijk wordt de oorzaak van de hik behandeld [BC Centre for Palliative Care 2017, Calsina-Berna 2012, Kohse 2017, Kranke 2018, Steger 2015]. Van vrijwel geen enkele van deze behandelingen is het effect systematisch onderzocht. Met uitzondering van de behandeling van hik door gastro-oesofageale reflux reflecteren de aanbevelingen dan ook de mening van de werkgroep.

De werkgroep is van mening dat bij de behandeling van de oorzaak van de hik in de palliatieve fase een goede afweging moet worden gemaakt van de wens van de patiënt, de ernst, duur en belasting van de hik, de belasting van de onderzoeken die nodig zijn om de oorzaak vast te stellen, de belasting van de behandeling van de oorzaak en de conditie en de levensverwachting van de patiënt. In het algemeen zal bij acute hik eerst het natuurlijk beloop en het effect van niet-medicamenteuze en medicamenteuze interventies worden afgewacht. Behandeling van de oorzaak van de hik is meestal pas aangewezen bij persisterende of chronische hik.

De werkgroep adviseert onderstaande behandelingen van bijdragende factoren en onderliggende oorzaken van hik te overwegen:

- behandeling van refluxoesofagitis en gastritis met een protonpompremmer (bijv. omeprazol 1dd 20 mg pantoprazol 1dd

40 mg p.o. of algeldraat/magnesiumhydroxide 4dd 10-15 ml) [Kohse 2017, Steger 2015].

Cabane [2010] beschreef 146 patiënten met hik als gevolg van gastro-oesofageale reflux, waarbij de hik verbeterde of verdween bij 66% na behandeling van de reflux. Guelaud [1995] beschreef 75 patiënten met hik als gevolg van gastro-oesofageale aandoeningen (niet gespecificeerd), waarbij de hik bij 55 patiënten verdween na (eveneens niet gespecificeerde) behandeling van de onderliggende aandoening. Pooran [2006] beschreef vier patiënten met refluxoesofagitis, waarbij de hik verdween na behandeling met protonpompremmers. Dore [2007] beschreef 12 patiënten met de hik als gevolg van gastro-oesofageale reflux, waarbij de hik bij alle patiënten verdween na behandeling van de oesofagitis.

- bij gastroparese: prokinetica, bijv. metoclopramide 3dd 10-20 mg p.o. of supp. (indien nog verkrijgbaar). NB Conform de richtlijn 'Misselijkheid en braken in de palliatieve fase' [IKNL 2014] wordt metoclopramide bij onvoldoende effect van 3dd 10 mg gedurende 5 dagen hoger en langer gedoseerd;
- maaghevel bij maagdilatie;
- behandeling van onderliggende infecties (bijv. candida-oesofagitis, bacteriële faryngitis, laryngitis, otitis externa, subfrenisch abces, pneumonie, pleura-empyem, meningitis, encefalitis);
- behandeling van de onderliggende maligniteit (indien mogelijk).  
Calsina-Berna [2012] beschreef vijf case reports bij in totaal acht patiënten, waarbij resectie van respectievelijk een ependymoom (4x), een tumor van de uterus, een cerebellair hemangioblastoom, een cavernoom en een tumor van het diafragma leidde tot het verdwijnen van de hik voor de duur van de follow-up.
- verwijderen corpus alienum in keel-neus-oorgebied;
- bij hik als gevolg van hersentumoren (vooral in de hersenstam) of hersenmetastasen met oedeem: dexamethason 1dd 4 mg p.o./s.c.;
- staken of wijzigen van het uitlokkend agens (medicatie, chemotherapie, alcohol, nicotine) die hik kan veroorzaken;
- correctie van elektrolytstoornissen (met name hyponatriëmie) [George 1996, Jones 1987];
- bij hyperventilatie: uitleg en ademhalingsinstructie;
- bij nierinsufficiëntie door obstructie van de ureteren: stent of nefrostomiekatheter.



## Niet-medicamenteus

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Met welke niet-medicamenteuze interventies kan hik behandeld worden bij patiënten in de palliatieve fase?

Methode:

- evidence-based (acupunctuur)
- consensus-based (overige niet-medicamenteuze interventies)

### Aanbevelingen

- Pas bij acute hik, die niet snel spontaan overgaat, een niet-medicamenteuze interventie toe zoals achtereenvolgens de Valsalva manoeuvre, drinken aan de verkeerde kant van een glas, prikkeling van de farynx met een wattenstaafje, of slikken van suikerkorrels, ijssnippers of droog brood.
- Overweeg bij persisterende hik digitale rectale massage.
- Overweeg bij chronische hik, niet reagerend op medicamenteuze behandeling overleg met een anesthesioloog over eenzijdige blokkade of elektrostimulatie van de nervus phrenicus.
- Wees terughoudend met acupunctuur.

## Literatuurbespreking

### Onderzoeksvraag

Om de uitgangsvraag van deze module te kunnen beantwoorden is een systematische literatuurzoektocht uitgevoerd. De onderzoeksvraag die hiervoor is opgesteld is PICO-gestructureerd en luidt:

Wat is het effect van acupunctuur op hik bij patiënten in de palliatieve fase?

Patiënten	patiënten in de palliatieve fase met hik
Interventie	acupunctuur
Comparator	medicamenteuze behandeling, andere niet-medicamenteuze behandeling, sham-acupunctuur, geen behandeling
Outcomes	kritisch: hik (NRS, VAS), hikaanvallen (frequentie), kwaliteit van leven, kwaliteit van slapen, patiënttevredenheid belangrijk: depressie

De volledige zoekactie, in- en exclusiecriteria en de exclusietabel zijn beschreven in bijlage ['Zoekverantwoording'](#).

## Literatuurbespreking

De literatuurzoektocht identificeerde zes relevante systematische reviews:

- Cheon et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect van farmacopunctuur (acupunctuur in combinatie met lokale toediening van medicatie in het gebied van biologisch actieve punten) bestudeerden op kanker-gerelateerde symptomen [Cheon 2014]. Ze vonden 22 studies, gepubliceerd tot maart 2013. Hiervan includeerden twee Chinese

studies 79 patiënten met hik. Eén studie vergeleek een intramusculaire injectie van 10 mg anisodamine (een anticholinergicum en  $\alpha$ 1-receptorantagonist) in het ST36 acupunt met intramusculaire injectie van 10 mg anisodamine [Sui 2009]. De tweede studie vergeleek injectie van 1,25 mg atropine in het ST36 acupunt plus 10 mg vitamine B1 en 10 mg B12 in het BL17 acupunt enerzijds met toediening van atropine 3dd 0,3 mg p.o. of 0,5 mg i.m. anderzijds [Xia 2000]. Alleen de response rate werd gerapporteerd, waarbij het onduidelijk is of dit de hikintensiteit en/of -frequentie betreft.

- Choi et al. zochten naar (quasi-)gerandomiseerde studies die het effect van acupunctuur bestudeerden bij acute, persisterende of onbehandelbare hik als gevolg van kanker [Choi 2012]. Ze vonden vijf Chinese studies (gepubliceerd tot juli 2011) met in totaal 296 patiënten. Vier van deze studies werden echter uitgesloten door Moretto [2013] vanwege onduidelijkheid over de duur van de hik [Chen 2006, Chen 2007, Luo 2007] of vanwege de inclusie van patiënten met acute hik [Liu 2007, Moretto 2013]. Vier studies gebruikten manuele acupunctuur [Liu 2007, Chen 2006, Wang 2006, Luo 2007], één studie gebruikte elektro-acupunctuur [Chen 2007]. Vier studies vergeleken acupunctuur met intramusculaire injectie van een geneesmiddel [metoclopramide: Chen 2006, Wang 2006, Chen 2007; methylfenidaat: Luo 2007], één studie vergeleek acupunctuur met perfenazine p.o. [Liu 2007]. Alle studies rapporteerden de response rate (waarbij het opnieuw onduidelijk is of dit de hikintensiteit en/of -frequentie betreft), slechts één studie rapporteerde ook de hikvrije tijd. Drie studies werden gecombineerd in een meta-analyse.
- Hu et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect bestudeerden van acupunctuur ter hoogte van het GV26 acupunt bij uiteenlopende ziektes [Hu 2015]. Ze includeerden 15 studies gepubliceerd tot oktober 2013, waarvan één Chinese studie met patiënten met hik [Tian 2013]. Dit betreft echter een abstract, en aparte resultaten werden niet gerapporteerd door Hu et al. Deze review wordt dan ook verder buiten beschouwing gelaten.
- In een Cochrane review zochten Moretto et al. naar (quasi-)gerandomiseerde studies die de effectiviteit van interventies voor de behandeling van persisterende of onbehandelbare hik beoordeelden [Moretto 2013]. Ze vonden vier studies (gepubliceerd tot november 2012) die allen de effectiviteit van acupunctuur evalueerden. Twee studies waren gerandomiseerd [Han 2006, Jiang 2002], twee studies quasi-gerandomiseerd [Bao 2003, Wang 2011]. In de vier studies werden zowel de interventie- als controlegroep behandeld met acupunctuur, maar waren er verschillen wat betreft locatie [Jiang 2002], duur [Bao 2003], gebruikte medicatie [Han 2006] of aantal injectieplaatsen [Wang 2011]. Een meta-analyse werd niet uitgevoerd vanwege de methodologische verschillen. Gezien geen enkele van de geïncludeerde studies acupunctuur vergeleek met medicamenteuze behandeling, andere niet-medicamenteuze behandeling, sham-acupunctuur of geen behandeling, wordt deze review ook verder buiten beschouwing gelaten.
- Yue et al. zochten naar gerandomiseerde studies die het effect van acupunctuur evalueerden bij patiënten met hik na een CVA [Yue 2017]. Ze includeerden vijf Chinese studies (gepubliceerd tot juni 2015) met een totaal van 259 patiënten. Vier studies gebruikten manuele acupunctuur [Wei 2014, Yan 2012, Zhang 2006, Zong 2009], één studie gebruikte elektro-acupunctuur [Jiang 2010]. Twee studies vergeleken acupunctuur met intramusculaire injectie van een geneesmiddel [baclofen: Wei 2014; anisodamine + atropine: Zong 2009], drie studies vergeleken acupunctuur met orale medicatie [baclofen: Jiang 2010, Zhang 2006; valproaat: Yan 2012]. Een meta-analyse werd uitgevoerd. De primaire uitkomstmaat was volledig verdwijnen van de hik.
- Wu et al. zochten naar systematische reviews die het effect van acupunctuur (en gerelateerde behandelingen) evalueerden op allerhande symptomen bij patiënten met kanker [Wu 2015]. Ze includeerden 23 reviews, gepubliceerd tot juli 2014, waarvan twee specifiek over hik gingen [Cheon 2014, Choi 2012]. Deze twee reviews worden in dit overzicht apart besproken.

Aanvullend werden nog drie Chinese gerandomiseerde studies gevonden die niet door minstens één van bovenstaande reviews werden geïncludeerd:

- Hongliang et al. randomiseerden 80 patiënten met hardnekkige hik ten gevolge van een CVA naar acupunctuur gecombineerd met cupping (een alternatieve geneeswijze waarbij een vacuüm boven de huid van een patiënt gecreëerd wordt door er verhitte glazen of metalen bollen op te zetten, N=40) of intramusculaire behandeling met methylfenidaat 20 mg (N=40) [Hongliang 2006]. Beide behandelingen werden eenmaal daags gegeven gedurende drie dagen. De primaire uitkomstmaat was de totale effectiviteitsratio (genezen of verbetering in hiksymptomen).
- Wang et al. randomiseerden 114 patiënten met gevorderde kanker en hik gedurende 2-3 dagen naar acupunctuur (N=56) of intraveneuze behandeling met metoclopramide en vitamine B6 (N=58) [Wang 2004]. Beide behandelingen werden eenmaal daags gegeven, maar de duur van de behandeling werd niet gerapporteerd. De primaire uitkomstmaat was de totale effectiviteitsratio (genezen of verbetering in hiksymptomen).
- Zhang et al. randomiseerden 100 patiënten met hardnekkige hik naar acupunctuur gecombineerd met Chinese kruiden (N=50) of intramusculaire injectie van 10 mg anisodamine (N=50) [Zhang 2017]. Beide behandelingen werden eenmaal

daags gegeven gedurende drie dagen. De uitkomstmaten waren de totale genezingsratio en de totale effectiviteitsratio (gezenen of verbetering in hiksymptomen). De onderliggende ziektes werden niet gerapporteerd.

Door de grote hoeveelheid aan Chinese literatuur die niet kon worden beoordeeld is er een zekere publicatiebias te verwachten.

De evidence tabellen zijn weergegeven in bijlage '[Evidence tabellen en GRADE profielen](#)'.

## Kwaliteit van het bewijs

Twee systematische reviews voerden het volledige reviewproces uit met twee onafhankelijke onderzoekers [Moretto 2013, Yue 2017]. Voor de drie andere systematische reviews was dit onduidelijk voor minstens één van de onderdelen van het reviewproces [Cheon 2014, Choi 2012, Hu 2015]. Drie reviews hanteerden geen taalrestrictie [Cheon 2014, Moretto 2013, Yue 2017]. De review van reviews is van zeer goede kwaliteit met minstens twee onafhankelijke onderzoekers die het volledige reviewproces uitvoerden [Wu 2015]. Enkel de taalrestrictie is onduidelijk.

De drie gerandomiseerde studies hebben allen een onduidelijk risico op bias, door een onduidelijke randomisatiemethode [Hongliang 2006, Wang 2004], onduidelijke allocatiemethode [Hongliang 2006, Wang 2004, Zhang 2017] en onduidelijke (en wellicht afwezige) blindering [Hongliang 2006, Wang 2004, Zhang 2017].

## Effect op hik

### Patiënten met kanker

Cheon et al. [2014] rapporteerden een significant effect van farmacopunctuur op de response rate in één studie (76% vs. 36,4%;  $p < 0,05$ ) [Sui 2009], maar geen significant effect in de tweede studie (93,8% vs. 68,8%;  $p > 0,05$ ) [Xia 2000].

Choi et al. [2012] vonden vijf gerandomiseerde studies die acupunctuur vergeleken met medicamenteuze behandeling. Eén studie vond een significant effect van acupunctuur op de response rate in vergelijking met perfenazine p.o. (relatief risico = 1,36; 95%BI 1,03 tot 1,79;  $p = 0,03$ ) [Liu 2007]. Diezelfde studie vond een significant kortere hikvrije periode met acupunctuur dan met perfenazine p.o. (4,4h vs. 11,8h;  $p < 0,01$ ). In een meta-analyse van drie RCT's vonden Choi et al. [2012] een significant effect van acupunctuur op de response rate in vergelijking met intramusculaire medicatie met metoclopramide of methylfenidaat (relatief risico = 1,87; 95%BI 1,26 tot 2,78;  $p = 0,002$ ) [Chen 2006, Luo 2007, Wang 2006]. Eén studie vond een significant effect van acupunctuur en methylfenidaat i.m. op de response rate in vergelijking met methylfenidaat i.m. alleen (relatief risico = 2,39; 95%BI 1,30 tot 4,34;  $p = 0,005$ ) [Luo 2007]. Eén studie vond geen significant effect van elektro-acupunctuur op de response rate in vergelijking met metoclopramide i.m. plus zelfzorg (relatief risico = 1,05; 95%BI 0,78 tot 1,14;  $p > 0,05$ ) [Chen 2007].

Wang et al. [2004] rapporteerden een significant betere totale effectiviteitsratio met acupunctuur dan met metoclopramide i.v. en vitamine B6 (87,5% vs. 32,8%;  $p < 0,01$ ).

### Patiënten met CVA

Yue et al. [2017] vonden vijf gerandomiseerde studies die acupunctuur vergeleken met medicamenteuze behandeling. In een meta-analyse van drie studies vonden ze een significant effect van acupunctuur plus medicamenteuze behandeling op het volledig verdwijnen van hik in vergelijking met medicamenteuze behandeling alleen (relatief risico = 1,59; 95%BI 1,16 tot 2,19;  $p = 0,004$ ) [Wei 2014, Yan 2012, Zong 2009]. Een meta-analyse van twee studies toonde geen significant verschil in het stoppen van hik tussen acupunctuur alleen en medicamenteuze behandeling (relatief risico = 1,40; 95%BI 0,79 tot 2,47;  $p = 0,24$ ) [Jiang 2010, Zhang 2006].

Hongliang et al. [2006] vonden een significant effect van acupunctuur gecombineerd met cupping op de totale effectiviteitsratio in vergelijking met methylfenidaat i.m. (92,5% vs. 72,5%;  $p = 0,0009$ ).

### Patiënten met andere aandoeningen

Zhang et al. [2017] vonden een significant effect van acupunctuur gecombineerd met Chinese kruiden (N=50) in vergelijking met anisodamine i.m. op het volledig verdwijnen van de hik (54% vs. 32%;  $p < 0,05$ ) en op de totale effectiviteitsratio (84% vs. 66%;  $p < 0,05$ ).

De GRADE profielen zijn weergegeven in bijlage '[Evidence tabellen en GRADE profielen](#)'.

## Effect op andere uitkomsten

Het effect van acupunctuur op kwaliteit van leven, kwaliteit van slapen, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met hik werd niet gerapporteerd in de gevonden studies.

## Conclusies

In relatie tot het type acupunctuur en de onderzochte populatie laat het wetenschappelijke bewijs, dat globaal van lage tot zeer lage kwaliteit is, een wisselend beeld zien voor het effect van acupunctuur op de hik:

<b>Ze er laag</b>	Bij patiënten met kanker is er bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit dat manuele acupunctuur significant effectiever is tegen hik dan medicamenteuze behandeling. [Choi 2012, Wang 2004]
<b>Ze er laag</b>	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat farmacopunctuur en elektro-acupunctuur niet significant effectiever tegen hik zijn dan medicamenteuze behandeling. [Cheon 2014, Choi 2012]
<b>Ze er laag</b>	Bij patiënten met een beroerte is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat acupunctuur niet significant effectiever is tegen hik dan medicamenteuze behandeling. [Yue 2017]
<b>Ze er laag</b>	Wanneer acupunctuur wordt gecombineerd met medicamenteuze behandeling of cupping is het wel significant effectiever dan medicamenteuze behandeling. [Yue 2017, Hongliang 2006]
<b>Ze er laag</b>	Bij patiënten met hardnekkige hik en niet nader benoemde onderliggende ziektes is er bewijs van zeer lage kwaliteit dat acupunctuur in combinatie met Chinese kruiden significant effectiever is tegen hik dan intramusculaire medicamenteuze behandeling met anisodamine. [Zhang 2017]
<b>Geen GRADE</b>	Over het effect van acupunctuur op kwaliteit van leven, kwaliteit van slapen, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met hik kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.

## Overwegingen

Met uitzondering van acupunctuur is er geen gerandomiseerd onderzoek verricht naar niet-medicamenteuze interventies voor de behandeling van hik. Er is een scala aan interventies beschreven [zie voor reviews Calsina-Berna 2012, Friedman 1996, Kako 2020, Launois 1993, Lewis 1985]. Het werkingsmechanisme ervan is niet altijd duidelijk. In veel gevallen wordt een effect verondersteld op de nervus vagus, de nervus phrenicus of het diafragma. Enkele interventies zijn alleen peroperatief (tijdens anesthesie) onderzocht.

Het overgrote deel van deze interventies is niet systematisch onderzocht. Veel literatuur is van oudere datum. Het is zeer aannemelijk dat er sprake is van publicatiebias, omdat hoofdzakelijk casuïstiek met positieve effecten wordt gerapporteerd. De duur van een eventueel effect is onzeker en onvoorspelbaar.

## Acute of persisterende hik

Effect is beschreven van [Calsina-Berna 2012, Friedman 1996, Kako 2020, Launois 1993, Lewis 1985]:

- **Prikkeling van de uvula/nasofarynx/neus door:**

- tractie aan de tong;
- stimulatie van de farynx/uvula met een wattenstaafje [Goldsmith 1983], lepel of katheter [Salem 1967 en 1968] in de keel;
- slikken van een theelepeltje met suikerkorrels [Engleman 1971], ijssnippers of droog brood;
- massage van het zachte of harde gehemelte;
- water gorgelen;
- azijn drinken [Gonella 2015] of toedienen in de neus [Kako 2017];
- drinken aan de verkeerde kant van een glas;
- inhalatie van fysiologisch zout (N=1) [De Ruysscher 1996];
- inbrengen van ijskoud water in de neus [Ravindran 1981];
- ruiken aan of inbrengen van ether [Moses 1970] of ammonia in de neus;
- bijten op een citroen gedrenkt in kruidenbitter [Hermann 1981].

- **Beïnvloeding van de ademhaling door:**

- laten schrikken;
- adem inhouden;
- hoesten;
- hyperventilatie;
- Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) [Baraka 1970, Saitto 1982];
- druk op kraakbeen van het thyroïd;
- laten ademen in een plastic zakje;
- inhalatie van 5% kooldioxide.

- **Afremmen van het diafragma door:**

- met knieën tegen de borst drukken of voorovergebogen te gaan zitten;
- koelen van het epigastrium met ijs;
- drukken op de aanhechtingspunten van het diafragma.

- **Stimulatie van de nervus vagus door:**

- druk op de oogbol;
- massage van de sinus caroticus;
- Valsalva manoeuvre;
- drukken met de vingers in de uitwendige gehoorgang (waar een takje van de nervus vagus loopt) beiderzijds, soms in combinatie met door een rietje drinken;
- digitale rectale massage. Effect van digitale rectale massage is beschreven bij in totaal acht patiënten met persisterende hik [Fesmire 1988, Lee 2017, Odeh 1990 en 1993].

- **Ejaculatie**

- Bij één patiënt is beschreven dat persisterende hik verdween na ejaculatie [Peleg 2000].

## Chronische hik

Effect is beschreven van [Calsina-Berna 2012, Friedman 1996, Kako 2020, Launois 1993, Lewis 1985]:

- **Acupunctuur:**

- De resultaten van het literatuuronderzoek zijn moeilijk te interpreteren. Vrijwel alle studies zijn in China gedaan en gepubliceerd. Soms wordt acupunctuur gecombineerd met alternatieve geneeswijzen (Chinese kruiden, cupping). Sommige types acupunctuur (met name farmacopunctuur) worden in Nederland niet of nauwelijks toegepast en acupunctuur is in de studies alleen vergeleken met metoclopramide, methylfenidaat (niet onderzocht bij hik) en anisodamine (in Nederland niet verkrijgbaar en niet onderzocht bij hik). De studies zijn overwegend van zeer lage kwaliteit.

- **Blokkades/elektrostimulatie van zenuwen:**

- o Blokkades en elektrostimulatie van de nervus phrenicus, de nervus vagus en de nervus glossopharyngeus zijn onderzocht ter behandeling van de hik.
- o Kim [2018] onderzocht het effect van epidurale blokkade (waardoor de nervus phrenicus geblokkeerd wordt) met ropivacaïne ter hoogte van C3-5 gedurende 48 uur bij 28 patiënten. Zo nodig werd de interventie herhaald. Na één blokkade was bij 61% van de patiënten de hik verdwenen, na twee blokkades bij 93% van de patiënten en na drie blokkades bij 100% van de patiënten.
- o Verder is alleen casuïstiek (N=1-5) gerapporteerd (zie tabel 1).

Tabel 1. Zenuwblokkades en elektrostimulatie bij hik

Referentie	N	Methode	Zijdigheid	Effect op hik
<b>N phrenicus</b>				
Aravot 1989	1	Elektrostimulatie n. phrenicus	Niet vermeld	Controle na 2 interventies
Arsanious 2016	1	Echogeleid blok met bupivacaïne en depomedrol	Dubbelzijdig	Volledig verdwenen
Bertini 2012	1	Echogeleid blok met lidocaïne	Rechts	Verdwenen
Calvo 2002	5	Cervicaal blok met lidocaïne	Eenzijdig	Direct verdwenen; recidief bij 2 patiënten
Dobelle 1999	5	Elektrische stimulatie diafragma m.b.v. pacemaker	Niet vermeld	Controle
Kang 2009	1	Echogeleide elektrostimulatie	Eenzijdig	Verdwenen
Kang 2010	1	RFA	Dubbelzijdig	Verdwenen na 3 blokkades
Kim 2013	1	Intrathoracale clip n. phrenicus middels thoracoscopie	Rechts	
Kim 2018	28	Epiduraal blok C3-5 met ropivacaïne		Volledig verdwenen: 61% na 1e, 93% na 2e en 100% na 3e blokkade
Kuusniemi 2011	1	Echogeleid cervicaal blok met bupivacaïne	Rechts	Volledig verdwenen
Lee 2018	3	Blokkade ganglion stellatum	2x links, 1 x dubbelzijdig	Volledig verdwenen
Michalek 2002	1	Echogeleide elektrostimulatie		Volledig verdwenen
Nasiri 2019	1	Echogeleid blok met bupivacaïne en triamcinolon	Rechts	Volledig verdwenen
Okuda 1998	2	Elektrostimulatie n. phrenicus	Dubbelzijdig Links	Persisteren Volledig verdwenen na enkele uren
Okuda 2008	1	Echogeleide stimulatie n. phrenicus	Links	Direct verdwenen
Pittman 2017	1	Echogeleide blokkade met bupivacaïne	Rechts	Direct verdwenen
Renes 2010	1	Echogeleide blokkade met lokaalanestheticum	Rechts	Volledig verdwenen na 2 blokkades
Sa 2015	1	Ligatuur n. phrenicus	Links	Volledig verdwenen
Sato 1993	2	Epiduraal blok C3-5 met bupivacaïne/droperidol en lidocaïne		Volledig verdwenen

Referentie	N	Methode	Zijdigheid	Effect op hik
Schulz-Stübner 2011	1	Electrostimulatie n. phrenicus en n. vagus	Links	Volledig verdwenen
Zhang 2018	1	Echogeleid blok met ropivacaïne	Rechts	Volledig verdwenen
<b>N. vagus</b>				
Grewal 2018	1	Electrostimulatie n. vagus	Links	Geen effect
Longatti 2010	1	Electrostimulatie n. vagus	Niet vermeld	Verbetering
Payne 2005	1	Electrostimulatie n. vagus	Links	Volledig verdwenen
Tariq 2021	1	Electrostimulatie n. vagus	Links	Afname frequentie
<b>N. glossofaryngeus</b>				
Barbacan 1998	1	Blokkade met bupivacaïne	Dubbelzijdig	Tijdelijke verbetering
Gallacher 1997	1	Blokkade met bupivacaïne	Dubbelzijdig	Volledig verdwenen

De waarde van blokkade of elektrostimulatie van de nervus phrenicus is onzeker. De studie van Kim [2018] suggereert effectiviteit van een epiduraal blok met een lokaalanestheticum ter hoogte van C3-5. Bij de casuïstiek is er ongetwijfeld sprake van publicatiebias.

## Conclusie

Samengevat is de waarde van de besproken interventies bij acute of persisterende hik onzeker. Sommige interventies zijn in de dagelijkse praktijk niet goed uitvoerbaar. De werkgroep is van mening dat eenvoudig uitvoerbare en niet belastende interventies kunnen worden toegepast bij acute of persisterende hik. Daarbij kan gedacht worden aan achtereenvolgens de Valsalva manoeuvre, drinken aan de verkeerde kant van een glas, prikkeling van de farynx met een wattenstaafje of slikken van suikerkorrels, ijssnippers of droog brood. Het is zeer de vraag of de andere in de literatuur genoemde interventies effectief zijn als de hiervoor genoemde interventies geen effect sorteren.

Bij persisterende hik kan eventueel digitale rectale massage worden overwogen. Daarbij wordt een rectaal toucher verricht en wordt gedurende 30 seconden in de richting van de klok druk op het rectum uitgeoefend met de vinger [Fesmire 1988, Lee 2017]. De waarde hiervan is onzeker en het is geen prettige interventie voor een patiënt. Anderzijds is het gemakkelijk en snel uitvoerbaar.

De werkgroep is van mening dat er onvoldoende grond is om acupunctuur aan te raden voor de behandeling van persisterende of chronische hik.

De werkgroep is verder van mening dat bij chronische hik, niet reagerend op medicamenteuze behandeling overlegd kan worden met de anesthesioloog over een eenzijdige blokkade of elektrostimulatie van de nervus phrenicus. De ervaring met deze interventie is bij veel anesthesiologen echter beperkt tot afwezig. Een dubbelzijdige blokkade wordt niet aanbevolen vanwege de dubbelzijdige hoogstand van het diafragma (met grote gevolgen voor de longfunctie) die daar het gevolg van is.

## Medicamenteus

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

### Aanbevelingen

### Uitgangsvraag

Hoe kan hik medicamenteus worden behandeld bij patiënten in de palliatieve fase?

Methode: evidence-based

### Aanbevelingen

- Wacht bij acute hik eerst het natuurlijke beloop en het effect van niet-invasieve niet-medicamenteuze interventies af.
- Overweeg als de hik ondanks niet-medicamenteuze interventies uren tot dagen aanhoudt (afhankelijk van de hinder die de patiënt ondervindt) en behandeling van de oorzaak niet mogelijk of niet effectief is, symptomatische medicamenteuze behandeling met:
  - baclofen: start met een dosering van 3dd 5 mg p.o. en hoog dit bij onvoldoende effect na enkele dagen op met stappen van 5 mg voor elke gift tot max. 3dd 20 mg
  - gabapentine: start met 3dd 100 mg p.o. en hoog dit bij onvoldoende effect na enkele dagen op tot max. 3dd 400 mg
  - metoclopramide: start met 3dd 10 mg p.o. (evt. rectaal, indien nog verkrijgbaar) of 3dd 5 mg s.c. of i.v. en hoog dit bij onvoldoende effect na enkele dagen op naar 3dd 20 mg p.o. of 3dd 10mg s.c./i.v..  
Er kan geen duidelijke voorkeur worden uitgesproken. Maak de keuze op basis van voorkeur van de patiënt en/of de arts, specifieke patiëntkenmerken en/of de toedieningsweg.  
Beoordeel het effect binnen enkele dagen. Kies bij onvoldoende effect of hinderlijke bijwerkingen van een middel voor een van de andere middelen.
- Overweeg om met een apotheker te overleggen over de mogelijkheid tot behandeling met chloorpromazine rectaal bij aanhoudende hik, niet reagerend op bovengenoemde middelen.
- Wees terughoudend met het gebruik van andere middelen, waarvan effect alleen als casuïstiek is beschreven (amantadine, carbamazepine, pregabalin, haloperidol, methylfenidaat, midazolam, nifedipine, nimodipine en valproïnezuur).

## Literatuurbespreking

### Onderzoeksvraag

Om de uitgangsvraag van deze module te kunnen beantwoorden is een systematische literatuurzoektocht uitgevoerd. De onderzoeksvraag die hiervoor is opgesteld is PICO-gestructureerd en luidt:

Wat is het effect van medicamenteuze behandeling op hik bij patiënten in de palliatieve fase?

Patiënten	patiënten in de palliatieve fase met hik
Interventie	medicamenteuze behandeling
Comparator	andere medicamenteuze behandeling, placebo, geen behandeling
Outcomes	kritisch: hik (NRS, VAS), hikaanvallen (frequentie), kwaliteit van leven, kwaliteit van slapen, patiënttevredenheid belangrijk: depressie

De volledige zoekactie, in- en exclusiecriteria en de exclusietabel zijn beschreven in bijlage 'Zoekverantwoording'.



## Literatuurbespreking

De literatuurzoektocht identificeerde vier relevante systematische reviews:

- Adam et al. zochten naar studies die de effectiviteit onderzochten van baclofen voor de behandeling van hik bij patiënten in de palliatieve fase [Adam 2020]. Ze vonden in totaal vier studies, gepubliceerd tot maart 2019, waarvan één gerandomiseerde studie [Zhang 2014]. Deze studie includeerde 30 patiënten met een beroerte en hardnekkige hik en vergeleek baclofen 3dd 10 mg gedurende vijf dagen met placebo.
- Calsina-Berna et al. zochten naar studies die de effectiviteit van interventies voor de behandeling van hik beoordeelden bij patiënten met kanker [Calsina-Berna 2012]. Ze includeerden 32 studies gepubliceerd tot juni 2011, maar ze vonden geen enkele gerandomiseerde of gecontroleerde studie.
- In een Cochrane review zochten Moretto et al. naar (quasi-)gerandomiseerde studies die de effectiviteit van interventies voor de behandeling van persisterende of onbehandelbare hik beoordeelden [Moretto 2013]. Ze includeerden geen enkele studie over medicamenteuze behandeling gepubliceerd tot november 2012.
- Steger et al. zochten naar studies die de effectiviteit van medicamenteuze behandeling van persisterende en onbehandelbare hik beoordeelden [Steger 2015]. Ze vonden 15 studies gepubliceerd tot juni 2015, waarvan twee gerandomiseerde studies. De studie van Zhang et al. [2014] werd hiervoor reeds kort besproken. De tweede studie [Wang 2014] includeerde 36 patiënten (47% kanker, 39% beroerte, 14% hersentumoren) met hardnekkige hik, en vergeleek metoclopramide 3dd 10 mg gedurende 15 dagen met placebo.

Aanvullend werden geen gerandomiseerde studies gevonden die niet door minstens één van bovenstaande reviews werden geïncludeerd.

De evidence tabellen zijn weergegeven in bijlage 'Evidence tabellen en GRADE profielen'.

## Kwaliteit van het bewijs

Eén systematische review voerde het volledige reviewproces uit met twee onafhankelijke onderzoekers [Moretto 2013]. Deze review hanteerde geen taalrestrictie. De overige drie reviews hadden enkele methodologische beperkingen. Voor twee reviews was het onduidelijk of het reviewproces gebeurde door onafhankelijke reviewers [Adam 2020, Steger 2015]. In de andere review gebeurde de selectie en kwaliteitsbeoordeling door twee onafhankelijke reviewers, voor de data-extractie was dit onduidelijk [Calsina-Berna 2012]. Deze drie reviews hanteerden ook een taalrestrictie. In twee reviews gebeurde de kwaliteitsbeoordeling op basis van niveaus van bewijskracht en niet met een gevalideerd beoordelingsinstrument [Calsina-Berna 2012, Steger 2015].

## Effect op hik

Steger et al. [2015] en Adam et al. [2020] vonden één gerandomiseerde studie die het effect van baclofen op hardnekkige hik rapporteerde bij patiënten met een beroerte. Zhang et al. [2014] vonden een significant effect op het volledig stoppen van de hik (relatief risico = 7,00; 95%BI 1,91 tot 25,62;  $p = 0,003$ ). Zowel Steger et al. [2015], Moretto et al. [2013] als Adam et al. [2020] maken ook melding van een zeer kleine gerandomiseerde studie, die door geen enkele van deze reviews formeel geïncludeerd werd. Deze cross-over studie [Ramirez 1992] includeerde vier mannen met hardnekkige hik en vergeleek baclofen 3dd 5 mg gedurende drie dagen gevolgd door 3dd 10 mg gedurende drie dagen met placebo. De hikvrije periode steeg met 69% met 15 mg per dag en 120% met 30 mg per dag ( $p < 0,05$ ). De hikfrequentie daalde echter niet significant in vergelijking met placebo.

Steger et al. [2015] vonden ook 1 gerandomiseerde studie die het effect van metoclopramide rapporteerde op hardnekkige hik bij patiënten met kanker, beroerte of hersentumoren. De totale effectiviteitsratio (genezing of verbetering) was significant beter in de groep behandeld met metoclopramide (relatief risico = 2,8; 95%BI 1,1 tot 6,9;  $p = 0,03$ ) [Wang 2014]. Het volledig stoppen van de hik verschilde niet significant tussen metoclopramide en placebo (relatief risico = 5,0; 95%BI 0,26 tot 97,0;  $p = 0,29$ ).

De GRADE profielen zijn weergegeven in bijlage 'Evidence tabellen en GRADE profielen'.

## Effect op andere uitkomsten

Geen enkele gerandomiseerde of gecontroleerde studie rapporteerde het effect van medicamenteuze behandeling op kwaliteit van leven, kwaliteit van slapen, patiënttevredenheid of depressie bij patiënten in de palliatieve fase met hik.

## Conclusies

<b>Matig</b>	Er is bewijs van matige kwaliteit dat baclofen (in vergelijking met placebo) een significant effect heeft op het stoppen van hik bij patiënten met een beroerte. [Adam 2020, Steger 2015, Zhang 2014]
<b>Zeer laag</b>	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat metoclopramide (in vergelijking met placebo) leidt tot afname (maar niet tot verdwijnen) van hik bij patiënten met kanker, beroerte of hersentumoren. [Steger 2015, Wang 2014]
<b>Geen GRADE</b>	Over het effect van medicamenteuze behandeling op kwaliteit van leven, kwaliteit van slapen, patiënttevredenheid en depressie bij patiënten met hik kan geen conclusie getrokken worden bij gebrek aan wetenschappelijk bewijs.

## Overwegingen

De werkgroep is van mening dat bij acute hik eerst het effect van niet-medicamenteuze behandeling en het natuurlijk beloop moet worden afgewacht. Er is weinig evidentie voor de medicamenteuze behandeling van hik. Er is nauwelijks gerandomiseerd onderzoek.

Uit de case reports blijkt dat soms meerdere therapieën zijn toegepast voordat een van de geneesmiddelen (enig) resultaat gaf. Bijwerkingen kunnen een reden zijn om een andere medicamenteuze therapie te starten.

De hier besproken geneesmiddelen in de studies voor behandeling van chronische hik zijn amantadine, baclofen, carbamazepine, chloorpromazine, gabapentine, pregabaline, haloperidol, methylfenidaat, metoclopramide, midazolam, nifedipine, nimodipine en valproïnezuur [zie ook Calsina-Berna 2012, Kohse 2017, Polito 2017, Steger 2015]. Middelen die wel zijn onderzocht, maar niet verkrijgbaar in Nederland, worden niet besproken. Combinatiebehandeling blijft buiten beschouwing, omdat uit de studies niet duidelijk is wat de bijdrage is van de afzonderlijke middelen.

### Amantadine

Een kankerpatiënt met ziekte van Parkinson en hik op basis van hyponatriëmie werd eerder niet succesvol behandeld met metoclopramide + chloorpromazine, gevolgd door haloperidol (gestopt vanwege bijwerkingen) en baclofen. Gestart werd met amantadine 1dd 100 mg p.o.. Na vier dagen werd een verbetering van de hik gezien. Na één week werd de dosering verhoogd tot 2dd 100 mg. De verbetering van de hik hield enkele weken aan [Wilcox 2009].

### Baclofen

Twee kleine placebo-gecontroleerde gerandomiseerde studies bij respectievelijk vier patiënten met chronische hik en 30 patiënten met de hik na een CVA [Ramirez 1992, Zhang 2014, zie literatuuronderzoek] en drie case series [Boz 2001, Guelaud 1995, Mirijello 2013] beschrijven effect van baclofen op de hik. Verder is alleen casuïstiek (N=1-3) beschreven [Calsina-Berna 2012, Seker 2012].

In een ongecontroleerde, prospectieve studie werden 34 patiënten met hik door onbekende oorzaak behandeld met baclofen 3dd 5 mg p.o., die elke drie dagen met 15 mg per dag werd verhoogd [Guelaud 1995]. Twintig patiënten waren eerder zonder succes behandeld met metoclopramide, amitriptyline, haloperidol, benzodiazepinen, nifedipine en/of kinidine. De maximale dosering baclofen was 3dd 25 mg. Bij 18 patiënten was de hik gestopt na één dag, bij tien patiënten was de hikfrequentie gedaald, bij zes patiënten was baclofen niet succesvol. Gemelde bijwerkingen waren misselijkheid en slaperigheid.

De effectiviteit van baclofen bij tien patiënten met chronische hik als gevolg van laesies van de hersenstam werd in een open label, prospectieve studie onderzocht [Boz 2001]. Een aantal patiënten was zonder succes behandeld met andere medicatie in monotherapie of in combinatie (metoclopramide, chloorpromazine, amitriptyline, carbamazepine). Gestart werd met baclofen 2dd

5 mg p.o. en verhoogd tot 3dd 5-15 mg. De hikkachten werden minder of waren gestopt binnen 12-72 uur. Het effect hield 3-9 maanden aan. Bijwerkingen werden niet vermeld.

Mirijello [2013] onderzocht bij zeven patiënten het effect van baclofen, meestal in een dosering van 3dd 10 mg p.o. op hik door diverse oorzaken. Bij alle patiënten verdween de hik al na de eerste dosis. Verder is effect beschreven van baclofen, vaak na voorbehandeling met andere middelen, bij in totaal tien patiënten [Calsina-Berna 2012 (N=7), Seker 2012 (N=3)].

## **Carbamazepine**

Drie patiënten met chronische hik als gevolg van multiple sclerose werden behandeld met carbamazepine 4dd 200 mg p.o. [McFarling 1979]. Carbamazepine was succesvol bij de behandeling van de hik. Meer gegevens over deze case serie zijn niet bekend.

## **Chloorpromazine**

Chloorpromazine, een oud fenothiazine antipsychoticum, is het enige middel dat geregistreerd is voor de behandeling van hik. Het is niet standaard verkrijgbaar in Nederland. Friedgood [1955] behandelde 50 patiënten met chloorpromazine 50 mg i.v. of 25 mg i.v. + 25 mg i.m. Bij 41 patiënten (82%) stopte de hik. Bijwerkingen die werden beschreven waren sedatie, tachycardie, vermoeidheid en dermatitis.

Davignon [1955] behandelde eveneens 50 patiënten met chloorpromazine 25-50 mg i.v.. De hik stopte bij 40 patiënten (80%). Bijwerkingen waren sedatie en orthostatische hypotensie.

Chloorpromazine is in combinatie met andere geneesmiddelen toegepast voor de behandeling van hik (zie hiervoor o.a. beschrijving bij baclofen en gabapentine). Deze behandelingen waren niet succesvol of extrapiramidale of anticholinerge bijwerkingen dwongen tot staken van de behandeling.

## **Gabapentine**

43 patiënten met vergevorderd kanker en chronische hik, waarvan 37 in het ziekenhuis en zes thuis verbleven, werden behandeld met gabapentine 3dd 300-400 mg p.o. [Porzo 2010]. In 31 van de 37 gehospitaliseerde patiënten en vier van de zes thuis verblijvende patiënten had behandeling met gabapentine een gunstig effect met vermindering (N=6) dan wel stoppen (N=35) van de hik.

In een studie van acht patiënten, die meer dan 24 uur durende hik als gevolg van een CVA ervoeren, werd drie dagen behandeld met gabapentine 3dd 400 mg p.o. gevolgd door 1dd 400 mg gedurende drie dagen [Moretti 1999]. De hik stopte bij alle patiënten na de tweede dag van de behandeling. Na 36 maanden was, op één patiënt na, de hik nog steeds afwezig. Bij één patiënt met positief resultaat was na twee jaar herhaling van de therapie nodig vanwege het terugkeren van de hik.

Thompson [2013] beschreef in een review naast bovengenoemde case series acht case reports uit de literatuur, waarin gabapentine in doseringen variërend van 2dd 100 mg tot 3dd 400 mg p.o. als monotherapie werd gegeven. In zeven gevallen verdween de hik geheel, bij één patiënt trad verbetering op.

## **Haloperidol**

Twee patiënten met chronische hik werden succesvol behandeld met haloperidol 2 mg i.m., gevolgd door respectievelijk 2dd en 4dd 1 mg p.o. gedurende twee dagen [Ives 1985]. In beide gevallen stopte de hik na de i.m. toediening en kwam niet meer terug. Er werden geen bijwerkingen vermeld.

## **Methylfenidaat**

Een patiënt met kanker die na oncologische behandeling chronische hik ontwikkelde en niet reageerde op achtereenvolgens haloperidol, metoclopramide en chloorpromazine werd behandeld met methylfenidaat 2dd 5 mg p.o. [Maréchal 2003]. Na twee dagen was de hik gestopt. De therapie werd voortgezet tot het overlijden van de patiënt zes weken later.

## **Metoclopramide**

In een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde trial (N=34) werd effect op de hik gezien van metoclopramide 3dd 10 mg p.o.

gedurende 15 dagen [Wang 2014, zie literatuuronderzoek].

In een case serie werden 14 patiënten met chronische hik behandeld met metoclopramide 4dd 10 mg p.o. of 3dd 5-10 mg i.m. of i.v. [Madanagopalan 1975]. Het is niet duidelijk of de hik uiteindelijk was verdwenen of alleen verminderde.

Een patiënt werd succesvol behandeld met metoclopramide 4dd 10 mg voor chronische hik. De hik was ontstaan na start van dexamethason [Cersosimo 1998].

## Midazolam

Wilcock [1996] beschreef effect op de hik (na eerdere behandeling met metoclopramide, chloorpromazine en haloperidol) van midazolam 10 mg i.v., gevolgd door 1,7-5 mg/uur tot aan het overlijden bij twee terminale patiënten met kanker.

Moro [2005] beschreef effect op de hik van midazolam 15 mg/24 uur, later opgehoogd naar 60 mg/24 uur tot het overlijden na 20 dagen bij een patiënt met een darmtumor en levermetastasen.

## Nimodipine en nifedipine

Zeven patiënten met chronische hik werden behandeld met nifedipine 2dd 10 mg p.o., gevolgd door maximaal 3dd 20 mg [Lipps 1990]. Bij vier patiënten stopte de hik, waarvan twee binnen 24 uur, bij één patiënt verminderde de hik en twee patiënten reageerden niet op de nifedipine.

Bij twee patiënten met kanker was nimodipine succesvol bij behandeling van de hik [Hernández 1999]. Eén patiënt kreeg 3dd 30 mg nimodipine, de hik verdween binnen 24 uur. De behandeling met nimodipine werd gecontinueerd. Een tweede patiënt kreeg 10 mg nimodipine in een continu infuus, ook hier verdween de hik binnen één dag. De behandeling werd tot en met zijn overlijden drie weken later gecontinueerd.

In beide studies werden geen ernstige bijwerkingen gemeld.

## Valproïnezuur

Vijf patiënten met chronische hik, waarbij eerder behandelingen met carbamazepine en chloorpromazine niet het gewenste resultaat hadden, werden behandeld met valproïnezuur 15 mg/kg/dag (verdeeld over de dag) p.o. De dosering werd elke twee weken verhoogd met 250 mg. Drie patiënten waren 4-9 maanden vrij van klachten, bij twee patiënten waren de klachten verminderd.

## Conclusie

De werkgroep is van mening dat bij acute hik eerst het natuurlijke beloop en het effect van niet-invasieve niet-medicamenteuze interventies moet worden afgewacht. Bij uren tot dagen aanhoudende hik kan, afhankelijk van de hinder die de patiënt ondervindt, medicamenteuze symptomatische behandeling worden ingezet wanneer behandeling van de oorzaak niet mogelijk of niet effectief is.

Baclofen, metoclopramide en gabapentine zijn de best onderzochte middelen voor de behandeling van de hik. In een aantal richtlijnen en systematische reviews worden baclofen (p.o.), gabapentine (p.o.) en/of metoclopramide (p.o. en i.v.) als eerste keuze middelen genoemd [BC Centre for Palliative Care 2019, Calsina-Berna 2012, Kohse 2017, Kranke 2018, Polito 2017, Steger 2015].

Chloorpromazine wordt niet standaard aangeraden vanwege de slechte verkrijgbaarheid in Nederland, maar is een overweging indien de patiënt niet reageert op baclofen, metoclopramide of gabapentine. Chloorpromazine 25 mg supp. is als doorgeleverde bereiding verkrijgbaar in Nederland. Overleg in dat geval met de apotheker.

De richtlijn van de BMJ [Kranke 2018] adviseren naast baclofen en metoclopramide tevens kinidine, fenytoïne of valproïnezuur. De werkgroep is van mening dat er onvoldoende onderbouwing is voor het gebruik van deze middelen.

De werkgroep is van mening dat onderstaande middelen de voorkeur hebben bij de symptomatische medicamenteuze behandeling van de hik, als deze belastend is voor de patiënt:

- baclofen: startdosis 3dd 5 mg p.o., bij onvoldoende effect na enkele dagen in stappen van 5 mg per dosis op te hogen naar

max. 3dd 20 mg

- gabapentine: startdosis 3dd 100 mg p.o., bij onvoldoende effect na enkele dagen op te hogen tot max. 3dd 400 mg
- metoclopramide: startdosis 3dd 10 mg p.o. (evt. rectaal, indien nog verkrijgbaar) of 3dd 5 mg s.c. of i.v., bij onvoldoende effect na enkele dagen op te hogen naar 3dd 20 mg p.o./rectaal of 3dd 10 mg s.c./i.v..

Er kan geen duidelijke voorkeur worden uitgesproken voor een van bovengenoemde middelen. De keuze wordt gemaakt op basis van voorkeur van de patiënt en/of de arts, specifieke patiëntkenmerken (bijv. geen metoclopramide bij M. Parkinson of bekende QTc geleidingsproblematiek) en/of de toedieningsweg. Het effect kan binnen enkele dagen beoordeeld worden. Bij onvoldoende effect of hinderlijke bijwerkingen van een van deze middelen kan gekozen worden voor één van de andere middelen.

Voor de andere geneesmiddelen waarvan in casuïstiek positieve effecten zijn gemeld, is de bewijskracht zeer mager. Daarnaast beperken eventuele bijwerkingen het gebruik van deze middelen.

## Stappenplan

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

### Uitgangsvraag

Welke stappen worden achtereenvolgens genomen bij de diagnostiek en behandeling van hik bij patiënten in de palliatieve fase?

### Inleiding

Hik (singultus) is het gevolg van het herhaald, onwillekeurig en onregelmatig samentrekken van het middenrif en van de intercostaalspiere n. Er wordt onderscheid gemaakt tussen kortdurende hik (<48 uur), persisterende hik (2-28 dagen) en chronische hik (>28 dagen).

Maagdilatatie is de meest voorkomende oorzaak van hik. Andere relatief vaak voorkomende oorzaken zijn refluxoesofagitis, tumorgroei in buik, thorax, hals of centraal zenuwstelsel, bijwerkingen van medicatie, elektrolytstoornissen en acute nierinsufficiëntie. De oorzaak van de hik blijft nogal eens onopgehelderd (idiopathische hik).

### Aanbevelingen

#### Stap 1: anamnese en lichamelijk onderzoek

- Neem een anamnese af en verricht een lichamelijk onderzoek.

#### Stap 2: aanvullend onderzoek

- Overweeg bij aanhoudende klachten aanvullende diagnostiek, als gedacht wordt aan een behandelbare oorzaak: laboratoriumonderzoek, ECG, otoscopie, gastroscopie of beeldvormend onderzoek.

#### Stap 3: integrale zorg

- Geef patiënt informatie over de hik, de mogelijke oorzaken en behandeling ervan en wat hij zelf aan de hik kan doen.
- Overweeg ondersteuning door fysiotherapeut, logopedist, diëtist of psycholoog.

#### Stap 4: behandeling van de oorzaak

- Overweeg behandeling van de oorzaak in het perspectief van de ernst, duur en belasting van de hik, de belasting van de diagnostiek en de behandeling van de oorzaak en de wens, de conditie en de levensverwachting van de patiënt:
  - behandeling van refluxoesofagitis of gastritis;
  - prokinetica (metoclopramide of domperidon) bij gastroparese;
  - maaghevel bij maagdilatatie;
  - behandeling van infecties;
  - behandeling van de onderliggende maligniteit;
  - verwijderen corpus alienum in keel-neus-oor-gebied;
  - dexamethason bij hersentumoren of hersenmetastasen;
  - wijzigen of staken van medicatie, alcohol of nicotine;
  - correctie van elektrolytstoornissen, met name hyponatriëmie;
  - uitleg en ademhalingsinstructie bij hyperventilatie;
  - stent of nefrostomiekatheter bij postrenale nierinsufficiëntie.

#### Stap 5: niet-medicamenteuze interventies

- Pas bij acute hik, die niet snel spontaan overgaat, een niet-medicamenteuze interventie toe, zoals achtereenvolgens de Valsalva manoeuvre, drinken aan de verkeerde kant van een glas, prikkeling van de farynx met een wattenstaafje, of slikken van suikerkorrels, ijssnippers of droog brood.
- Overweeg bij persisterende hik digitale rectale massage.

#### Stap 6: medicamenteuze behandeling

- Medicamenteuze behandeling als de hik uren tot dagen aanhoudt (afhankelijk van de hinder die de patiënt ondervindt),

niet-medicamenteuze interventies onvoldoende effect hebben en behandeling van de oorzaak niet mogelijk of niet effectief is.

- Overweeg
  - baclofen: start met een dosering van 3dd 5 mg p.o. en hoog dit bij onvoldoende effect na enkele dagen op met stappen van 5 mg voor elke gift tot max. 3dd 20 mg
  - gabapentine: start met 3dd 100 mg p.o. en hoog dit bij onvoldoende effect na enkele dagen op tot max. 3dd 400 mg
  - metoclopramide: start met 3dd 10 mg p.o. (evt. rectaal, indien nog verkrijgbaar) of 3dd 5 mg s.c. of i.v. en hoog dit bij onvoldoende effect na enkele dagen op naar 3dd 20 mg p.o. of 3dd 10mg s.c./i.v..
- Maak de keuze op basis van voorkeur van de patiënt en/of de arts, specifieke patiëntkenmerken en/of de toedieningsweg
- Beoordeel het effect binnen enkele dagen. Kies bij onvoldoende effect of hinderlijke bijwerkingen van een middel voor een van de andere middelen.
- Overweeg om met een apotheker te overleggen over de mogelijkheid tot behandeling met chloorpromazine rectaal bij aanhoudende hik, niet reagerend op bovengenoemde middelen.

### **Stap 7: niet-medicamenteuze interventies**

- Overweeg bij chronische hik, niet reagerend op medicamenteuze behandeling overleg met een anesthesioloog over eenzijdige blokkade of elektrostimulatie van de nervus phrenicus.

## Referenties

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV

Adam E (2020)

Adam E. A Systematic Review of the Effectiveness of Oral Baclofen in the Management of Hiccups in Adult Palliative Care Patients. *J Pain Pall Care Pharmacother.* 2020;34(1):43-54.

Aravot DJ (1989)

Aravot DJ, Wright G, Rees A, Maiwand OM, Garland MH. Non-invasive phrenic nerve stimulation for intractable hiccups. *Lancet.* 1989 Oct 28;2(8670):1047

Arsanious D (2016)

Arsanious D, Khoury S, Martinez E, Nawras A, Filatoff G, Ajabnoor H, Darr U, Atallah J. Ultrasound-Guided Phrenic Nerve Block for Intractable Hiccups following Placement of Esophageal Stent for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Pain Physician.* 2016 May;19(4):E653-6.

Babacan A (1998)

Babacan A, Oztürk E, Kaya K. Relief of chronic refractory hiccups with glossopharyngeal nerve block. *Anesth Analg.* 1998 Oct;87(4):980.

Bao F (2003)

Bao F, Liang Z, Wang F. Clinical observation on treatment of stubborn hiccup by acupuncture with different needle retaining time. *World Journal of Acupuncture and Moxibustion* 2003;13(2):50-4.

Baraka A (1970)

Baraka A. Inhibition of hiccup by pulmonary inflation. *Anesthesiology.* 1970 Mar;32(3):271-3.

BC Centre for Palliative Care (2017)

BC Centre for Palliative Care. Inter-professional palliative care symptom guidelines. Hiccough. 2017. Beschikbaar op: <http://www.bc-cpc.ca/cpc/wp-content/uploads/2017/11/14.-SMG-Clinical-Best-Practices-print-BW-hiccoughs.pdf>.

Bertini P (2012)

Bertini P, Frediani M, Roncucci P. Ultrasound guided phrenic nerve block in the treatment of persistent hiccups (singultus) in the neurosurgical critical patient. *Minerva Anesthesiol.* 2012 Jul;78(7):856-7. Epub 2012 Feb 6.

Boz C (2001)

Boz C, Velioglu S, Bulbul I, Ozennoglu. Baclofen is effective in intractable hiccups induced by brainstem lesions. *Neurol Sci* 2001;22:409.

Cabane J (2010)

Cabane J, Bizec JL, Derenne JP. Le hoquet chronique est souvent une maladie oesophagienne. Une étude prospective de 184 cas [A diseased esophagus is frequently the cause of chronic hiccup. A prospective study of 184 cases]. *Presse Med.* 2010 Jun;39(6):e141-6.

Calsina-Berna A (2012)

Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboto J, Porta-Sales J. Treatment of chronic hiccups in cancer patients: a systematic review. *J Palliat Med.* 2012 Oct;15(10):1142-50.

Calvo E (2002)

Calvo E, Fernández-La Torre F, Brugarolas A. Cervical phrenic nerve block for intractable hiccups in cancer patients. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Aug 7;94(15):1175-6.

Cersosimo RJ (1998)

Cersosimo RJ, Brophy MT. Hiccups with High Dose Dexamethasone Administration. *Cancer* 1998;82:412-4.

Chang FY (2012)

Chang FY, Lu CL. Hiccup: mystery, nature and treatment. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012 Apr;18(2):123-30.



Chen HS (2006)

Chen HS, Liu B. Clinical observation of acupuncture therapy on hiccuping in liver cancer. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion* 2006;22:18-9.

Chen SY (2007)

Chen SY, Chen QH, Huang LQ. Effect of electroacupuncture treatment on zusanli(st36) for intractable hiccups with malignant tumors of 24 cases. *Journal of Qilu Nursing* 2007;13:43-4.

Cheon S (2014)

Cheon S, Zhang X, Lee IS, Cho SH, Chae Y, Lee H. Pharmacopuncture for cancer care: a systematic review. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:804746. Epub 2014 May 12.

Choi TY (2012)

Choi TY, Lee MS, Ernst E. Acupuncture for cancer patients suffering from hiccups: a systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2012;20(6):447-55.

Cymet TC (2002)

Cymet TC. Retrospective analysis of hiccups in patients at a community hospital from 1995-2000. *J Natl Med Assoc.* 2002 Jun;94(6):480-3.

Davignon A (1955)

Davignon A, Lemieus G, Genest J. Le chlorpromazine dans le traitement du hoquet rebelle [Chlorpromazine in the treatment of stubborn hiccup]. *Union Med Can.* 1955 Mar;84(3):282-4.

De Ruysscher D (1996)

De Ruysscher D, Spaas P, Specenier P. Treatment of intractable hiccup in a terminal cancer patient with nebulized saline. *Palliat Med.* 1996 Apr;10(2):166-7.

Dobelle WH (1999)

Dobelle WH. Use of breathing pacemakers to suppress intractable hiccups of up to thirteen years duration. *ASAIO J.* 1999 Nov-Dec;45(6):524-5.

Dore MP (2007)

Dore MP, Pedroni A, Pes GM, Maragkoudakis E, Tadeu V, Pirina P, Realdi G, Delitala G, Malaty HM. Effect of antisecretory therapy on atypical symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci.* 2007 Feb;52(2):463-8.

Engleman EG (1971)

Engleman EG, Lankton J, Lankton B. Granulated sugar as treatment for hiccups in conscious patients. *N Engl J Med.* 1971 Dec 23;285(26):1489.

Fesmire FM (1988)

Fesmire FM. Termination of intractable hiccups with digital rectal massage. *Ann Emerg Med.* 1988 Aug;17(8):872.

Friedgood CE (1955)

Friedgood CE, Ripstein CB. Chlorpromazine (thorazine) in the treatment of intractable hiccups. *J Am Med Assoc.* 1955 Jan 22;157(4):309-10.

Friedman NL (1996)

Friedman NL. Hiccups: a treatment review. *Pharmacotherapy.* 1996 Nov-Dec;16(6):986-95.

Gallacher BP (1997)

Gallacher BP, Martin L. Treatment of refractory hiccups with glossopharyngeal nerve block. *Anesth Analg.* 1997 Jan;84(1):229.

George J (1996)

George J, Thomas K, Jeyaseelan L, Peter JV, Cherian AM. Hyponatraemia and hiccups. *Natl Med J India.* 1996 May-Jun;9(3):107-9.

Goldsmith S (1983)

Goldsmith S. A treatment for hiccups. *JAMA.* 1983 Mar 25;249(12):1566.

Gonella S (2015)

Gonella S, Gonella F. Use of vinegar to relieve persistent hiccups in an advanced cancer patient. *J Palliat Med.* 2015 May;18(5):467-70.

Grewal SS (2018)

Grewal SS, Adams AC, Van Gompel JJ. Vagal nerve stimulation for intractable hiccups is not a panacea: a case report and review of the literature. *Int J Neurosci.* 2018 Dec;128(12):1114-1117.

Guelaud C (1995)

Guelaud C, Similowski T, Bizet JL, Cabane J, Whitelaw WA, Derenne JP. Baclofen therapy for chronic hiccup. *Eur Respir J.* 1995 Feb;8(2):235-7.

Han HJ (2006)

Han HJ. Clinical observation to 40 cases of refractory hiccup treated by point injection. *Chinese Traditional Patent Medicine* 2006;28:935.

Hendrix K (2019)

Hendrix K, Wilson D, Kievman MJ, Jatoi A. Perspectives on the Medical, Quality of Life, and Economic Consequences of Hiccups. *Curr Oncol Rep.* 2019 Dec 19;21(12):113.

Herman JH (1981)

Herman JH, Nolan DS. A bitter cure. *N Engl J Med.* 1981 Dec 31;305(27):1654.

Hernández JL (1999)

Hernández JL, Fernández-Miera MF, Sampedro I, et al. Nimodipine treatment for intractable hiccups. *Am J Med* 1999;106:600.

Hongliang X (2006)

Hongliang X, Xuemei C, Shizhao H, Chaofeng L. Acupuncture and cupping for treatment of hiccup in cases of cerebrovascular accident. *J Tradit Chin Med.* 2006;26(3):175-6.

Hu XY (2015)

Hu XY, Trevelyan E, Chai QY, Wang CC, Fei YT, Liu JP, et al. Effectiveness and safety of using acupoint Shui Gou (GV 26): A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Acupuncture and Related Therapies.* 2015;3(1):1-10.

IKNL (2011)

IKNL. Handreiking 'Palliatieve zorg aan mensen met een niet-westerse achtergrond'. 2011. Beschikbaar op: [https://www.pallialine.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=34562&richtlijn\\_id=824](https://www.pallialine.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=34562&richtlijn_id=824) [Bezocht op 3 mei 2021].

IKNL (2014)

IKNL. Richtlijn 'Misselijkheid en braken in de palliatieve fase'. 2014. Beschikbaar op: <https://www.pallialine.nl/misselijkheid-en-braken> [Bezocht op 11 november 2021].

IKNL/Palliactief (2017)

IKNL/Palliactief. Kwaliteitskader palliatieve zorg Nederland. 2017. Beschikbaar op: <https://palliaweb.nl/publicaties/kwaliteitskader-palliatieve-zorg-nederland-public> [Bezocht op 3 mei 2021].

Ives TJ (1985)

Ives TJ, Fleming MF, Weart CW, Bloch B. Treatment of intractable hiccups with intramuscular haloperidol. *Am J Psychiatry* 1985;142:1368-9.

Jacobson PL (1981)

Jacobson PL, Messenheimer JA, Farmer TW. Treatment of intractable hiccups with valproic acid. *Neurology* 1981;31:1458-60.

Jeon YS (2018)

Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Support Palliat Care.* 2018 Mar;8(1):1-6.

Jiang Feizhou (2002)

Jiang Feizhou. Stubborn hiccup treated with thumb-tack needles and needle-embedding on otopoint. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion* 2002;18(2).

Jiang HX (2010)

Jiang HX. Clinical research of Jiagi electroacupuncture for post-stroke patients with intractable hiccups [Master thesis]. Heilongjiang University of Chinese Medicine, 2010 (in Chinese).

Jones JS (1987)

Jones JS, Lloyd T, Cannon L. Persistent hiccups as an unusual manifestation of hyponatremia. *J Emerg Med.* 1987 Jul-Aug;5(4):283-7.

Kako J (2017)

Kako J, Kobayashi M, Kanno Y, Tagami K. Intranasal Vinegar as an Effective Treatment for Persistent Hiccups in a Patient With Advanced Cancer Undergoing Palliative Care. *J Pain Symptom Manage.* 2017 Aug;54(2):e2-e4.

Kako J (2020)

Kako J, Kajiwara K, Kobayashi M. Traditional Influences Within Studies of Nonpharmacological Interventions for Hiccups in Adults: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage.* 2020 Oct;60(4):e34-e37.

Kang KN (2010)

Kang KN, Park IK, Suh JH, Leem JG, Shin JW. Ultrasound-guided Pulsed Radiofrequency Lesioning of the Phrenic Nerve in a Patient with Intractable Hiccup. *Korean J Pain.* 2010 Sep;23(3):198-201.

Kang SS (2009)

Kang SS, Jang JS, Park JH, Hong SJ, Shin KM, Yun YJ. Unilateral phrenic nerve block guided by ultrasonography and nerve stimulator for the treatment of hiccup developed after tongue cancer operation: A case report. *Korean J Anesthesiol.* 2009 Feb;56(2):208-210.

Kim JE (2018)

Kim JE, Lee MK, Lee DK, Choi SS, Park JS. Continuous cervical epidural block: Treatment for intractable hiccups. *Medicine (Baltimore).* 2018 Feb;97(6):e9444.

Kim JJ (2013)

Kim JJ, Sa YJ, Cho DG, Kim YD, Kim CK, Moon SW. Intractable hiccup accompanying pleural effusion: reversible clipping of an intrathoracic phrenic nerve. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2013 Jun;23(3):357-9.

Kohse EK (2017)

Kohse EK, Hollmann MW, Bardenheuer HJ, Kessler J. Chronic Hiccups: An Underestimated Problem. *Anesth Analg* 2017 Oct;125(4):1169-1183.

Kranke P (2018)

Kranke P, Jeltung Y. *BMJ Best Practice: Hiccup.* 2018. Beschikbaar op: <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/1040>. [Bezocht op 30 mei 2021].

Kuusniemi K (2011)

Kuusniemi K, Pyylampi V. Phrenic nerve block with ultrasound-guidance for treatment of hiccups: a case report. *J Med Case Rep.* 2011 Oct 3;5:493.

Launois S (1993)

Launois S, Bizec JL, Whitelaw WA, Cabane J, Derenne JP. Hiccup in adults: an overview. *Eur Respir J.* 1993 Apr;6(4):563-75.

Lee AR (2018)

Lee AR, Cho YW, Lee JM, Shin YJ, Han IS, Lee HK. Treatment of persistent postoperative hiccups with stellate ganglion block: Three case reports. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(48):e13370.

Lee C (2017)

Lee C, Tong LP. Termination of Persistent Hiccups by Digital Rectal Massage. *J Emerg Med.* 2017 Feb;52(2):e55.

Lee GW (2016)

Lee GW, Kim RB, Go SI, Cho HS, Lee SJ, Hui D, Bruera E, Kang JH. Gender Differences in Hiccup Patients: Analysis of Published Case Reports and Case-Control Studies. *J Pain Symptom Manage.* 2016 Feb;51(2):278-83.

Lewis JH (1985)

Lewis JH. Hiccups: causes and cures. *J Clin Gastroenterol.* 1985 Dec;7(6):539-52.

Lipps DC (1990)

Lipps DC, Jabbari B, Mitchell MH, Daigh JD Jr. Nifedipine for intractable hiccups. *Neurology* 1990 Mar;40(3 Pt 1):531-2.

Liu XM (2007)

Liu XM, Wu LX, Huang ZF. Acupuncture treatment for intractable hiccup in patients with cancer of 32 cases. *Liaoning Journal of Traditional Chinese Medicine* 2007;34:214-5.

Longatti P (2010)

Longatti P, Basaldella L, Moro M, Ciccarino P, Franzini A. Refractory central supratentorial hiccup partially relieved with vagus nerve stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Jul;81(7):821-2.

Luo M (2007)

Luo M, Sun BD, Wu SB. Acupuncture for 70 cases of hiccup after operation of primary liver cancer. *World Journal of Acupuncture and Moxibustion* 2007;17:52-4.

Madanagopalan N (1975)

Madanagopalan N. Metoclopramide in hiccup. *Curr Med Res Opin* 1975;3:371-4.

Maréchal R (2003)

Maréchal R, Berghmans T, Sculier P. Successful treatment of intractable hiccup with methylphenidate in a lung cancer patient. *Support Care Cancer* 2003;11(2):126-8.

McFarling DA (1979)

McFarling DA, Susac JO. Hoquet diabolique: intractable hiccups as a manifestation of multiple sclerosis. *Neurology* 1979; 29: 797-801.

Michálek P (2002)

Michálek P, Kautznerová D. Combined use of ultrasonography and neurostimulation for therapeutic phrenic nerve block. *Reg Anesth Pain Med.* 2002 May-Jun;27(3):306-8.

Mirijello A (2013)

Mirijello A, Addolorato G, D'Angelo C, Ferrulli A, Vassallo G, Antonelli M, Leggio L, Landolfi R. Baclofen in the treatment of persistent hiccup: a case series. *Int J Clin Pract.* 2013 Sep;67(9):918-21.

Moretto EN (2013)

Moretto EN, Wee B, Wiffen PJ, Murchison AG. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1):CD008768.

Moro C (2005)

Moro C, Sironi P, Berardi E, Beretta G, Labianca R. Midazolam for long-term treatment of intractable hiccup. *J Pain Symptom Manage.* 2005 Mar;29(3):221-3.

Moses JA (1970)

Moses JA, Ramachandran KP, Surendran D. Treatment of hiccups with instillation of ether into nasal cavity. *Anesth Analg* 1970 May-Jun;49(3):367-8.

Nasiri AA (2019)

Nasiri AA, Afsargharehbagh R, Sane S, Neisari R, Shargh A. Treatment of intractable hiccups using phrenic nerve block. *J Clin Anesth.* 2019 Nov;57:7-8.

Nausheen F (2016)

Nausheen F, Mohsin H, Lakhani SE. Neurotransmitters in hiccups. *Springerplus.* 2016 Aug 17;5(1):1357.

Odeh M (1990)

Odeh M, Bassan H, Oliven A. Termination of intractable hiccups with digital rectal massage. *J Intern Med.* 1990 Feb;227(2):145-6.

Odeh M (1993)

Odeh M, Oliven A. Hiccups and digital rectal massage. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993 Dec;119(12):1383.

Okuda Y (1998)

Okuda Y, Kitajima T, Asai T. Use of a nerve stimulator for phrenic nerve block in treatment of hiccups. *Anesthesiology.* 1998 Feb;88(2):525-7.

Okuda Y (2008)

Okuda Y, Kamishima K, Arai T, Asai T. Combined use of ultrasound and nerve stimulation for phrenic nerve block. *Can J Anaesth.* 2008 Mar;55(3):195-6.

Payne BR (2005)

Payne BR, Tiel RL, Payne MS, Fisch B. Vagus nerve stimulation for chronic intractable hiccups. Case report. *J Neurosurg.* 2005 May;102(5):935-7

Peleg R (2000)

Peleg R, Peleg A. Case report: sexual intercourse as potential treatment for intractable hiccups. *Can Fam Physician.* 2000 Aug;46:1631-2.

Pharos (2017)

Pharos. Lessen uit gesprekken over leven en dood. 2017. Beschikbaar op: <https://www.pharos.nl/kennisbank/lessen-uit-gesprekken-over-leven-en-dood/> [Bezocht op 3 mei 2021].

Pittman TD (2017)

Pittman TD, DiStefano A, Chow R, Samet R. Ultrasound-guided Phrenic Nerve Block for Intractable Hiccups in Patients with Metastatic Colon Cancer: A Case Report. *J Palliat Care Med* 2017; 7: 3.

Polito NB (2017)

Polito NB, Fellows SE. Pharmacologic Interventions for Intractable and Persistent Hiccups: A Systematic Review. *J Emerg Med.* 2017;53(4):540-549.

Pooran N (2006)

Pooran N, Lee D, Sideridis K. Protracted hiccups due to severe erosive esophagitis: a case series. *J Clin Gastroenterol.* 2006 Mar;40(3):183-5.

Porzo G (2010)

Porzo G, Aielli F, Verna L et al. Gabapentin in the Treatment of Hiccups in Patients With Advanced Cancer: A 5-Year Experience. *Clin Neuropharmacol* 2010;33(4):179-80.

Ramirez FC (1992)

Ramirez FC, Graham DY. Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double-blind randomized, controlled, cross-over study. *Am J Gastroenterol.* 1992;87(12):1789-91.

Ravindran RS (1981)

Ravindran RS. A simple technique to stop hiccups during endotracheal anesthesia. *Anesth Analg.* 1981 Feb;60(2):121.

Renes SH (2010)

Renes SH, van Geffen GJ, Rettig HC, Gielen MJ, Scheffer GJ. Ultrasound-guided continuous phrenic nerve block for persistent hiccups. *Reg Anesth Pain Med.* 2010 Sep-Oct;35(5):455-7.

Rey E (2006)

Rey E, Elola-Olaso CM, Rodríguez-Artalejo F, Locke GR 3rd, Díaz-Rubio M. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006 Sep;18(9):969-75.

Rouse S (2018)

Rouse S, Wodziak M. Intractable Hiccups. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2018 Jun 22;18(8):51.

Sa YJ (2015)

Sa YJ, Song DH, Kim JJ, Kim YD, Kim CK, Moon SW. Recurrent intractable hiccups treated by cervical phrenic nerve block under electromyography: report of a case. *Surg Today.* 2015 Nov;45(11):1446-9.

Saitto C (1982)

Saitto C, Gristina G, Cosmi EV. Treatment of hiccups by continuous positive airway pressure (CPAP) in anesthetized subjects. *Anesthesiology.* 1982 Oct;57(4):345.

Salem MR (1967)

Salem MR, Baraka A, Rattenborg CC, Holaday DA. Treatment of hiccups by pharyngeal stimulation in anesthetized and conscious subjects. *JAMA.* 1967 Oct 2;202(1):126-30.

Salem MR (1968)

Salem MR. Hiccups and pharyngeal stimulation. *JAMA.* 1968 May 6;204(6):551.

Sato S (1993)

Sato S, Asakura N, Endo T, Naito H. Cervical epidural block can relieve postoperative intractable hiccups. *Anesthesiology.* 1993 Jun;78(6):1184-6.

Schulz-Stübner S (2011)

Schulz-Stübner S, Kehl F. Treatment of persistent hiccups with transcutaneous phrenic and vagal nerve stimulation. *Intensive Care Med.* 2011 Jun;37(6):1048-9.

Seker MM (2012)

Seker MM, Özdemir NY, Cilek B et al. Successful treatment of chronic hiccup with baclofen in cancer patients. *Med Oncol* 2012;29:1369-1370.

Steger M (2015)

Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Nov;42(9):1037-50.

Sui H (2009)

Sui H, Zhang H. Efficacy of aqua acupuncture treatment for intractable hiccup associated with malignant tumor. *Chinese Journal of Misdiagnosis* 2009; 9 (30): 7360–7361.

Tariq K (2021)

Tariq K, Das JM, Monaghan S, Miserocchi A, McEvoy A. A case report of Vagus nerve stimulation for intractable hiccups. *Int J Surg Case Rep.* 2021 Jan;78:219-222.

Thompson DF (2013)

Thompson DF, Brooks KG. Gabapentin therapy of hiccups. *Ann Pharmacother.* 2013 Jun;47(6):897-903.

Tian H (2013)

Tian H. Clinical efficacy of acupuncture GV26 as the main point for intractable hiccups in 48 cases. *China Med Eng* 2013;21(1):45

Wang B (2011)

Wang B. 80 cases of intractable hiccup treated by acupuncture. *Chinese Acupuncture and Moxibustion* 2011;31(2):181-2.

Wang F (2004)

Wang F, Gao Q-Q. Treatment of intractable hiccup with acupuncture in 56 cancer patients. *J acu tuina sci.* 2004; 2(5):28-9.

Wang T (2014)

Wang T, Wang D. Metoclopramide for patients with intractable hiccups: a multicentre, randomised, controlled pilot study. *Intern Med J.* 2014;44(12a):1205-9.

Wang XP (2006)

Wang XP, Liu YM, Hao Y. Acupuncture treatment of intractable hiccup after chemotherapy of 35 cases. *Journal of Clinical Acupuncture and Moxibustion* 2006;22:20.

Wei Q (2014)

Wei Q, Gao Y. 30 Cases of post-stroke hiccup treated with acupuncture and medicine. *J Zhejiang Chin Med Univ* 2014;38:82–3 (in Chinese).

Wilcock A (1996)

Wilcock A, Twycross R. Midazolam for intractable hiccup. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:59-61.

Wilcox KS (2009)

Wilcox KS, Garry A, Johnson MJ. Novel Use of Amantadine: To Treat Hiccups. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:460-465.

Wu X (2015)

Wu X, Chung VC, Hui EP, Ziea ET, Ng BF, Ho RS, et al. Effectiveness of acupuncture and related therapies for palliative care of cancer: overview of systematic reviews. *Sci*. 2015;5:16776.

Xia H (2000)

Xia H, Ma H, Pang H. Acupoint injection associated with the treatment of intractable hiccup of cancer patients. *Chinese Folk Medicine* 2000; 8(5)5: 2000.

Yan XR (2012)

Yan XR. Clinical study of Xing Nao Kai Qiao acupuncture method for persistent hiccups after stroke. *Guangming J Chin Med* 2012;27:97–8 (in Chinese).

Yue J (2017)

Yue J, Liu M, Li J, Wang Y, Hung ES, Tong X, et al. Acupuncture for the treatment of hiccups following stroke: a systematic review and meta-analysis. *Acupunct Med*. 2017;35(1):2-8.

Zhang C (2014)

Zhang C, Zhang R, Zhang S, Xu M, Zhang S. Baclofen for stroke patients with persistent hiccups: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 2014;15:295.

Zhang J-F (2017)

Zhang J-F, Wu Y-C, Fan Y-Z, Li S-S, Huang C-F. Acupuncture combined with herb decoction for intractable hiccup. *World journal of acupuncture - moxibustion*. 2017; 27(3):63?8.

Zhang XT (2006)

Zhang XT. Clinical observation of acupuncture for persistent hiccup after cerebral infarction with 63 cases. *J Sichuan Tradit Chin Med* 2006;24:105 (in Chinese).

Zhang Y (2018)

Zhang Y, Duan F, Ma W. Ultrasound-guided phrenic nerve block for intraoperative persistent hiccups: a case report. *BMC Anesthesiol*. 2018 Sep 5;18(1):123.

Zong F (2009)

Zong F, Zeng XQ, Lin X. Clinical study of acupuncture plus drugs for hiccups after stroke. *Shanghai J Acupunct Moxibustion* 2009;28:287 (in Chinese).

## Bijlagen

Vastgesteld: 15-02-2022 Regiehouder: NIV



## Geldigheid



Deze richtlijn is goedgekeurd op 15 februari 2022. De eigenaars van de richtlijn moeten kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen.

Het eigenaarschap van deze richtlijn ligt bij de beroeps- en wetenschappelijke verenigingen die de herziening hebben uitgevoerd en de richtlijn hebben geautoriseerd. Bij voorkeur beoordelen zij jaarlijks of de (modules van de) richtlijn nog actueel zijn. De regiehoudende vereniging is de eerstverantwoordelijke om bij te houden of een richtlijn geüpdatet moet worden. Zo nodig wordt de richtlijn tussentijds op onderdelen bijgesteld. De geldigheids termijn van de richtlijn is maximaal 5 jaar na vaststelling. Indien de richtlijn dan nog actueel wordt bevonden, wordt de geldigheidsduur van de richtlijn verlengd.

IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

## Juridische betekenis van richtlijnen/richtlijnmodules

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 toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van elke zorgverlener, zowel BIG-geregistreerd als niet BIG-geregistreerd.



## Algemene gegevens



### Initiatief

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

### Regiehoudende vereniging

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

### Autoriserende/instemmende en/of bij de richtlijnwerkgroep betrokken verenigingen

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)  
Nederlands Huisarts Genootschap (NHG)\*  
Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen (NVMDL)  
Patiëntenfederatie Nederland\*  
Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN)

\*Deze organisaties autoriseren niet, maar stemmen in met de inhoud.

### Financiering

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

Een richtlijn is een kwaliteitsstandaard. Een kwaliteitsstandaard beschrijft wat goede zorg is, ongeacht de financieringsbron



(Zorgverzekeringswet (Zvw), Wet langdurige zorg (Wlz), Wet maatschappelijke ondersteuning (Wmo), aanvullende verzekering of eigen betaling door de cliënt/patiënt). Opname van een kwaliteitsstandaard in het Register betekent dus niet noodzakelijkerwijs dat de in de kwaliteitsstandaard beschreven zorg verzekerde zorg is.

## Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL ( Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg dat zich richt op het continu verbeteren van de oncologische en palliatieve zorg. IKNL benadert preventie, diagnose, behandeling, nazorg en palliatieve zorg als een keten waarin de patiënt centraal staat. Om kwalitatief goede zorg te waarborgen ontwikkelt IKNL-producten en diensten ter verbetering van de oncologische zorg, de nazorg en de palliatieve zorg, zowel voor de inhoud als de organisatie van de zorg binnen en tussen instellingen. Daarnaast draagt IKNL nationaal en internationaal bij aan de beleidsvorming op het gebied van oncologische en palliatieve zorg.

IKNL rekt het (begeleiden van) ontwikkelen, implementeren en evalueren van multidisciplinaire, evidence based richtlijnen voor de palliatieve zorg tot een van haar primaire taken. IKNL werkt hierbij conform de daarvoor geldende (inter)nationale kwaliteitscriteria. Bij ontwikkeling gaat het in toenemende mate om onderhoud (modulaire revisies) van reeds bestaande richtlijnen.



## Samenstelling werkgroep



Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke en beroepsverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/disciplines. Het patiëntenperspectief (zie ook bijlage 5) is vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van een beleidsmedewerker van de Patiëntenfederatie Nederland.

Bij de uitvoer van het literatuuronderzoek is een literatuuronderzoeker betrokken.

### Werkgroepleden

Dhr. dr. A. de Graeff, voorzitter, internist-oncoloog NIV  
Mevr. dr. T.M. Bisseling, kartrekker/vicevoorzitter, MDL-arts, NVMDL  
Mevr. A. Horikx, apotheker, KNMP  
Mevr. H.A.M. van Maanen, huisarts, NHG  
Mevr. M. de Jong, verpleegkundig specialist, V&VN Palliatieve zorg (werkgroep lid tot 25 januari 2021)  
Mevr. N. Schrijver, verpleegkundige, V&VN Complementaire zorg  
Dhr. dr. B. Betzel, MDL-arts in opleiding

### Klankbordleden

Mevr. prof. dr. V.M.C.W. Spaander, MDL-arts, NVMDL  
Mevr. M. Blezer, verpleegkundig specialist, Palliatief  
Mevr. A. Mooij, adviseur patiëntenbelang, Patiëntenfederatie Nederland  
Mevr. P. Vlasman, adviseur patiëntenbelang, Patiëntenfederatie Nederland

### Ondersteuning

Mevr. dr. C.A. van den Berg-Verberkt, adviseur (richtlijnen) palliatieve zorg, IKNL  
Mevr. drs. I.D. van Trigt, adviseur (richtlijnen) palliatieve zorg, IKNL  
Dhr. dr. J. Vlayen, literatuuronderzoeker, ME-TA  
Mevr. L.K. Liu, secretaresse, IKNL



### Belangenverklaringen

## Belangenverklaringen



Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van de werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke en beroepsverenigingen. Alle leden van de richtlijnwerkgroep en klankbordgroep 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 Federatie Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld. De bevindingen zijn schriftelijk vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via [richtlijnen@pzn.nl](mailto:richtlijnen@pzn.nl).



## Methode



[Methode](#)



## Zoekverantwoording



[Zoekverantwoording](#)



## Evidence tabellen en GRADE profielen



[Evidence tabellen en GRADE profielen](#)



## Kennislacunes



Van een kennislacune wordt gesproken als na kennissynthese geconstateerd wordt dat een gebrek aan kennis het maken van de afweging van gewenste en ongewenste effecten belemmert. De volgende vormen van kennislacunes kunnen worden onderscheiden [IQ healthcare 2013]:

1. Er is geen gepubliceerd onderzoek gevonden dat aansluit op de geformuleerde uitgangsvraag (mits er optimaal gezocht is);
2. Het gevonden onderzoek (één of meerdere studies) was van onvoldoende kwaliteit, vanwege
  - o lage bewijskracht van het gebruikte onderzoekdesign (bijvoorbeeld observationeel of niet-vergelijkend onderzoek bij therapeutische interventies);
  - o de schatting van de effectmaat of -maten is niet precies (breed betrouwbaarheidsinterval), bijvoorbeeld doordat het onderzoek te klein in omvang was;
  - o de onderzoeksresultaten zijn inconsistent, waardoor geen goede conclusie kan worden getrokken over het effect en de effectgrootte;
  - o het bewijs is indirect, door het gebruik van een andere patiëntenpopulatie dan waar de richtlijn op van toepassing is, andere uitkomst of andere determinanten of door uitsluitend indirecte vergelijkingen;
  - o er is een grote kans op rapportage- of publicatiebias (bijvoorbeeld door een sterke mate van belangenverstremgeling).

De geformuleerde kennislacunes zullen door stichting PALZON worden beoordeeld op basis van onder andere:

- al lopend onderzoek op het gebied;
- hoe goed de lacune te onderzoeken is.

Deze informatie is op te vragen bij IKNL ([richtlijnen@iknl.nl](mailto:richtlijnen@iknl.nl)).

### **Kennislacunes in de richtlijn ‘Hik in de palliatieve fase’**

De richtlijnwerkgroep heeft tijdens het proces van richtlijnontwikkeling kennislacunes verzameld voor de richtlijn ‘Hik in de palliatieve fase’.

- Het effect van chloorpromazine op hik bij patiënten in de palliatieve fase.
- Het effect van overige medicamenteuze behandeling op hik bij patiënten in de palliatieve fase.

### **Referentie**

IQ healthcare. Tool kennislacunes in richtlijnen. Beschikbaar op:

<https://www.zorginzicht.nl/ontwikkeltools/ontwikkelen/kennislacunes-in-richtlijnen>. [Bezocht op 20 april 2021].



### **Communicatie- en implementatieplan**



[Communicatie- en implementatieplan](#)



### **Afkortingen**



AF	Alkalische Fosfatase
ALAT	Alanine-Aminotransferase
ASAT	Aspartaat-Aminotransferase
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reactief proteïne
CT-scan	Computed Tomography scan
CVA	Cerebro Vasculair Accident
dd	per dag
ECG	elektrocardiogram
GABA	Gamma-Aminoboterzuur
gamma-GT	gamma-Glutamyl Transferase
i.m.	intramusculair
i.v.	intraveneus
MRI	Magnetic Resonance Imaging
NRS	Numeric Rating Scale
p.o.	per os (oraal)
s.c.	subcutaan

VAS	Visual Analogue Scale (visueel analoge schaal)
-----	--