

Geneesmiddelenbrief

Formul R info

Uitgave van de Werkgroep RVT Formularium
Jaargang 16 • nr 5 • november 2009

Afgiftekantoor Gent X
P 408505
verschijnt 5 x per jaar (februari, april, juni, september, november)

Palliatieve zorg: Deel 2: De symptoombestrijding

Voorwoord

In dit tweede deel van de herziening van het hoofdstuk over palliatieve zorg wordt verder ingegaan op behandeling van symptomen andere dan pijn.

Zeer diverse klinische beelden komen aan bod. Hiermee proberen we een zo volledig mogelijke aanpak van de klachten die bij patiënten in de palliatieve fase kunnen voorkomen voor te stellen.

De redactie wenst u veel leesplezier.

Inleiding

De World Health Organization (WHO) gaf in 2002 de volgende definitie van palliatieve zorg: 'Palliative care is an approach to care which improves quality of life of patients and their families facing life threatening illness, through the prevention and relief of suffering by means of identification and impeccable assessment and treatment of pain and other problems, physical, psychosocial and spiritual'.

Palliatieve zorg betekent niet hetzelfde als zorg bij het levenseinde, maar het is de zorg voor patiënten met een levensbedreigende aandoening.

Het selecteren van geneesmiddelen voor de palliatieve zorgbehandeling is, zeker in de terminale fase, zelden op strikte evidentie gebaseerd. Dit is immers dikwijls onmogelijk. De specifieke context van de palliatieve zorg laat, uit ethische overwegingen, vaak niet toe om gecontroleerd onderzoek uit te voeren voor elke specifieke behandeling. Om die reden blijken in de literatuur heel wat therapeutische opties tijdens de laatste levensfase te steunen op empirische basis en op adviezen van experts of consensus. Extrapolatie van resultaten uit onderzoek buiten de palliatieve setting is gebruikelijk.

Symptoombestrijding

Symptoombestrijding dient te gebeuren conform de afspraken met de patiënt. Indien deze afspraken niet eerder zijn gemaakt kunnen ze nog steeds gemaakt worden.

Het is aangewezen tijdig het palliatief netwerk in te schakelen. Hun expertise en praktische hulp blijkt vaak van onschatbare waarde.

1. Depressie, angst, acute agitatie, verwardheid en delirium, slapeloosheid

In deze problematiek is psychologische begeleiding zeer zinvol, niet alleen voor de patiënt maar ook voor zijn omgeving.

1.1. Depressie

Wanneer een patiënt in die fase van een aandoening is aanbeland waarbij genezing onmogelijk is, is er vaak sprake van angst, wanhoop of depressiviteit. Dit lijkt zo vanzelfsprekend dat de omgeving en verzorgenden vaak over het hoofd zien dat deze sombere stemming pathologische vormen gaat aannemen en evolueert naar een depressie¹. Preventieve maatregelen om deze evolutie te voorkomen komen vooral neer op een adequate medische, psychologische en maatschappelijke begeleiding van de patiënt. Hij/zij heeft in deze omstandigheden vooral nood aan een rustgevende en comfortabele omgeving.

Niet alle patiënten die somber zijn zullen uiteindelijk in een depressie terechtkomen, maar depressie blijft een veel gemiste diagnose bij patiënten in een palliatieve levensfase. Herkenning van een depressie is belangrijk omdat een gerichte behandeling zinvol kan zijn en het lijden van patiënten in deze levensfase aanzienlijk kan verminderd worden. Het is niet alleen de patiënt, die lijdt onder zijn depressiviteit. Voor zijn naasten kan de voortdurende somberheid bijzonder moeilijk te dragen zijn en gevoelens van machteloosheid, irritatie en wanhoop oproepen. Het afscheid nemen kan belemmerd worden en het blijven bieden van steun wordt dan bemoeilijkt. Daarmee wordt de laatste levensfase van de patiënt tot een beproeving voor alle betrokkenen, hetgeen bij allen kan leiden tot de wens dat dit snel zou voorbijgaan¹.

De diagnosestelling is niet eenvoudig. Heel wat lichamelijke symptomen die tot de diagnostische (DSM IV) criteria van depressie horen (slapeloosheid, anorexie, gewichtsverlies, moeheid, futloosheid) kunnen net zo goed door een levensbedreigend ziekteproces zijn veroorzaakt¹. Ook kunnen de behandelingen vergelijkbare klachten uitlokken.

Er zijn modellen van interventie voor het benaderen van depressie bij personen met kanker², maar deze lijken eerder gereserveerd voor een beperkte groep patiënten die professioneel sterk zijn omringd.

Door gebrek aan evidentie over depressie in de palliatieve fase verwijzen we voor de medicamenteuze behandeling naar het hoofdstuk 'Zenuwstelsel' in het RVT-Formularium. **Nortriptyline** en **citalopram** komen in aanmerking. We wijzen nogmaals op de zeer betrekkelijke waarde van medicalisering voor deze problematiek.

Het gunstig effect van **psychostimulantia** (zoals methylfenidaat) dat bij deze indicatie is beschreven, is niet gebaseerd op goed uitgevoerd onderzoek maar op casuïstische mededelingen. Bij patiënten met een korte levensverwachting kan mogelijk voor dergelijk middel een plaats zijn¹.

1.2. Angst en acute agitatie

Er is geen methodologisch correcte studie over de behandeling van angst bij personen in de laatste levensfase³. Een **benzodiazepine** kan gebruikt worden. Afhankelijk van de levensverwachting van de patiënt en van het moment van opstarten is de behandeling bij voorkeur kort of verloopt ze intermitterend, dit vooral om geleidelijke afname van het anxiolytisch effect te voorkomen. **Lorazepam** kan, zoals aangegeven in het hoofdstuk 'Neurologie' van het RVT-Formularium, een goede eerste keuze zijn. Desnoods kan het middel parenteraal toegediend worden. **Midazolam**, subcutaan of intramusculair, kan een alternatief zijn. Wees bedacht op het optreden van (paradoxe) agitatie tengevolge van het gebruik van deze geneesmiddelen.

1.3. Verwardheid en delirium

Delirium is de meest frequente mentale aandoening bij stervenden en wordt gezien bij tot 9 op de 10 kankerpatiënten in de laatste levensfase^{1,4}. In het bijzonder lopen oudere patiënten die voorafgaand reeds cognitieve stoornissen vertoonden een belangrijk risico. Gebruik van middelen met een sedatief effect, anticholinergica e.d.m. zullen dit risico nog in de hand werken. Het abrupt staken van een langdurig gebruik van benzodiazepines is een belangrijke oorzaak van het optreden van delirante beelden. Ook opioïden kunnen een delier uitlokken. Wanneer de verschijnselen van een delier worden geïnterpreteerd als een reactie op de toename van de pijn, kan het verhogen van de dosis opioïden een verergering van het delier uitlokken. Dit kan gepaard gaan met het optreden van myoclonieën, epileptische insulten of hyperalgesie, waarbij het gehele lichaam pijn doet bij aanraking. ('opioïd induced neurotoxicity').

Let ook op andere oorzaken van onrust zoals een volle blaas, obstipatie, onvoldoende bestreden pijn of dyspnoe, en de extrapiramidale ongewenste effecten van neuroleptica en anti-emetica¹. Probeer in alle gevallen van verwardheid de patiënt zo weinig mogelijk alleen te laten. Tracht de patiënt duidelijk te maken dat allen die een rol spelen in de verzorging begrip kunnen opbrengen voor de situatie en waarborg een veilige omgeving voor de patiënt¹. Goede voorlichting aan de nabestaanden over de oorzaak en mogelijk verloop van deze in principe reversibele situatie is belangrijk. Indien geen oorzakelijke behandeling mogelijk is (bv. door het onderbreken of verminderen van een bepaalde behandeling) is een medicamenteuze behandeling soms noodzakelijk gedurende zeer korte tijd (bv. tot wanneer reversibele oorzaken zoals een infectie of dehydratie onder controle zijn). In andere gevallen blijft deze behandeling noodzakelijk tot aan het overlijden.

Neuroleptica, zoals **haloperidol**, kunnen als eerste keuze aangewezen zijn bij psychotisch gedrag of bij verwardheid. De ongewenste effecten, zeker deze op langere termijn, zijn irrelevant bij patiënten met een zeer korte levensverwachting. Men start bij voorkeur met een lage dosis (bv. 1 mg/dag), zo nodig langzaam op te drijven tot 5 mg/dag. Bij episodes van ernstige acute verwardheid kan een combinatie van hoge doses **haloperidol** (10 tot 30 mg per dag) met **midazolam** (15 tot 60 mg per dag) noodzakelijk zijn, beide subcutaan toegediend. Gebruik van benzodiazepines alleen n.a.v. een delirium is niet aangewezen: men moet steeds bedacht zijn op het optreden van paradoxale reacties in deze situaties.

1.4. Slaapproblemen

Deze doen zich bijzonder veel voor in de palliatieve fase. Het gaat niet altijd om insomnia. Er is ook sprake van hypersomnia, van circadiane stoornissen en parasomnia (zoals praten tijdens de slaap, nachtmerries en nachtingsten). Insomnia komt wel het vaakst voor.

De meeste niet-medicamenteuze benaderingen van insomnia zijn in de palliatieve fase niet meer haalbaar. Toch moet men proberen om de meest optimale omstandigheden te creëren (voldoende verduistering, aangepaste matras, geschikte omgevingstemperatuur, eventueel relaxerende massage, ...)

Binnen het kader van de palliatieve behandeling zijn geen harde onderzoeksresultaten terug te vinden over het nut van benzodiazepines of aanverwante middelen bij de aanpak van slapeloosheid⁵. In principe komt elk benzodiazepine in aanmerking. Een kort (of halflang) werkend **benzodiazepine** (bijvoorbeeld **lorazepam**) kan een keuze zijn.

2. Dyspnoe, hoest, stridor, doodstreutel

2.1. Dyspnoe

Kortademigheid is een veel voorkomende klacht in de eindfase van ernstige en progressief verlopende aandoeningen zoals COPD, kanker, hartfalen e.d.m. Gezien de vele, zowel maligne als niet-maligne oorzaken en beïnvloedende factoren, is een geïndividualiseerde aanpak van dyspnoe noodzakelijk⁶. Waar mogelijk is een etiologische aanpak uiteraard aangewezen (bv. bronchodilatatoren, bloedtransfusie, ...) Het invoeren van specialistische hulp is dikwijls nodig.

Bij veel patiënten zijn enkele algemene maatregelen toepasbaar. Het goed positioneren van de patiënt, fysiotherapie, relaxatietechnieken en geruststelling zijn zinvolle maatregelen. Het zorgen voor voldoende hoge luchtvochtigheid en een niet te hoge omgevingstemperatuur is eveneens nuttig.

Vermoedelijk is het nut van zuurstof zeer beperkt bij dyspnoeïsche patiënten die niet hypoxemisch zijn⁷. Het (continu of intermitterend) toedienen van **zuurstof** kan aanzien worden als een niet specifieke aanpak van kortademigheid⁶. Het is echter moeilijk te voorspellen welke patiënten nut zullen hebben van dergelijke behandeling¹. **Benzodiazepines**, zelfs aan lage doses, kunnen, door hun anxiolytisch en sedatief effect, de dyspnoe soms substantieel verbeteren. **Lorazepam** is hierbij een geschikte optie⁶. Indien parenterale toediening nodig is kan ook **midazolam** in aanmerking komen.

Systemisch (bv. subcutaan) toegediende **opioïden**, zoals **morfine**, (in lage dosis, indien nog geen opioïden werden toegediend) geven een gunstig effect bij dyspnoe^{8,9}. Zorgvuldig evalueren van het effect is essentieel¹⁰. Transdermaal toegediende fentanyl blijkt minder geschikt gezien de wisselende behoefte aan opioïden¹¹. Bij acute aanval van dyspnoe kan een snelwerkend opioïd zinvol zijn.

De combinatie van een anxiolyticum met morfine kan eveneens een optie zijn bij het verlichten van ernstige dyspnoe. Zo lijkt het continu toedienen van morfine samen met midazolam (5 mg om de 4 uur) het dyspnoegevoel positief te beïnvloeden¹².

Corticosteroiden kunnen nuttig zijn bij uitgesproken luchtwegobstructie. Specialistisch advies is vaak gewenst⁶. Over het nut van acetylcysteïne via nebulisatie bij patiënten (die nog kunnen ophoesten) bestaat discussie.

2.2. Hoest

Hoest kan zeer veel verschillende oorzaken hebben, en diverse oorzaken kunnen bij dezelfde patiënt tegelijk voorkomen¹³. Zorg bij de behandeling in eerste instantie voor voldoende luchtvochtigheid.

Men kan pogen met **codeïnesiroop** (of zelfs met eenvoudige siroop (sirupus simplex) zonder codeïne) een hardnekkige, 'droge' hoest symptomatisch te bestrijden. Ook **morfine** peroraal (bv. 2,5 tot 5 mg om de 4 uur) kan helpen bij onstilbare hoest. Indien de patiënt reeds morfine gebruikt kan de dosis met 1/3 tot de helft verhoogd worden¹.

Indien mucus een probleem vormt, kan nebulisatie van **fysiologische zoutoplossing** een uitkomst bieden. Tapotage heeft geen zin¹.

Bij bijzonder hevige en onstilbare hoest kan verneveling van lokale anesthetica zoals lidocaïne of bupivacaïne aangewezen zijn. Het advies van de experts is echter niet eensluidend: deze behandeling is niet zonder gevaar (bronchospasmen kunnen optreden) en wordt volgens sommigen moeilijk getolereerd. In ieder geval wordt dergelijke behandeling best niet opgestart zonder specialistisch advies.



Indien overdreven speekselsecretie een probleem vormt, kan het subcutaan toedienen van het anticholinergicum **hyoscinehydrobromide (scopolamine)** (magistraal voor te schrijven, aan een dosis van 0,25 mg per ampulle) nuttig zijn. Glycopyrroniumbromide, dat een kort halfleven heeft en een minder duidelijk absorptiepatroon, is een (duur) alternatief.

De behandeling van *hemoptoe* is afhankelijk van de ernst van de bloeding en de oorzaak en prognose van de aandoening. Waar mogelijk is uiteraard een etiologische behandeling te verkiezen. Bij een geringe bloeding kan **tranexaminezuur** nuttig zijn.

2.3. Stridor

Stridor is voor de patiënt en zijn omgeving vaak een zeer beangstigend symptoom. Vooreerst kan correct positioneren van de patiënt, namelijk zo recht mogelijk, voor verlichting zorgen. Corticosteroiden, zoals **dexamethason** (16 mg per dag), kunnen de hinder snel verbeteren. Sommige experts associëren hieraan midazolam om angstsymptomen te onderdrukken. De tussenkomst van een specialist (bv. plaatsen van een stent,...) is vaak noodzakelijk.

2.4. Doodsreutel

Doodsreutel kan worden verminderd door beperking van de vochttoediening, het positioneren van de patiënt in een laterale houding met de borstkas opgeheven, aspireren en het gebruik van een anticholinergicum, zoals subcutaan **hyoscinehydrobromide (scopolamine)** (250 tot 400 µg, in totaal 1,5 mg/dag) of subcutaan **butylhyoscinebromide** (20 mg, in totaal 60 mg/dag)^{1,14}. Ook subcutaan **atropine** (0,5 mg, tot 3 mg/dag) blijkt even effectief als voorgaande middelen¹⁵. **Glycopyrroniumbromide** (200 µg SC) is een alternatief¹⁶, maar er bestaat met de eerder genoemde middelen geen vergelijkend onderzoek, behalve met scopolamine. Het werkt trager dan de andere middelen maar zou minder centraal-nerveuze effecten en minder tachycardie uitlokken¹⁷.

Vroegtijdige (preventieve) behandeling blijkt in de praktijk effectiever dan een laattijdige aanpak.

3. Nausea en braken, hik, obstipatie en intestinale obstructie

3.1. Nausea en braken

Een etiologische aanpak is te verkiezen, maar niet altijd mogelijk. De toedieningsweg voor de medicamenteuze behandeling wordt gekozen in functie van de toestand van de patiënt.

Nausea en braken kunnen een probleem zijn tijdens de eerste week van een behandeling met opioïden of bij een te hoge (start)dosis of een te snelle dosisverhoging van opioïden. Ook een door opioïden uitgelokte obstipatie kan verantwoordelijk zijn. Na aanpassen van de dosering van morfine of eventueel veranderen van opioïd, kan **metoclopramide** (4dd 10 à 20 mg per os; 40 à 100 mg s.c.) gebruikt worden. Over de doeltreffendheid van domperidon bestaat geen duidelijkheid¹⁸.

Haloperidol (2dd 1 à 2 mg per os of s.c.) is, op basis van casuïstische mededelingen, een alternatief¹⁹. Er zijn geen RCT's over het gebruik van haloperidol in deze indicatie²⁰.

Nausea of braken als gevolg van chemotherapie reageren zeer goed op 5HT₃-receptorantagonisten (granisetron, ondansetron, tropisetron), maar het voorschrijven van deze geneesmiddelen valt binnen de bevoegdheid van de specialist. Dit geldt eveneens voor de NK₁-antagonisten (aprepitant). Het effect van de 5HT₃-receptorantagonisten kan nog verhoogd worden door het gelijktijdig toedienen van **dexamethason** (bvb. 2-4 mg). Vooral bij laattijdig braken (met een zeker tijdsinterval tussen toediening van de chemotherapie en start van het braken) kan associatie van corticosteroiden zinvol zijn^{21,22}. Ook metoclopramide is werkzaam¹⁸.

Bij nausea en braken ten gevolge van metabole oorzaken zoals nierinsufficiëntie en hypercalcemie (bv. bij patiënten met botmetastasen), is **haloperidol** (2dd 1 à 2 mg s.c.) doeltreffend. I.v. zoledronaat kan de hypercalcemie corrigeren en de daarmee geassocieerde nausea gunstig beïnvloeden.

Bij functionele gastroparese is een (parenteraal) prokineticum zoals **metoclopramide** eerste keuze¹.

Bij verhoogde intracranieële druk is **dexamethason** (start met 8 à 16 mg/dag, nadien terug te brengen tot 4 à 6 mg/dag) te verkiezen. Het antihistaminicum **cyclizine** (alleen magistraal beschikbaar, 3 maal 25 à 50 mg per dag) is een alternatief.

Bij nausea en braken als gevolg van vestibulair lijden worden **cyclizine** of hyoscinehydrobromide aanbevolen^{1,19}. De huidige gegevens laten niet toe om voor deze klachten **cannabinoiden** een plaats te geven^{18,23}.

3.2. Hik

Er zijn diverse niet-medicamenteuze maatregelen mogelijk, alle met wisselend effect en afhankelijk van de toestand van de patiënt niet steeds haalbaar of uitvoerbaar: de adem inhouden met de nek in extensie, prikkelen van neus of farynx, valsava manoeuvre, ...



Metoclopramide (3 maal 10 mg/dag) is een goede keuze bij de behandeling van hik indien deze het gevolg is van gastrische stase of uitzetting van de maag. Indien dit geen resultaat geeft of daar waar geen duidelijke oorzaak voor hik aantoonbaar is of een etiologische behandeling onmogelijk is, komt ook **haloperidol** in aanmerking. Gebruik van andere middelen (baclofen, chlopropromazine, gabapentine, midazolam) vallen binnen de competentie van de specialist²⁴.

3.3. Obstipatie

In preventie en behandeling van obstipatie zijn er medicamenteuze en niet-medicamenteuze maatregelen mogelijk. Schep een gunstige 'sanitaire' omgeving met respect voor privacy en mogelijkheden van de patiënt. Zorg in de mate van het mogelijke voor voldoende vochtinname en lichaamsbeweging.

Een preventieve medicamenteuze behandeling van obstipatie is noodzakelijk bij het opstarten van diverse geneesmiddelen (in het bijzonder bij het starten van zowel zwakke als sterkwerkende opioïden).

Indien toch obstipatie optreedt zijn een correcte auto- en hetero-anamnese noodzakelijk voor een correcte evaluatie van de etiologie en het vermoedelijk verloop. De oorzaak kan ziektegerelateerd zijn (bv. hypercalcemie t.g.v. botmetastasen) en/of door medicatie uitgelokt. Ook bijkomende aandoeningen kunnen een rol spelen (diabetes, hypothyroïdie, hypokaliëmie, hemorrhoiden, anale fissuur, ...)¹. Intestinale obstructie moet worden uitgesloten. Bij twijfel hierover mogen enkel **osmotische laxativa** gebruikt worden (**sorbitol of lactulose**).

Indien de patiënt gedurende 3 tot 4 dagen geen stoelgang heeft, moet een rectaal toucher worden uitgevoerd voor het opsporen van fecalomen. Overloopdiarree (of paradoxale diarree) kan wijzen op fecalomen. Bij twijfel is een rectaal toucher aangewezen. Indien het rectum vol (harde) fecalomen zit is manuele verwijdering nodig (eventueel na zachter maken van de stoelgang met glycerinesuppositoria, eventueel gecombineerd met bisacodyl rectaal). Een klein lavement met bv. natriumdocusaat of natriumcitraat kan eveneens zinvol zijn²⁵. Zit het rectum vol zachte stoelgang: toedienen van een oraal laxativum met overwegend stimulerend effect op de peristaltiek (**bisacodyl**) en eventueel supplementair ook rectale toediening. Bij afwezigheid van stoelgang in het rectum: orale toediening van een peristaltiek stimulerend laxativum (**bisacodyl**) en een osmotisch laxativum (**sorbitol**). Het gebruik van een macrogol dat ook gebruikt wordt voor een echte 'darmreiniging' is eveneens een optie. Hierbij moet echter een grote hoeveelheid vocht over een relatief korte tijd worden toegediend, iets wat vaak moeilijk haalbaar is en niet bijdraagt tot het comfort van een patiënt in een palliatieve setting. Al deze aanbevelingen zijn gebaseerd op empirische bevindingen en 'expert opinion', want over de behandeling van obstipatie in de palliatieve fase bestaan geen RCT's.

Een product waarover wel dubbelblind onderzoek bestaat is naltrexon, een morfine-antagonist die de bloed-hersenbarrière niet overschrijdt en dus de centraal-nerveuze effecten van opioïden (zoas het analgetisch effect) niet beïnvloedt, maar wel de perifere effecten (o.a. op het maag-darmstelsel). In België is dit product geïndiceerd bij de behandeling van opioïdverslaafden. Onderzoek over de werkzaamheid bij door opioïden-uitgelokte obstipatie toonde een effect aan dat iets beter was dan placebo. De dubbelblinde onderzoeksduur was echter zeer gering (max. 14 dagen) en het aantal patiënten beperkt. Prescrire bestempelt het middel als 'eventueel nuttig'²⁶. Ook andere kritische tijdschriften spraken zich in dezelfde zin uit²⁷. Het lijkt te vroeg om over deze aanpak een betrouwbare uitspraak te doen.

3.4. Intestinale obstructie

Waar chirurgie, in principe de voorkeursbehandeling, geen uitkomst kan bieden of niet wenselijk is, dienen alternatieve maatregelen zich aan (bvb. een maagsonde bij hoge obstructie).

Er is ook een plaats voor medicamenteuze behandeling²⁸ (met dien verstande dat de obstructie hiermee niet wordt opgeheven). Deze behandeling is steeds parenteraal. Er kan met de volgende combinatie worden gestart: **morfine + butylhyoscinebromide + haloperidol**. De eerste twee zijn bedoeld om de koliekpijnen die met een obstructie gepaard gaan te bestrijden, haloperidol wordt gebruikt voor zijn anti-emetisch effect. Wegens zijn anti-oedemateus effect wordt hieraan vaak **dexamethason** toegevoegd, maar hierover bestaat controversie. Octreotide (een somatostatine analoog) wordt in sommige bronnen aanbevolen²⁹. Dit dure geneesmiddel is in België niet geregistreerd en niet terugbetaald voor deze indicatie.

4. Anorexie, cachexie en vermoeidheid

4.1 Anorexie, cachexie

Vooraleer een behandeling bij een cachectische en/of anorectische patiënt in te stellen, is het belangrijk aan de patiënt, zijn omgeving en verzorgers duidelijk te maken wat men hiervan kan verwachten³⁰. Noch intensieve voeding, noch een medicamenteuze aanpak van anorexie hebben enige weerslag op de overlevingsduur bij een gevorderd ziekteproces. Eenvoudige maatregelen zoals de maaltijden een aantrekkelijk uitzicht geven, dragen hieraan soms meer toe bij dan gesofisticeerde medicamenteuze of technische benaderingen.

Er is te weinig betrouwbaar onderzoek gebeurd om een uitspraak te doen over medisch geassisteerd voeden in het kader van de palliatieve zorg³¹. Dit geldt overigens ook voor wat medisch geassisteerd hydrateren aangaat³².

Een in de palliatieve zorg bijzondere situatie is deze van oudere patiënten met gevorderde dementie, die niet meer kunnen eten of slikken. Bij deze patiënten wordt wel eens overgegaan tot sondevoeding, hetzij nasogastrisch, hetzij via PEG-sonde. Nochtans is van dergelijke aanpak niet aangetoond dat ze levensverlengend zou werken, noch dat de levenskwaliteit of de voedingstoestand van de patiënt ermee zou verbeteren. Er is evenmin gunstig effect bij de preventie van het ontstaan van drukulcera aangetoond³³. We raden aan in deze situatie niet geforceerd te hydrateren of te voeden. Corticosteroiden hebben een zuiver subjectief gunstig effect op het *anorectisch gevoel* en de *vermoeidheid* van de patiënt. Een dagelijkse dosis van of equivalent aan 5 mg **dexamethason** (dat subcutaan kan worden toegediend) wordt aanbevolen. Het effect houdt meestal maar enkele weken aan³⁴. Gezien de ongewenste effecten op langere termijn en het verdwijnen van het effect bij aanhoudende behandeling is dergelijke maatregel vooral toepasbaar bij een korte levensverwachting of ook als kortdurende symptomatische behandeling (maximaal 4 weken) bij patiënten met een langere levensverwachting wanneer er een reden is om te verwachten dat de vermoeidheid tijdelijk is (bv. gedurende of direct na chemotherapie)³⁰.

Bij *anorexie* zouden zeer hoge doses progestagenen (medroxyprogesteronacetaat, megestrolacetaat) een beperkt nut hebben. Hun werkzaamheid op gebied van levenskwaliteit staat niet vast³⁵, net zo min als een eetluststimulerend effect bij zeer oude patiënten, pas uit het ziekenhuis ontslagen (en niet binnen de palliatieve zorg)³⁶. Hiervoor zijn deze middelen in België ook niet geregistreerd. De tijd tot het *in werking* treden blijkt vrij lang. De beslissing om deze producten eventueel toch te gebruiken gebeurt in overleg met de specialist. Een Cochrane review³⁷ toont aan dat gebruik van megestrol wel kan leiden tot verhoogde eetlust en gewichtstoename, maar plaatst een vraagteken bij het effect op levenskwaliteit.

Prokinetica (**metoclopramide** of **domperidon**) kunnen zinvol zijn bij anorectische patiënten die bovendien nauseeus zijn of klagen van een snel verzadigingsgevoel.

Over zogenaamde "eetlust stimulerende middelen" (zoals bv. het antihistaminicum cryptoheptadine) zijn geen ernstige gegevens terug te vinden.

4.2. Vermoeidheid

Van psychosociale interventies is een bescheiden effect op *vermoeidheid* bij kankerpatiënten aangetoond³⁸.

Volgens een Cochrane review wijst de huidige evidentie (op basis van studies bij een beperkt aantal patiënten) op een klinisch relevant effect van methylfenidaat en hematopoietische middelen bij kankergerelateerde *vermoeidheid*³⁹. De beperkte gegevens laten niet toe om een verantwoorde selectie voor deze geneesmiddelen te maken, maar kunnen het gebruik ervan, na specialistisch advies, rechtvaardigen. Een recentere meta-analyse wijst erop dat hematopoietische middelen weliswaar de levenskwaliteit van anemische kankerpatiënten positief beïnvloeden, maar anderzijds op een significante wijze het risico van overlijden en optreden van ernstige ongewenste effecten (ondermeer trombotische voorvallen) vergroten⁴⁰.

Corticosteroiden hebben een zuiver subjectief gunstig effect op het *anorectisch gevoel* en de *vermoeidheid* van de patiënt (zie boven). Progestagenen zijn voor vermoeidheid niet werkzamer dan placebo³⁹.

5. Mondzorg

Allerhande mondproblemen kunnen zich voordoen bij patiënten in de palliatieve fase: xerostomie, halitosis, smaakstoornissen, ontstekingen en infecties van de mondholte en pijn^{1,41,42}.

5.1. Algemene principes

Het dagelijks inspecteren van de mondmucosa en een adequate vochttoediening is primordiaal. Het gebruiken van een zachte tandenborstel voor het minstens twee maal daags reinigen van tanden, tandvles en tongrug is een eenvoudige maar doeltreffende maatregel. Het reinigen moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren, om bij immuungedepremerde patiënten geen bacteriëmie via kwetsuren in de mond te veroorzaken. De mond regelmatig spoelen met (lauw) water (of fysiologische zoutoplossing), eventueel met **chloorhexidine 2%** is eveneens nuttig, zeker bij patiënten met een verhoogd risico van bacteriële infectie. Dit laat toe om debris te verwijderen. Zuigen op stukjes ongezoete ananas (vers of uit blik) kan een 'beslagen' tong snel zuiveren. Ook yoghurt en koolzuurhoudende dranken kunnen helpen om een beslagen tong te reinigen. Let op voor verslikken.

5.2. Xerostomie

Xerostomie of monddroogte kan veroorzaakt worden door een systemische aandoening, dehydratie, het voortdurend door de mond ademen, het inademen van niet-gehydrateerde zuurstof, het anticholinerge effect van bepaalde

geneesmiddelen, chemotherapie of lokale radiotherapie. Behandeling van de oorzaak is, indien mogelijk, vanzelfsprekend. Het laten smelten van ijsblokjes (in een gaasje verpakt) in de mond of het regelmatig drinken van kleine slokjes koud water kan helpen. Ook (suikervrije) kauwgom of snoepjes kunnen verlichting geven. Ook kunstspeeksel kan verlichting brengen (bv. na radiotherapie).

Van **pilocarpine** is de werkzaamheid aangetoond (deze is maximaal binnen het uur) vooral wanneer de xerostomie door medicatie geïnduceerd is of door een speeksel-klieraandoening wordt veroorzaakt^{43,44}. Hiertoe kan pilocarpine magistraal in gelulen (à 5 mg, 3 maal daags in te nemen) worden voorgeschreven. Het kan wel storende ongewenste effecten veroorzaken, zoals overmatig transpireren, blaas- en darmklachten. Het effect op xerostomie na radiotherapie is niet groot⁴³.

Het gebruik van stokjes met glycerine en citroen ('lemon swabs') wordt afgeraden: glycerine kan leiden tot verdere uitdroging van de mond mucosa en de swabs kunnen pijn uitlokken¹. Het citroenzuur kan ook het tandglazuur aantasten, maar dit lijkt van ondergeschikt belang in de palliatieve context.

5.3. Halitose

Halitose (of foetor ex ore) is geen specifiek probleem in de palliatieve levensfase maar komt er wel frequent bij voor en vindt in de overgrote meerderheid der gevallen zijn oorzaak in de mond. Ook hier geniet een oorzakelijke behandeling de voorkeur. Een goede mondhygiëne is een must (zie boven)⁴⁵⁻⁴⁷. Infecties moeten behandeld worden. Halitose te wijten aan tumoringroei in de mond, keel of slokdarm of door infectie met anaëroben kan worden behandeld met metronidazol (of eventueel clindamycine) per os. Fecale geur kan wijzen op (beginnende) obstructie.

5.4. Smaakstoornissen

Smaakstoornissen kunnen het gevolg zijn van mondhygiënische problemen, diverse onderliggende aandoeningen, medicatie, infecties in de mond... Indien een oorzakelijke behandeling niet mogelijk is, zijn de therapeutische mogelijkheden beperkt tot het onderhouden van een goede mondhygiëne.

5.5. Mondinfecties

Het overgrote deel van de mondinfecties in de palliatieve fase zijn schimmelinfecties met *Candida* als de belangrijkste verwekker. Bij orale candidose wordt **miconazol** (in orale gel) vaak als eerste keuze aanzien⁴⁸, hoewel er t.o.v. placebo geen bewijs bestaat voor candidosebehandeling bij patiënten die chemo- of radiotherapie krijgen⁴⁹. Ook voor nystatine (topisch gebruik) is er een plaats in de behandeling van orofaryngeale mycosen⁴². Bij immuungedepimeerde patiënten of bij candida-infecties die binnen 1 week onvoldoende reageren op een topische behandeling, wordt oraal fluconazol (50 mg/dag gedurende 1 week) als de voorkeursbehandeling aangeraden.

5.6. Pijnlijke mond

Bij pijnlijke mond mucosa door stomatitis al dan niet met ulcera of aften, is de oorzaak soms duidelijk (bv. cytostatica of radiotherapie) maar niet altijd te voorkomen of etiologisch te behandelen. De richtlijnen^{1,42} zijn niet eenduidig. Bij ulcera of aften wordt o.a. het gebruik van een gel op basis van **lidocaïnehydrochloride visceuze oplossing**, aangeraden. Bij meer diffuse letsels en branderig gevoel in mond en keel wordt, naast het gebruik van systemische pijnstilling, het gebruik van sucralfaatsuspensie geadviseerd of eventueel een magistraal te bereiden morfine-houdend mondspoelmiddel (morfine 0,2%)¹. Zeer regelmatig (om het uur) spoelen met steriele fysiologische zoutoplossing lijkt ook zinvol. Specialistisch advies lijkt raadzaam.

6. Huidzorg

Een correcte verpleegkundige zorg is primordiaal om decubitusproblemen te vermijden⁴¹. Middelen (bvb. matrassen, kussens) en maatregelen (bvb. positionering) die de druk en schuifkracht verminderen zijn hierbij zeer belangrijk⁵⁰. Maar ook de beste zorgen kunnen niet altijd voorkomen dat er decubitusletsels ontstaan. De behandeling van decubitus werd uitgebreid besproken in een eerdere Geneesmiddelenbrief (sept 2007).

De aanpak van maligne ulceraties van de huid vraagt bijzondere zorgen die best door of in samenspraak met de specialist worden toegediend.

Uiteraard moeten huidulcera lege artis worden verzorgd: zo nodig het wondoppervlak spoelen met fysiologische oplossing of lauw kraantjeswater (bv. via stortbad) om debris te verwijderen. Pleisters geschikt om sterk exsuderende wonden te behandelen (bv. hydrocolloïdverbanden e.d.m.) kunnen noodzakelijk zijn. Bij sterk ruikende wonden kan verzorgen met geurabsorberende verbanden die koolstof bevatten geprobeerd worden (bv. Carbonet®, Carboflex®). Oraal of topisch (over het effect van de combinatie van beide is niets bekend) metronidazol kunnen de concentratie

van de anaërobe bacteriën die vaak voor de geurhinder verantwoordelijk zijn, in belangrijke mate doen verminderen⁵¹. Topisch metronidazol kan bereid worden à 1% in carbomeergel.

Gegevens uit casuïstische mededelingen of uit kleine gecontroleerde studies, met soms tegenstrijdige resultaten, wijzen er op dat topische opioïden zinvol kunnen zijn bij de behandeling van pijnlijke maligne of benigne huidulcera. Dit probleem zou zich voordoen bij ongeveer een kwart van de 'hospice'-patiënten (vergelijkbaar met patiënten in een palliatieve eenheid). Meestal wordt een magistrale bereiding van morfinesulfaat in een hydrogel (bv. Morfinesulfaat 10 mg in 8 g Intrasite®; deze bereiding zou 28 dagen stabiel blijven.) aanbevolen. De frequentie van toediening is afhankelijk van de ernst van de klachten en de respons. Deze behandeling zou ook werkzaam zijn bij pijn toestanden refractair aan opioïden via algemene weg. Het aanbrengen van dergelijke gel bij sterk exsuderende wonden is problematisch. Misschien is deze behandeling, ook met de bijhorende beperkingen en onzekerheden, het overwegen waard, mede gezien de doorgaans geringe ongewenste effecten⁵².

Jeuk kan, naast algemene oorzaken (icterus, nierfalen, lymfoom, medicatie, ...) het gevolg zijn van een droge huid. In dit geval is regelmatig gebruik van hydraterende lotions of crèmes aangewezen. Lokaal aanbrengen van **menthol** (1% in crème of waterpasta) of van **hydrocortison** (1% in crème) is werkzaam, evenals het toedienen van een antihistaminicum zoals **cetirizine** (of loratadine). Sommige experts twijfelen aan het jeukwerende effect van de 'nieuwere' antihistaminica en stellen voor de oudere middelen zoals dimetindeenmaleaat te gebruiken. Evidentie hierover is niet te vinden.

7. Koorts

Tumorkoorts kan een paraneoplastisch fenomeen zijn en treedt op bij 5% van de kankerpatiënten¹. Het is een bekend verschijnsel bij de ziekte van Hodgkin en (acute) leukemie. Maar in principe kan dit bij alle maligne tumoren voorkomen en een belastend symptoom zijn voor een patiënt in de palliatieve fase. Uiteraard zijn infecties of bv. een longembool in deze situatie ook mogelijke en meer frequente oorzaken van koorts.

Indien tot de diagnose van tumorkoorts wordt besloten, kunnen **NSAID's** aan lage doses (bv. ibuprofen 200-400 mg 3 maal daags; diclofenac 25 mg 3 maal daags) en **corticosteroiden** (bvb. dexamethason 4-8 mg per dag, per os of sc) effectieve middelen zijn, wanneer **paracetamol** niet werkzaam is¹. Afkoelen van de patiënt kan via aanpassen van de omgevingstemperatuur, ventilatie e.d.m., ijspakkingen zijn oncomfortabel en dus niet aangewezen.

Terminale koorts wordt meestal niet behandeld, tenzij de kans op stuipen reëel is. De ongewenste effecten eigen aan deze behandeling kunnen voor de patiënt meer belastend zijn dan de koorts zelf. Bovendien is de ervaring dat terminale koorts meestal niet wijkt met koortswerende middelen, doch vaak een signaal is dat het einde niet lang meer op zich laat wachten.

De referentielijst kan geraadpleegd worden op de website: www.formularium.be

Hoofredactie: Jean Pierre Sturtewagen

Eindredactie: J. Vandenhoven

Redactie: J. Baguet, D. Boudry, T. Christiaens, A. Courtens, K. D'Hollander, T. Gilliet, J. Lannoy, I. Leunckens, W. Staessen, I. Tigra, S. Vanderdonck, J. Van Elsen, A. Van Venrooij, K. Verhofstadt.

Correspondentie-adres voor de inhoud van de Geneesmiddelenbrief: redact@formularium.be; fax 09/265 76 49

Correspondentie-adres voor abonnementen, adreswijzigingen: Kleindokkaai 3-5, 9000 Gent; tel 09/265 76 40; fax 09/265 76 49; e-mail: secret@formularium.be

Verantwoordelijke uitgever: K. Verhofstadt, Bonsgrachtstraat 1, 9070 Destelbergen

Website: www.formularium.be

De Geneesmiddelenbrief komt tot stand met financiële steun van het RIZIV, dat de onafhankelijkheid van de redactie respecteert.



Referenties

1. <http://www.palliative.nl>
2. Strong V, Waters R, Hibberd C et al. Management of depression for people with cancer (SmaRT oncology 1): a randomised trial. *Lancet* 2008;72:40-8.
3. Jackson KC, Lipman AG. Drug therapy for anxiety in palliative care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 1. Art. No.: CD004596. DOI: 10.1002/14651858.CD004596.
4. Breithart W, Alici Y. Agitation and delirium at the end of life. *JAMA* 2008;300:2898-910.
5. Hirst A, Sloan R. Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD003346. DOI: 10.1002/14651858.CD003346.
6. Anonymous. Palliative cancer care: dyspnoea. *Clinical Knowledge Summaries* 2007. http://cks.library.nhs.uk/palliative_cancer_care_dyspnoea
7. Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. *J Clin Oncol* 2008;26:2396-404.
8. Abernethy A, Currow D, Frith P et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 2003;327:523-8.
9. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002;57:939-44.
10. Muers M. Opioids for dyspnoea. *Thorax* 2002;57:922-3.
11. Jennings A, Davies A, Higgins J et al. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD002066. DOI: 10.1002/14651858.CD002066.
12. Navigante A, Cerchietti L, Castro M et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:38-47.
13. Anonymous. Palliative cancer care: cough. *Clinical Knowledge Summaries* 2009. http://cks.library.nhs.uk/palliative_cancer_care_cough
14. Anonymous. Palliative cancer care: secretions. *Clinical Knowledge Summaries* 2007. http://cks.library.nhs.uk/palliative_cancer_care_secretions/management/quick_answers/scenario_noisy_respiratory_secretions#261309006.
15. Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. *J Pain Symptom Manage* 2009;38:124-33.
16. Back I, Jenkins K, Blower A et al. A study comparing hyoscine hydrobromide and glycopyrrolate in the treatment of death rattle. *Palliat Med* 2001;15:329-36.
17. Anonymous. Hypersalivation – can glycopyrronium be used to treat it? NHS 2008 www.nelm.nhs.uk
18. Keeley P. Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2009 [cited September 30]. www.clinicalevidence.bmj.com
19. Koelewijn M, Wanrooij B. De behandeling van misselijkheid en braken in de palliatieve fase. *Huisarts Wet* 2005;48:179-85.
20. Perkins P, Dorman S. Haloperidol for treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD006271. DOI: 10.1002/14651858.CD006271.pub2.
21. O'Brien C. Nausea and vomiting. *Can Fam Phys* 2008;54:861-3.
22. Hesketh P. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358:2482-94.
23. Anonymous. Therapeutisch gebruik van cannabis. *Folia Pharmacotherapeutica* 2002;29:14-5. www.bcfi.be
24. Anonymous. Hiccups. *Clinical Knowledge Summaries* 2008. <http://www.cks.library.nhs.uk/hiccups>
25. Anonymous. Palliative cancer care: constipation. *Clinical Knowledge Summaries* 2008. http://cks.library.nhs.uk/palliative_cancer_care_constipation/management/detailed_answers/preventing_faecal_loading_impaction#-312912
26. Anonymous. Méthylhantrexone. Constipation sous morphinique: guère plus efficace qu'un placebo. *Rev Prescrire* 2009;29:172.
27. Anonymous. *Arznei-Telegramm* 2008;39:102-4.
28. Baines M. ABC of palliative care. Nausea, vomiting, and intestinal obstruction. *BMJ* 1997;315:1148-50.
29. Anonymous. Soulager l'occlusion intestinale en fin de vie: un traitement empirique. *Rev Prescrire* 2004;256:851-2.
30. Bruera E. ABC of palliative care. Anorexia, cachexia, and nutrition. *BMJ* 1997;315:1219-22.
31. Good P, Cavenagh J, Mather M, Ravenscroft P. Medically assisted nutrition for palliative care in adult patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006274. DOI: 10.1002/14651858.CD006274.pub2.
32. Good P, Cavenagh J, Mather M, Ravenscroft P. Medically assisted hydration for adult palliative care patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD006273. DOI: 10.1002/14651858.CD006273.pub2.
33. Sampson EL, Candy B, Jones L. Enteral tube feeding for older people with advanced dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007209. DOI: 10.1002/14651858.CD007209.pub2.
34. Wanrooij B, Koelewijn M, de Graeff A. Het gebruik van corticosteroïden in de palliatieve zorg. *Huisarts Wet* 2006;49:466-71.
35. Anonymous. Médroxyprogestérone et soins palliatifs. Pas d'impact sur la qualité de vie. *Rev Prescrire* 2000; 20:338-9.

36. Reuben D, Hirsch S, Zhou K et al. The effects of megestrol acetate suspension for elderly patients with reduced appetite after hospitalization: a phase II randomized clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:970-5.
37. Berenstein G, Ortiz Z. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004310. DOI: 10.1002/14651858.CD004310.pub2.
38. Goedendorp MM, Gielissen MFM, Verhagen CAHHVM, Bleijenberg G. Psychosocial interventions for reducing fatigue during cancer treatment in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD006953. DOI: 10.1002/14651858.CD006953.pub2.
39. Minton O, Stone P, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M. Drug therapy for the management of cancer related fatigue. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD006704. DOI: 10.1002/14651858.CD006704.pub2.
40. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180(11).DOI:10.1503/cmaj.090470.
41. Regnard C, Allport S, Stephenson L. ABC of palliative care. Mouth care, skin care, and lymphoedema. *BMJ* 1997;315:1002-5.
42. Anonymous. Palliative cancer care. *Clinical Knowledge Summaries* 2009. http://cks.library.nhs.uk/palliative_cancer_care
43. Anonymous. Pilocarpine orale. *Rev Prescrire* 2002;22:167-70.
44. Anonymous. Pilocarpine. *Geneesmiddelenbulletin* 2002;36:10-1.
45. Fedorowicz Z, Aljufairi H, Nasser M, Outhouse TL, Pedrazzi V. Mouthrinses for the treatment of halitosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD006701. DOI: 10.1002/14651858.CD006701.pub2.
46. Chevalier P. Antiseptische mondspoelingen voor de behandeling van halitose *Minerva* 2009;8:46-7.
47. Scully C, Porter S. Halitosis. *BMJ Clinical Evidence* [online] 2008 [cited September 30]. www.clinicalevidence.bmj.com
48. Farmacotherapeutisch Kompas. Middelen bij keel-, neus- en ooraandoeningen. *Farmacotherapeutisch Kompas* 2006, p. 625-44. www.fk.cvz.nl
49. Pankhurst C. Candidiasis (oropharyngeal). *BMJ Clinical Evidence* [online] 2006 [cited Dec 20]. www.clinicalevidence.bmj.com
50. Anonymous. Chronische wonden bij ouderen: oorzaken en preventie. *Geneesmiddelenbrief* september 2007. www.farmaka.be
51. Anonymous. Palliative cancer care: malignant ulcer of the skin. *Clinical Knowledge Summaries* 2009. http://cks.library.nhs.uk/palliative_malignant_ulcer
52. NHS. Are topical opioids useful in the management of skin ulcers in palliative care patients? *NHS* 2009. www.nelm.nhs.uk