

# **HIK**

## **Colofon**

Auteurs :

Patrick Simons M.D.: huisarts (Halle) en teamarts van PTZ team Omega (Wemmel)  
Hendrik Reynaert M.D. Prof. gastroenterologie, Universitair Ziekenhuis Brussel  
Bie Lambrechts: palliatief verpleegkundige van PTZ team Omega (Wemmel)

## **Inleiding**

Hik (in Latijn singultus) wordt gedefinieerd als het herhaald, onwillekeurig samentrekken van het middenrif (vaak eenzijdig, meestal links) en van de hulpademhalingspijpen, hetgeen leidt tot een plotselinge inspiratie, na 35 milliseconden gevolgd door het plots sluiten van de glottis. Dit laatste veroorzaakt het karakteristieke geluid van de hik. Tijdens de hik treedt er een relaxatie op van de onderste slokdarmsfincter, hetgeen kan leiden tot reflux van maaginhoud. Men heeft lang gespeculeerd over de functie van de hik (een foetus heeft bvb. ook regelmatig de hik) maar actueel is men het erover eens dat de hik nutteloos en afonctioneel is en beschouwd dient te worden als een pathologische reflex. Men onderscheidt acute (< 48 uur) en chronische hik (> 48 uur). Chronische hik, die langer dan 2 maanden duurt, wordt ook wel hardnekkige hik genoemd. Er zijn gevallen beschreven van jaren-durende hik. Acute hik is voor de meesten onder ons banaal en gaat vaak spontaan voorbij. Chronische hik kan leiden tot malnutritie, dehydratie, reflux-oesofagitis, slaapproblemen, uitputting, hartritme stoornissen, angst, depressie en soms zelfmoordgedrag. Chronische hik is belastend voor het individu én zijn omgeving. Palliatieve patiënten, wier draagkracht per definitie verminderd is, kunnen reeds lijden onder kortdurende hik. Bij hen dient sneller medicamenteus ingegrepen te worden i.g.v. hik dan bij niet-palliatieve patiënten.

Acute hik en hik van minder dan 2 maanden komt evenredig voor bij mannen en bij vrouwen. Hardnekkige hik (> 2 maanden) komt veel vaker voor bij mannen (83%) dan bij vrouwen en vooral op oudere leeftijd (> 50 jaar). Hik komt voor bij 7% van patiënten met kanker in de palliatieve fase. Er zijn geen gegevens bekend over prevalentie van hik bij andere levensbedreigende ziekten. Hik komt het meest voor 's avonds.

## **Pathofysiologie**

Hik kan ontstaan als gevolg van perifere of centrale prikkels (zie hoofdstuk "Oorzaken")  
De hikreflex verloopt via afferente vezels van de N. Phrenicus, de N. Vagus en de N. Sympathicus (takken Th. 6-12). Het efferente deel van de reflex verloopt via de motorische vezels van de N. Phrenicus (C3-C5) naar het diaphragma, via de N. laryngeus recurrens van de N. Vagus naar de stembanden, en via de Nervi intercostales naar de externe intercostale spieren. Er zou een "hikcentrum" gelegen zijn dorsaal in het cervicale ruggemerg (C3-C5), maar dit werd nooit bewezen. Tijdens een hik-episode hikt men 4 tot 60 maal per minuut. Deze frequentie is meestal constant per persoon en is omgekeerd evenredig met de arteriële

pCO<sub>2</sub>. Hik kan experimenteel opgewekt worden door bij gezonde vrijwilligers een ballon op te blazen in het bovenste deel van de slokdarm

## **Etiologie**

Om te weten hoe een hikepisode het best behandeld wordt, is het nuttig te weten (of te vermoeden) waar de oorzaak dient gezocht te worden. Hieronder volgt een lijst van mogelijke oorzaken van acute en chronische hik.

Oorzaken van acute hik:

- inname van koude of warme dranken
- maagdistensie en –dilatatie (bvb. door inname van koolzuurhoudende dranken, aerofagie)
- roken
- plotselinge schommelingen van de omgevingstemperatuur
- alcohol
- anesthesie en post-operatief
- gastroscopie
- koorts, sepsis en specifieke infecties (malaria , varicella zoster, influenza, cholera, tyfus)
- aritmie
- emotie en stress

Vaak echter is de oorzaak van acute hik onduidelijk

Oorzaken van chronische hik ingedeeld volgens lokalisatie:

Meestal ontstaat de hik door irritatie van de n.vagus of de n.phrenicus over hun verloop in de hoofd/halsregio (bvb. vreemd voorwerp in de gehoorgang of halstumoren: n. vagus), de thorax (bvb pneumonie), of het abdomen (slokdarm-, maag-, lever- en galwegpathologie of irritatie van het middenrif). Schade aan het CZS of metabool/toxische oorzaken komen ook frequent voor als oorzaak van de hik. De oorzakelijke samenhang is echter niet altijd duidelijk. Indien de oorzaak niet gevonden wordt spreekt men van **idiopatische hik**. Hierna volgt een niet-exhaustieve opsomming.

Spijsverteringskanaal:

- maagdilatatatie t.g.v. obstructie of gastroparese (medicamenteus, paraneoplastische autonome dysfunctie)
- gastritis
- prikkeling van de slokdarm : refluxoesofagitis, candida-oesofagitis, stent in de slokdarm, slokdarmcarcinoom
- inflammaties en infecties in het abdomen: subfrenisch abces, cholecystitis, hepatitis, pancreatitis, appendicitis, peritonitis
- ziekte van Crohn, colitis ulcerosa
- hepatomegalie
- tumoren in het abdomen, levermetastasen
- aneurysma van de aorta abdominalis

### Thorax:

- thoraxchirurgie, thoraxtrauma
- pericarditis, myocardinfarct, aritmie, thoracaal aneurysma van de aorta.
- pneumonie, astma,
- tumoren en klieren in het mediastinum

### Hoofd-halsgebied:

- faryngitis, laryngitis
- corpus alienum in uitwendige gehoorgang
- struma
- tumorgroei in de hals

### Centraal Zenuwstelsel (CZS)

- infecties: meningitis, encefalitis, neurosyfilis, toxoplasmose, tuberculose, hersenabces
- tumoren: in de hersenstam, primaire hersentumoren of hersenmetastasen,
- intracranieële hypertensie of diffuus hersenoedeem
- diverse: MS, trauma, herseninfarct, Parkinson, epilepsie, syringomyelie, neurosarcoïdose, arnold-chiari malformatie type 1, aneurysma arteria, basilaris
- arteritis temporalis

### Psychogeen:

- angst, stress, opwinding
- conversiestoornis
- simulatie

### Familiaal.

### Toxisch/Metabool:

- alcoholmisbruik
- bijwerkingen van medicatie: o.a. corticosteroïden, benzodiazepinen, barbituraten, bepaalde cytostatica (cisplatinum, carboplatinum, etoposide, vindesine, vinorelbine, irinotecan, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine), sulfonamiden, antibiotica, neuroleptica, megestrolacetaat, alfa-methyldopa, opioïden, bepaalde antibiotica (ceftriaxone), dopamineantagonisten (pramipexol), pergolide, buprenorfine, ondansetron, aprepitant
- electrolytstoornissen: hyponatremie, hypokaliëmie, hypomagnesemie, ziekte van Addison
- diabetes mellitus
- nierinsufficiëntie, uremie, peritoneale dialyse, acute hydronefrose, urineweginfecties, prostatitis
- hypocapnie (hyperventilatie)

Bij patiënten in de palliatieve fase blijkt **maagdilatatie** de meest voorkomende oorzaak. Andere oorzaken waaraan in deze groep patiënten gedacht moet worden zijn: refluxoesofagitis, infecties, tumorgroei in het abdomen, de thorax, de hals of het CZS, bijwerkingen van medicatie, electrolytstoornissen en acute nierinsufficiëntie.

## Diagnostiek

Vermits acute hik meestal zelfbepkend is of met eenvoudige maatregelen overgaat, zal de diagnostiek zich vooral richten op chronische hik.

Bij de anamnese wordt gevraagd naar :

- de medische voorgeschiedenis
- medicatiegebruik
- ernst en duur van de hik
- aanhouden van de hik tijdens de slaap , wat wijst op een organische oorzaak
- invloed van de hik op lichamelijk en psychisch welbevinden oa. Ook op de nachtrust
- factoren die invloed hebben op de hik (bijv. houding, eten, ...)
- effect van eerdere pogingen tot behandeling
- retrosternale pijn, refluxklachten, maagbranden
- volheidgevoel, pijn in bovenbuik, misselijkheid en braken, dit alles wijzend op maagdilatie
- koorts
- respiratoire klachten, oa hoest
- recente chirurgie en/of narcose; recente traumata (bvb hoofd- of thoraxtrauma)
- neurologische symptomen
- alcoholgebruik

Bij lichamelijk onderzoek dient men vooral te letten op:

- tekenen van infectie, o.a. koorts
- afwijkingen van de keel (o.a. faryngitis, keeltumoren)
- afwijkingen van de hals (o.a. zwellingen, nekstijfheid)
- afwijkingen van de thorax (o.a. trauma, pneumonie, pericarditis)
- afwijkingen van het abdomen (o.a. opgezette buik, hypertympanie, drukpijn, weerstand, rebound, pijnpunten, hepatomegalie )
- neurologische afwijkingen door het uitvoeren van een neurologisch onderzoek

Aanvullend onderzoek enkel indien de hik persisteert ondanks een initiële symptomatische behandeling en de levensverwachting niet al te kort is (meer dan enkele weken).

- laboratoriumonderzoek: natrium, kalium, calcium, magnesium, bilirubine, gamma-GT, AFF, ALT, AST, amylase, lipase, glucose, creatinine, leukocyten en formule, (zo nodig arteriële bloedgassen)
- RX thorax, CT scan thorax, abdomen, hersenen, of hals,
- gastroscopie

## Beleid

Acute hik kan meestal behandeld worden met eenvoudige, vooral niet-medicamenteuze maatregelen. Deze laatste zijn meestal niet onderbouwd door studies met bewijskracht, doch ze zijn vaak empirisch gegroeid in de loop der tijden en steunen vaak op het volksgeloof. Men kan dus ook niet de ene maatregel voorrang geven op de andere. Voor faryngeale stimulatie en het slikken van korrelsuiker werd een zekere evidentie gevonden in enkele observationele studies

Chronische hik zal echter bijna altijd met medicatie behandeld moeten worden, doch in sommige gevallen kan een niet-medicamenteuze aanpak zoals acupunctuur of heelkunde (N. Phrenicusblock) toegepast worden.

Niet-medicamenteuze maatregelen :

- stimulatie van de nasofarynx: gorgelen, drinken aan de overzijde van het glas (cavé verslikken!), ijswater drinken (cavé verslikken) of ijsblokjes of ijsschilfers eten, op een citroen bijten, inademen ammoniakgeur, prikkelen neus of week verhemelte met wattenstokje, ijszak in de nek leggen, etc.....
- droge korrelsuiker eten
- adem inhouden (met extensie van de nek), hyperventilatie, non-rebreathing masker, CPAP, rebreathing 5% CO<sub>2</sub>
- prikkeling van de n. vagus: Valsalva maneuver, beide pinken in oren steken, op de oogbol drukken, carotissinusmassage,
- C3-C5 dermatoomstimulatie: nekregio masseren, acupunctuur
- ledigen maaginhoud bvb door maagsonde of maagspoeling met ijswater
- digitale rectale massage
- sexuele activiteit
- schrikreactie, mentale afleiding, hypnose, acupunctuur
- heelkunde: block van de n. phrenicus, microvasculaire decompressie van de n. vagus, breathing pacemaker, nervus-vagusstimulator, ....

Oorzakelijke behandelingen:

Men zal zoveel mogelijk trachten de oorzaak, indien deze bekend is, te behandelen. Zulk een aanpak zal het meeste kans op succes hebben, doch men zal niet aarzelen een behandeling te starten, zelfs als men de oorzaak niet weet, doch wel vermoedt.

Enkele voorbeelden van oorzakelijke behandelingen:

- staken of wijzigen van oorzakelijke medicatie
- behandelen van refluxoesofagitis: zuurremmer
- behandelen van maagdilatatie t.g.v. gastroparese: gastrokineticum
- behandelen van infecties bvb. Candida-oesofagitis, bacteriële faryngitis, subfrenisch abces
- behandeling van onderliggende maligniteit (indien nog mogelijk)
- behandelen van hersenoedeem t.g.v. hersentumoren of hersenmetastasen: hooggedoseerd corticoïd
- behandelen van diaphragma-irritatie t.g.v. levermetastasen: hooggedoseerd corticoïd

- behandelen van electrolyetstoornissen
- behandelen van hyperventilatie : ademen in een zakje
- behandelen van nierinsufficiëntie door ureterobstructie: stent of nefrostomie

Enkele voorbeelden van oorzakelijke behandelingen:

- gastrokineticum: metoclopramide 3x 10-20mg p.o. of 3x 20-40mg supp./dag;  
domperidon 3x 10-20 mg p.o. of 3x 60-120mg supp. /dag
- zuurremmer: bvb. omeprazol 40mg of pantoprazol 40mg p.o./dag
- hooggedoseerd corticoïd : bvb. methylprednisolon 32mg p.o./dag of dexamethason 5mg s.c./dag

Medicamenteuze behandeling:

De medicamenteuze behandeling van chronische hik is grotendeels gebaseerd op gevalsstudies en ervaring. Zij wordt toegepast op chronische, hinderlijke hik die niet reageert op eenvoudige , niet-medicamenteuze maatregelen en waarbij de behandeling van de oorzaak niet mogelijk of niet effectief gebleken is.

Jarenlang was chloorpromazine, zowel I.V. als P.O. toegediend, de eerste keuze behandeling van chronische HIK en het enige, voor die indicatie geregistreerde middel. Het niet meer verkrijgbaar zijn van chloorpromazine op de Belgische markt en de vele mogelijke bijwerkingen (o.a. sedatie, hypotensie) bemoeilijken het gebruik ervan. Magistrale verwerking van chloorpromazine in suppo's blijft voorlopig mogelijk ( Dosis: 3-4 x 25mg suppo/dag) maar andere middelen genieten de voorkeur.

Metoclopramide bleek in een gerandomiseerde klinische studie met 211 patiënten significant beter te werken dan placebo op door anesthesie veroorzaakte hik. Dit laatste is niet echt representatief voor de palliatieve situatie maar het levert toch een bewijs van effectiviteit. Het gunstig bijwerkingenprofiel en de eenvoud van toediening van metoclopramide zijn ook argumenten om dit middel voor deze indicatie te gebruiken.

Dosis metoclopramide: 3x 10-20mg p.o. /dag of 3x 20-40 mg suppo /dag

Actueel blijkt echter baclofen eerste keuze te zijn bij chronische, persisterende hik omwille van vrij overtuigende data in op zijn minst in één RCT (Ramirez 1992, wel met slechts 4 patiënten!), één observationele studie met 37 patiënten (Guelaud 1995) én in vele gevalsstudies die elk individueel niet zoveel bewijskracht hebben, maar die samengebundeld toch wijzen op een duidelijk klinisch effect. In de studie van Guelaud et al. bleken van de 37 onderzochte patiënten met chronische hik er 28 patiënten te antwoorden op een behandeling met baclofen (al dan niet in combinatie met omeprazol en cisapride) met het ofwel het volledig verdwijnen van de hik (18 patiënten) ofwel het verbeteren van de hik (10 patiënten). De talrijke gevalsstudies met baclofen wezen in de meeste gevallen op een snel verdwijnen of verbeteren van de hik, én een terugkeer van de hik bij het stoppen van de behandeling, waarbij de hik opnieuw verdween door baclofen opnieuw toe te dienen. Vaak bleek het therapeutisch antwoord ook af te hangen van de dosis baclofen. Dit alles wijst op een grote mate van efficaciteit.

Baclofen is een gamma-aminoboterzuur (GABA)-analoog dat werkt op de GABA-receptoren in het ruggemerg. Het oorspronkelijke indicatiegebied omvat de behandeling van spasmen

van de skeletmusculatuur bij MS en syringomyelie, en bij ruggemergaandoeningen van traumatische, infectieuze, degeneratieve en neoplastische aard. In de regel wordt er gestart met een lage dosis die nadien wordt opgedreven tot het gewenste effect bereikt werd. Bijwerkingen treden meestal op in het begin van de behandeling (vaak als de dosis te snel opgedreven wordt), en bij bejaarden en patiënten met psychiatrische antecedenten. De bijwerkingen omvatten o.a. vooral: een te sterke daling van de spiertonus, paradoxale hyperspasticiteit, monddroogte, accommodatiestoornissen, ademhalingsdepressie, duizeligheid, vermoeidheid, sufheid, verwardheid, hallucinaties, nausea, hoofdpijn, slapeloosheid, nachtmerries, tremor en nystagmus. Het verlagen van de dosis leidt meestal tot het verdwijnen van de bijwerkingen. Plots stoppen van baclofen kan leiden tot een dervingsyndroom en tot reboundspasticiteit en dient dus steeds traag afgebouwd te worden. Baclofen mag zo nodig gecombineerd worden met prokinetica, anti-emetica en zuurremmers. De dosis dient aangepast te worden bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Baclofen praktisch: Per os starten met 3 x 5 mg /dag, op geleide van het effect verhogen met 3 x 5 mg/dag tot een maximum dosis van 3 x 25 mg per dag. Bij ernstige nierinsufficiëntie (kreatinineklaring 10-50ml/min.) wordt gestart met 1 x 5mg/d en voorzichtig opgebouwd.

Indien baclofen geen effect heeft, onaanvaardbare bijwerkingen, of gecontra-indiceerd is, kunnen andere middelen gebruikt worden. De effectiviteit is enkel gebaseerd op kleine reeksen en gevalstudies.

Deze middelen kunnen ook met baclofen gecombineerd worden (alle dosissen zijn p.o. tenzij anders aangeduid:

- neuroleptica: haloperidol 1-3 x 1-2 mg/dag (p.o. of s.c.) ; olanzepine 1x 2.5/dag
- anti-epileptica: gabapentine: tot max. 3x400mg /dag ; pregabaline: 2x 75-300mg/dag, valproïnezuur 2x 500mg/d ; carbamazepine 4x 200mg/dag ;
- nifedipine retard 2x 20-30 mg /dag of nimodipine 1-2 mg i.v.
- midazolam : 5-10mg s.c.
- antidepressiva: amitriptyline 3x 10-25mg/dag ; sertraline 1x 50-100mg/dag

Werden ook vernoemd in literatuur: difenylhydantoïne, efedrine, methylfenidaat, amfetamine, quinidine, nefopam, edrophonium, dexamethason, amantadine, carvedilol, pramipexol

Wat als de hikkende patiënt geen orale medicatie meer kan innemen?

Mogelijkheden:

- metoclopramide in suppo of i.m.
- chloorpromazine in suppo (magistraal)
- haloperidol s.c.
- midazolam s.c.
- nimodipine i.v.
- baclofen s.c.? Tot nu toe enkel gegevens bekend ivm intrathecale toediening. Zéér duur !

## Stappenplan HIK

### Diagnostiek:

1. Anamnese en lichamelijk onderzoek
2. Zo nodig aanvullend onderzoek:
  - a. Bloedonderzoek
  - b. Gastroscopie
  - c. Beeldvorming: RX thorax; Echo of CT abdomen; CT thorax; CT hersenen
3. Behandeling
  - a. Acute hik: niet-medicamenteuze behandeling oa. ademhalingsmaneuvers, prikkeling neus/farynx, prikkeling n. vagus e.d.
  - b. Chronische hik:
    - i. Oorzakelijke behandeling:
      1. oorzakelijke medicatie stoppen
      2. ionenbalans corrigeren
      3. maagdilatatatie: gastrokineticum : **metoclopramide**
      4. refluxoesofagitis : **PPI**
      5. infecties behandelen
      6. maligniteit behandelen
      7. hersenoedeem behandelen: corticosteroïd in hoge dosis
      8. diafragma-irritatie: corticosteroïd in hoge dosis
      9. nierinsufficiëntie: stent, nefrostomie
    - ii. Symptomatische behandeling
      1. Eerste keuze = **baclofen** (vaak in combinatie met metoclopramide en een PPI omwille van vaak voorkomende maagdilatatatie en reflux) : starten met 3x5mg/d p.o., geleidelijk te verhogen met 5mg 3x daags tot 3x 25 mg/d p.o.; bij nierinsufficiëntie starten met 1x5mg/d p.o. en trager opbouwen.
      2. **Gabapentine** (tot 3x400mg/d p.o.) of **Pregabalin** ( 2x 75 – 300mg /d. p.o. Beide producten moeten in de laagste dosis gestart worden en opgetitreerd worden tot een werkzame dosis. Beide producten mogen gebruikt worden ter vervanging van baclofen of in combinatie met baclofen als “add-on” therapie.
      3. Mogelijk alternatieven (minder evidentie óf veel bijwerkingen):
        - a. Nifedipine 2x 20-30mg/d
        - b. Amitryptiline 3x 10-25mg/d.
        - c. Sertraline 1x 50-100 mg/d.
        - d. Haloperidol : 1-3 x 1-2mg/d p.o. of s.c.
        - e. Chloorpromazine 3-4x 25mg in suppo
        - f. Valproïnezuur 2x 500mg/d p.o.
        - g. Carbamazepine 4x 200mg/d p.o.
        - h. Piracetam 3-4x800mg/d.
      4. “Laatste redmiddelen”
        - a. Acupunctuur
        - b. Block van de N. Phrenicus



## Aanbevelingen en bewijsvoering (volgens het GRADE-systeem)

Baclofen [1A]	Ramirez 1992 ; Grant 1991; Katsinelos 2000; Marino 1998; Guelaud 1995 group I; Burke 1988; Lance 1989; Yaqoob 1989; Boz 2001; Walker 1998; Tay 2010; Verhave 2006 ; Merckaert 2009;
Baclofen + cisapride + omeprazole [1A]	Petroianu 1997; Guelaud 1995 group II
Baclofen + metoclopramide [1C]	Oneschuk 1999
Metoclopramide [1A]	Madanagolopalan 1975; Stav 1992; Middleton 1973
Gabapentine [1C]	Jatzko 2007 ; Hernandez 2004; Ong 2008;
Gabapentine + Baclofen [1C]	Petroianu 2000; Stegmeier 2008
Pregabalin [1C]	Jatzko 2007
Carbamazepine [2C]	McFarling 1974
Amitriptyline [2C]	Stalnicowicz 1986
Sertraline [2C]	Vaidya 2000
Nifedipine [2C]	Gold 1999; Mukhopadhyay 1986
Carvedilol [1C]	Stueber 2006
Amantadine [2C]	Wilcox 2009
Piracetam [2C]	Ten Holter 2005
Lidocaine [2C]	Zaglul 2008; Sanchack 2004
Lorazepam [2C]	Sanchack 2004
Midazolam (I.V.) [1C]	Wilcock 1996
Chlorpromazine [1A]	Friedgood 1955 ; Howard 1992 ;
Haloperidol [1C]	Krakauer 2005 ; Ives 1985 ; reviewed in Launois 1993 ; reviewed in Kolodzik 1991
Phrenic nerve block [2A]	Okuda 1998 ; Okuda 2008 ; Calvo 2002 ; Poelaert 200; Petroianu 1998
Acupunctuur [1A]	Forrester 2003 ; Hongliang 2006
Faryngeale stimulatie [1B]	Salem 1967 ; Brostoff 2009
Rectale massage [2C]	Odeh 1990
korrelsuiker slikken [1B]	Engleman 1971
Pathogenese, Etiologie [1B]	Jansen 1990; Askenasy 1992; Takiguchi 2002; Pollack; Riphagen 2010; Soudjian 1968; Thompson 1997
“Reviews” [1B]	Williamson 1977; Walker 1998 ; Federspil 1999; Kranke 2003 ; Lewis 1985; Merckaert 2010 ; Launois 1993 ; Kolodzik 1991

### LEGENDE

1	A	→	sterke	aanbeveling,	hoge	graad	van	evidentie
1	B	→	sterke	aanbeveling,	matige	graad	van	evidentie
1	C	→	sterke	aanbeveling,	lage of zeer	lage graad	van	evidentie
2	A	→	zwakke	aanbeveling,	hoge	graad	van	evidentie
2	B	→	zwakke	aanbeveling,	matige	graad	van	evidentie
2	C	→	zwakke	aanbeveling,	lage of zeer	lage graad	van	evidentie

Datum Goedkeuring: 2009-09-28, Verantwoording: Redactie Palliatieve zorg: richtlijnen voor de praktijk, Versie: 2.0, Type: Landelijke richtlijn

## REFERENTIELIJST

1 - Alonso-Navarro H (2007)

Alonso-Navarro H, Rubio L, Jiménez-Jiménez FJ. Refractory hiccup: successful treatment with gabapentin. [Clinical Neuropharmacology 2007; 30: 186-187.](#)

2 - Arnulf I (1996)

Arnulf I, Boisteanu D, Whitelaw W et al. Chronic hiccups and sleep. [Sleep 1996; 19: 227-231.](#)

3 - Askenasy JJ (1992)

Askenasy JJ. About the mechanism of hiccup. [European Neurology 1992; 32: 159-163.](#)

4 - Bagheri H (1999)

Bagheri H, Cismondo S, Montasfruc J. Drug-induced hiccup: a review of the French pharmacologic vigilance database. [Therapie 1999; 54: 35-39.](#)

5 - Bernstein JE (1974)

Bernstein JE, Kasich AM. A double-blind trial of simethicone in functional disease of the upper gastrointestinal tract. [Journal of Clinical Pharmacology 1974; 14: 617-623.](#)

6 - Bhalotra R (1990)

Bhalotra R. Baclofen therapy for intractable hiccup. *Journal of Clinical Gastroenterology* 1990; 12: 122.

7 - Boz C (2001)

Boz C, Velioglu S, Bulbul I, Ozmenoglu M. Baclofen is effective in intractable hiccups induced by brainstem lesions. *Neurological Sciences* 2001; 22: 409.

8 - Burke AM (1988)

Burke AM, White AB, Brill N. Baclofen for intractable hiccup. *New England Journal of Medicine* 1988; 319: 1354.

9 - Calvo E (2002)

Calvo E, Fernandez-La Torre F, Brugarolas A. Cervical phrenic nerve block for intractable hiccups in cancer patients. [Journal of the National Cancer Institute 2002; 94: 1175-1176.](#)

10 - Cymet TC (1995)

Cymet TC. Retrospective analysis of hiccups at a community hospital from 1995-2000. [Journal of the National Medical Association 2002; 94: 480-483.](#)

11 - Engleman EG (1971)

Engleman EG, Lankton J, Lankton B. Granulated sugar as treatment for hiccups in conscious patients. [New England Journal of Medicine 1971; 285: 1489.](#)

12 - Federspil PA (1999)

Federspil PA, Zenk J. Singultus. [HNO 1999; 47: 867-875.](#)

13 - Fesmire FM (1988)

Fesmire FM. Termination of intractable hiccups with digital rectal massage. [Annals of Emergency Medicine 1988; 17: 872.](#)

14 - Forrester M (2003)

Forrester M. Acupuncture for intractable hiccups. [Acupuncture in Medicine 2003; 21: 67.](#)

15 - Friedgood CE (1955)

Friedgood CE, Ripstein CB. Chlorpromazine (thorazine) in the treatment of intractable hiccups. [Journal of the American Medical Association 1955; 157: 309-310.](#)

16 - Friedman NL (1996)

Friedman NL. Hiccups: a treatment review. [Pharmacotherapy 1996; 16: 986-995.](#)

17 - Gold M (1999)

Gold M, Spruyt O, Toner GC. Chronic hiccups following chemotherapy. [Journal of Pain and Symptom Management 1999; 18: 387-388.](#)

18 - Grant JA (1991)

Grant JA, Steiner EM, Johnson RH. Treatment of persistent hiccups. [Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1991; 54: 468.](#)

19 - Guelaud C (1995)

Guelaud C, Similowski T, Bizec JL et al. Baclofen therapy for chronic hiccup. [European Respiratory Journal 1995; 8: 235-237.](#)

20 - Hernandez JL (2004)

Hernandez JL, Pajaron M, Garcia-Regata O et al. Gabapentin for intractable hiccup. [American Journal of Medicine 2004; 117: 279-281.](#)

21 - Ten Holter (2005)

Ten Holter. De hik. [Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2005; 149: 2659-2662.](#)

22 - Howard RS (1992)

Howard RS. Persistent hiccups. [British Medical Journal 1992; 305: 1237-1238.](#)

23 - Ives T (1985)

Ives T, Fleming M, Weart C. Treatment of intractable hiccups with intramuscular haloperidol. [American Journal of Psychiatry 1985; 142: 1368-1369.](#)

24 - Jacobson PL (1981)

Jacobson PL, Messenheimer JA, Farmer TW. Treatment of intractable hiccups with valproic acid. [Neurology 1981; 31: 1458-1460.](#)

25 - Jansen PH (1990)

Jansen PH, Joosten EM, Vingerhoets HM. Persistent periodic hiccups following brain abscess: a case report. [Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1990; 53: 83-84.](#)

26 - Jatzko A (2007)

Jatzko A, Stegmeier-Petroianu A, Petroianu GA. Alpha-2-delta ligands for singultus (hiccup) treatment: three case reports. [Journal of Pain and Symptom Management 2007; 33: 756-760.](#)

27 - Katsinelos P (2000)

Katsinelos P, Pilpilidis J, Xiarchos P et al. Baclofen therapy for intractable hiccups induced by ultraflex esophageal endoprosthesis. [American Journal of Gastroenterology 2000; 95: 2986-2987.](#)

28 - Kolodzik PW (1991)

Kolodzik PW, Eilers MA. Hiccups (singultus): review and approach to management. [Annals of Emergency Medicine 1991; 20: 565-573.](#)

29 - Krakauer EL (2005)

Krakauer EL, Zhu AX, Bounds BC et al. Case 6-2005: A 58-year-old man with esophageal cancer and nausea, vomiting and intractable hiccups. [New England Journal of Medicine 2005; 352: 817-825.](#)

30 - Lance JW (1989)

Lance JW, Bassil GT. Familial intractable hiccup, relieved by baclofen. [Lancet 1989; 2: 276-277.](#)

31 - Launois S (1993)

Launois S, Bizec JL, Whitelaw WA, Cabane J, Derenne JP. Hiccup in adults: an overview. [European Respiratory Journal 1993; 6: 563-575.](#)

32 - Lewis JH (1985)

Lewis JH. Hiccups: causes and cures. [Journal of Clinical Gastroenterology 1985; 7: 539-552.](#)

33 - LeWitt PA (1982)

LeWitt PA, Barton NW, Posner JB. Hiccup with dexamethasone therapy. [Annals of Neurology 1982; 12: 405-406.](#)

34 - Lipps DC (1990)

Lipps DC, Jabbari B, Mitchell MH et al. Nifedipine for intractable hiccups. [Neurology 1990; 40: 531-532.](#)

35 - Lipsky MS (1986)

Lipsky MS. Chronic hiccups. [American Family Physician 1986; 34: 173-177.](#)

36 - Madanagopalan N (1975)

Madanagopalan N. Metoclopramide in hiccup. [Current Medical Research Opinion 1975; 3: 371-374.](#)

37 - Marino RA (1998)

Marino RA. Baclofen therapy for intractable hiccups in pancreatic cancer. [American Journal of Gastroenterology 1998; 93: 2000.](#)

38 - McFarling DA (1974)

McFarling DA, Susac JO. Carbamazepine for hiccoughs (letter). [JAMA 1974; 230: 962.](#)

39 - Middleton RS (1973)

Middleton RS. The use of metoclopramide in the elderly. [Postgraduate Medicine 1973; 49 \(Suppl 4\): 90-94.](#)

40 - Moretti R (2004)

Moretti R, Torre P, Antonello RM et al. Gabapentin as a drug therapy of intractable hiccup because of vascular lesion: a three-year follow-up. [Neurologist 2004; 10: 102-106.](#)

41 - Mukhopadhyay P (1986)

Mukhopadhyay P, Osman MR, Wajima T, Wallace TI. Nifedipine for intractable hiccups. [New England Journal of Medicine 1986; 314: 1256.](#)

42 - [Odeh M](#) (1990)

Odeh M, Bassan H, Oliven A. Termination of intractable hiccups with digital rectal massage. [Journal of Internal Medicine 1990; 227: 145-146.](#)

43 - [Okuda Y](#) (1998)

Okuda Y, Kitajima T, Asai T. Use of a nerve stimulator for phrenic nerve block in treatment of hiccups. [Anesthesiology 1998; 88: 525-527.](#)

44 - [Okuda Y](#) (2008)

Okuda Y, Kamishima K, Arai T, Asai T. Combined use of ultrasound and nerve stimulation for phrenic nerve block. [Canadian Journal of Anesthesiology 2008; 55: 195-196.](#)

45 - [Oneschuk D](#) (1999)

Oneschuk D. The use of baclofen for treatment of chronic hiccups. [Journal of Pain and Symptom Management 1999; 18: 4-5.](#)

46 - [Petroianu G](#) (1997)

Petroianu G, Hein G, Petroianu A, Bergler W, Rüfer R. Idiopathic chronic hiccup: combination therapy with cisapride, omeprazole and baclofen. [Clinical Therapy 1997; 19: 1031-1038.](#)

47 - [Petroianu G](#) (1998)

Petroianu G, Hein G, Petroianu A, Bergler W, Rüfer R. Empirical therapy of idiopathic chronic singultus. [Zeitung Gastroenterologie 1998; 36: 559-566.](#)

48 - [Petroianu G](#) (1998)

Petroianu G. Idiopathic chronic hiccup (ICH): phrenic nerve block is not the way to go. [Anesthesiology 1998; 89: 1284-1285.](#)

49 - [Petroianu G](#) (2000)

Petroianu G, Hein G, Stegmeier-Petroianu A et al. Gabapentin 'add-on therapy' for idiopathic hiccup. [Journal of Clinical Gastroenterology 2000; 30: 321-324.](#)

50 - [Pollack MJ](#) (2003)

Pollack MJ. Intractable hiccups: a serious sign of underlying systemic disease. [Journal of Clinical Gastroenterology 2003; 37: 272-273.](#)

51 - [Porzio G](#) (2003)

Porzio G, Aielli F, Narducci F, Varrassi G, Ricevuto E, Ficorella C, Marchetti P. Hiccup in patients with advanced cancer successfully treated with gabapentin: report of three cases. [New Zealand Medical Journal 2003; 116: U605.](#)

52 - [Quigley C](#) (1997)

Quigley C. Nifedipine for hiccups. [Journal of Pain and Symptom Management 1997; 13: 313.](#)

53 - [Ramirez FC](#) (1992)

Ramirez FC, Graham DY. Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double-blind randomized, controlled, cross-over study. [American Journal of Gastroenterology 1992; 87: 1789-1791.](#)

54 - [Salem MR](#) (1967)

Salem MR, Baraka A, Rattenborg CC, Holaday DA. Treatment of hiccups by pharyngeal stimulation in anesthetized unconscious subjects. [JAMA 1967; 202: 126-130.](#)

55 - [Sanchak KE](#) (2004)

Sanchak KE. Hiccup: when the diaphragm attacks. [Journal of Palliative Medicine 2004; 7: 870-873.](#)

56 - [Schuepfer GK](#) (2003)

Schuepfer GK, Poelaert JI, Konrad C. General anesthesia or phrenic nerve block for treatment of chronic hiccups? [Anesthesia and Analgetics 2003; 96: 911-912.](#)

57 - [Smith HS](#) (2003)

Smith HS, Busracamwongs A. Management of hiccups in the palliative care population. [American Journal of Hospice Palliative Care 2003; 20: 149-154.](#)

58 - [Souadjian JV](#) (1968)

Souadjian JV, Cain JC. Intractable hiccup. Etiologic factors in 220 cases. [Postgraduate Medicine 1968; 43: 72-77.](#)

59 - [Stalnikowicz R](#) (1986)

Stalnikowicz R, Fich A, Troudart T. Amitriptyline for intractable hiccups. [New England Journal of Medicine 1986; 315: 64-65.](#)

60 - [Takiguchi Y](#) (2002)

Takiguchi Y, Watanabe R, Nagao K, Kuriyama T. Hiccups as an adverse reaction to cancer chemotherapy. [Journal of the National Cancer Institute 2002; 94: 772.](#)

61 - [Tegeler ML](#) (2008)

Tegeler ML, Baumrucker SJ. Gabapentin for intractable hiccups in palliative care. [American Journal of Hospice & Palliative Medicine 2008; 25: 52-55.](#)

62 - [Teodorowicz J](#) (1975)

Teodorowicz J, Zimny M. The effect of ketamine in patients with refractory hiccup in the postoperative period. Preliminary report. [Anaesthesiology, Resuscitation and Intensive Therapy 1975; 3: 271-272.](#)

63 - [Thompson DF](#) (1997)

Thompson DF, Landry JP. Drug-induced hiccups. [Annals of Pharmacotherapy 1997; 31: 367-369.](#)

64 - [Vaidya V](#) (2000)

Vaidya V. Sertraline in the treatment of hiccups. [Psychosomatics 2000; 41: 353-355.](#)

65 - [Walker P](#) (1998)

Walker P, Watanabe S, Bruera E. Baclofen, a therapy for chronic hiccup. [Journal of Pain and Symptom Management 1998; 16: 125-132.](#)

66 - [Wilcock A](#) (1996)

Wilcock A, Twycross R. Midazolam for intractable hiccup. [Journal of Pain and Symptom Management 1996; 12: 59-61.](#)

67 - [Williamson BWA](#) (1977)

Williamson BWA, MacIntyre IMC. Management of intractable hiccup. [British Medical Journal 1977; 20: 501-503.](#)

68 - Yaqoob M (1989)

Yaqoob M, Prabhu P, Ahmad R. Baclofen for intractable hiccups. [Lancet 1989; 2\(8662\): 562-563.](#)

69 – Hongliang X (2006)

Hongliang X, et al: J Tradit Chin. Med. 2006 Sep; 26 (3): 175-6 : Acupuncture and cupping for treatment of hiccup in cases of cerebrovascular accident

70 – Stueber D (2006)

Stueber D, Swartz CM: J Am Board Fam Med. 2006 Jul-Aug; 16 (4): 418-21: Carvedilol suppresses intractable hiccups.

80 – Stav A (1992)

Stav A, Weksler N et al. : J Anesth. 1992 Jan; 6 (1): 17-20: Premedication with metoclopramide decreases the frequency of methohexital induced hiccup.

90 – Kranke P (2003)

Kranke P, Eberhart LH et al. : Eur J Anaesthesiol. 2003 Mar; 20(3):239-44: Treatment of hiccup during general anaesthesia of sedation: a qualitative systematic review.

91 – Tay SS (2010)

Tay SS, Yadav RR: Ann Acad Med Singapore. 2010 Feb; 39(2): 154-1: Novel use of baclofen in cancer patients for the treatment of hiccups.

92 – Riphagen J (2010)

Riphagen J, Modderman P, Verrips A.: Lancet 2010 Mar 13 ; 375 (9718): 954 : Hiccups, nausea and vomiting: water channels under attack !

93 – Wilcox SK (2009)

Wilcox SK , Garry A, Johnson MJ: J Pain symptom manage. 2009 Sep ; 38(3): 460-5: Novel use of amantadine : to treat hiccups

94 – Jatoi A (2009)

Jatoi A; : J Support Oncol. 2009 Jul-Aug ; 7(4) : 129-30 : Palliating Hiccups in cancer patients: moving beyond recommendations from Leonard the lion.

95 – Strickland SA Jr. (2009)

Strickland SA Jr , Berlin JD; J Support Oncol 2009 Jul-Aug; 7(4):128-9: Hiccups: underappreciated and underrecognized.

96 - Marinella MA (2009)

Marinella MA.: J Support Oncol 2009 Jul-Aug; 7(4) : 122-7, 130 : Diagnosis and management of hiccups in the patient with advanced cancer.

97 – Brostoff JM (2009)

Brostoff JM, Birns J, Benjamin E.: Eur Arch Otorhinolaryngol. 2009 May;266(5): 775-6: The “cotton bud technique” as a cure for hiccups.

98 – Stegmeier-Petroianu A (2008)

Stegmeier-Petroianu A, Petroianu GA, Am J Health Syst Pharm. 2008 Nov 15; 65(22):2092-4: Hiccups and dopamine.

99 – Ong AM (2008)

Ong AM, Tan CS, Foo MW, Kee Ty.: Perit Dial Int. 2008 Nov-Dec;28(6): 667-8 :  
Gabapentin for intractable hiccups in a patient undergoing peritoneal dialysis.

100 – Landers C (2008)

Landers C, Turner D et al. ; Anesth Analg. 2008 Nov ;107(5) :1757-8. Propofol associated hiccups ant treatment with lidocaïne.

## ***Disclaimer***

Het opstellen van deze richtlijnen is een werk van lange adem waaraan de uiterste zorg wordt besteed. Desondanks kan de redactieraad van pallialine.be u geen perfect resultaat garanderen en is pallialine.be, behalve in geval van bedrog of opzettelijke fout, niet (mede) aansprakelijk voor eventuele onvolledigheden of onjuistheden, noch voor eventuele schade, overlast of ongemakken van welke aard dan ook die het gevolg zouden zijn van het gebruik, op welke wijze dan ook, van deze richtlijnen. Deze richtlijnen hebben enkel een informatieve waarde. Aan de inhoud ervan kunnen bijgevolg op geen enkele wijze rechten of plichten ontleend worden. Deze richtlijnen mogen evenmin worden gezien als een vervanging van een professioneel oordeel door iemand met de daartoe vereiste kwalificaties, kennis en bekwaamheid. Incorrecte gegevens of tekortkomingen geven geen recht op een financiële compensatie.

De vermelding van bepaalde rechtspersonen of producten betekent geenszins dat deze worden aanbevolen boven andere gelijkaardige bedrijven of producten. Indien verwezen wordt naar informatie verspreid door een derde is pallialine.be niet aansprakelijk voor de informatie verspreid door deze derde. De volledige inhoud van deze richtlijnen wordt beheerst door het Belgisch recht en kan enkel aan de bevoegdheid van de Belgische rechtbanken worden onderworpen.