

## Delirium door pijnbestrijding in de terminale levensfase kan worden vermeden

W.VAN DER LIGT, M.KOELEWIJN EN Z.ZYLICZ

### *Dames en Heren,*

In hun terminale levensfase zijn veel patiënten verward, onbereikbaar voor communicatie met familieleden en onrustig. Dit kan een oorzaak van ernstig lijden voor de patiënt en diens familie zijn. Het leven afronden, afscheid nemen en zich aanpassen aan het verlies worden hierdoor bemoeilijkt. Bij nabestaanden kunnen de beelden van de wijze van sterven van een geliefde nog vele jaren later de kijk op het eigen sterven kleuren.

Het ten onrechte niet herkennen dat de patiënt in een delirium verkeert, kan ertoe leiden dat passende interventies achterwege blijven. Bij hulpverleners en familie kan de overtuiging bestaan dat het delirium een niet te vermijden consequentie van de gebruikte medicatie is: óf de patiënt is helder, maar heeft pijn óf hij heeft minder pijn, maar is suf en verward. In deze klinische les belichten wij de relatie tussen pijnbestrijding en delirium, naar aanleiding van drie casussen.

Patiënt A was een man van 19 jaar. Vanwege een gemitastaseerd osteosaroom had hij in het verleden een onderbeenamputatie ondergaan, gevolgd door chemotherapie en bestraling. Nu was er snelle progressie van de tumor, met een pijnlijke zwelling aan de stomp. Patiënt vertelde dat hij 'warrig in het hoofd' was, zich slecht kon concentreren en snel geïrriteerd raakte. Omdat de pijnstilling onvoldoende leek, drong hij aan op steeds meer medicatie. De dosering van de fentanylpleister werd verhoogd van 75 naar 100 µg/h met wisseling om de 3 dagen. De overige medicatie bestond uit morfine 10 mg s.c. 'zo nodig', dexamethason 4 mg 2 dd en diclofenac 100 mg 2 dd. De pijn leek hiermee niet afdoende bestreden, terwijl de verwardheid van patiënt toenam.

Op verzoek van de huisarts werd patiënt bezocht door de consulent palliatieve zorg. Bij onderzoek viel op dat hij traag was in zijn antwoorden en bij vlagen verward. Hij had veel pijn, zelfs bij lichte aanraking van de gezwollen stomp. Opvallend waren de zeer nauwe pupillen ('pin-point'), die niet op licht en donker reageerden. Er werd besloten de dosering van de fentanylpleister staps-

gewijs af te bouwen naar 50 µg/h per 3 dagen en de morfine (zo nodig) te vervangen door oxycodon 30 mg 3 dd in de vorm van tabletten met vertraagde afgifte. Het gebruik van diclofenac werd gehandhaafd. Dit gaf een betere pijnstilling en de spanningen thuis werden minder. Patiënt kon zich beter concentreren en kon beter communiceren met zijn omgeving. Enkele dagen later overleed hij vrij plotseling. De huisarts vertelde later dat hij zich niet had gerealiseerd dat er sprake was van een delirium.

Patiënt B was een man van 71 jaar. Hij had een niet-kleincellig bronchuscarcinoom van de rechter long. Op de MRI-scan was er uitbreiding van de tumor te zien naar T5 en T6 tot in de epidurale ruimte. In verband hiermee werd patiënt palliatief bestraald, wat geen verbetering van de pijnklachten gaf. Ook oplopende doseringen van morfine(sulfaat) tot 120 mg 2 dd, een preparaat met gereguleerde afgifte, verlichtten de pijn niet. Bij opname was patiënt verward en motorisch onrustig. Hij klaagde over pijn aan de rechter thoraxhelft. Bij lichamelijk onderzoek was er een duidelijke dyspnoe tijdens rust en vielen de sterk vernauwde pupillen op. Bij lichte aanraking van zijn rechter thoraxhelft, met name de dermatomen T2-T6, gaf hij ernstige pijn aan. Tegen deze neuropathische pijn kreeg hij gabapentine 100 mg 3 dd. Reeds na één tablet was er een aanzienlijke pijnreductie. Tegelijkertijd werd de dosering morfine stapsgewijs verminderd naar 40 mg 2 dd en kreeg patiënt olanzapine 2,5 mg 2 dd, waarna zijn delirant toestandsbeeld snel opklaarde. Hij bleef een week helder en pijnvrij, waardoor hij nog veel kon delen met zijn familieleden. Daarna echter raakte hij weer plotseling verward, waarschijnlijk ten gevolge van pneumonie. Omdat hij niet meer kon slikken, werd de gabapentine vervangen door clonazepam 1 mg 3 dd s.c. Daarnaast werd hij behandeld met een subcutaan infuus van morfine 40 mg/24 h en haloperidol 5 mg/24 h, waaraan preterminaal wegens onrust midazolam 30 mg/24 h toegevoegd werd. Voor patiënt definitief in slaap viel en overleed, kon de familie van hem afscheid nemen.

Patiënt C was een vrouw van 68 jaar. Zij was bekend wegens hersenmetastasen ten gevolge van een mammacarcinoom. Zij werd behandeld met bestraling op de schedelinhoud (20 Gy in 5 fracties) en dexamethason 4 mg 3 dd. Deze medicatie gebruikte zij 8 weken. Verlaging van de dosis dexamethason was niet mogelijk wegens snel opkomende misselijkheid en hoofdpijn. Langzaam tra-

Universitair Medisch Centrum St Radboud, afd. Huisartsgeneeskunde, Nijmegen.

Mw.W.van der Lig, assistent-geneeskundige.

Hospice Rozenheuvel, Rosendaalselaan 20, 6891 DD Rozendaal.

Mw.M.Koelelijn, huisarts; dr.Z.Zylicz, internist-oncoloog (tevens: hoogleraar Palliatieve Geneeskunde, Ludwik Rydygier Universiteit van Medische Wetenschappen, Bydgoszcz, Polen).

Correspondentieadres: dr.Z.Zylicz (z.zylicz@chello.nl).

den karakterveranderingen op: haar antwoorden werden vlak, haar kortetermijngeheugen verslechterde en zij had een verminderd besef van decorum. Nadat zij een poging had gedaan om in de hoek van de kamer te urineren, stortte haar echtgenoot psychisch in en verzocht hij om opname van zijn vrouw.

Bij opname zagen wij een ogenschijnlijk adequaat, maar traag reagerende vrouw. Bij nadere observatie had zij last van stoornissen van het recente geheugen. Overdag kon zij zich niet concentreren en 's nachts was zij erg angstig. Wij vermoedden een delirium ten gevolge van dexamethason. Aan de medicatie werd olanzapine 5 mg 2 dd toegevoegd, waarbij de dexamethason in dezelfde dosering gehandhaafd werd. Patiënte knapte snel op. Haar korte geheugen herstelde zich en het beeld van decorumverlies werd minder storend. Zij kon goed met haar echtgenoot communiceren en kon met de rolstoel ritjes in het bos maken. Na vier weken raakte zij in coma. Het dexamethasongebruik werd gestopt en zij kreeg enkele injecties levomepromazine 6,25 en later 12,5 mg s.c. voor de onrust en (mogelijke) hoofdpijn. Zij overleed in alle rust.

*Epidemiologie van delirium in de terminale levensfase.* De incidentie van terminaal delirium wordt in de literatuur geschat op 42-88%.<sup>1</sup> Opvallend is dat bij 33-66% van de patiënten de symptomen van delirium onopgemerkt blijven,<sup>2</sup> zoals bij patiënt A. De oorzaak hiervan kan zijn dat het beeld atypisch en ingewikkeld is. Vaak is er een sterk fluctuerend beloop. Ook onbekendheid met het klinisch beeld en het idee dat terminale onrust 'erbij hoort' kunnen ertoe leiden dat een delirium niet herkend en niet behandeld wordt. De vaak in deze situaties voorgeschreven benzodiazepinen kunnen de situatie verergeren.<sup>2</sup>

*Definitie en differentiële diagnose.* Delirium begint meestal (sub)acuut. Aanvankelijk zijn er vaak concentratieproblemen, een verandering in het slaappatroon en irritatie ten aanzien van de familieleden en de hulpverleners (tabel 1). Het beeld kan zich binnen enkele uren tot dagen ontwikkelen tot een ernstig delirium, gekenmerkt door enorme onrust, vooral 's nachts, met hallucinaties, depersonalisatie en angst (patiënt B). Naast dit hyperactieve delirium kent men ook een hypoactieve vorm (bij circa 25% van de terminale patiënten), waar-

TABEL 1. Symptomen van delirium

- verminderde helderheid van bewustzijn
- verminderd vermogen om de aandacht te concentreren
- cognitieve functiestoornissen (geheugen, oriëntatie, taal)
- stoornissen in de waarneming (illusoire vervalsingen, hallucinaties) en het denken (wanen)
- psychomotorische onrust (hyperactieve vorm van delirium) of lethargie (hypoactieve vorm)
- affectieve symptomen (emotionele labiliteit, woede, dysforie, euforie)
- verstoring van het dag-nachtritme
- ontstaan in korte tijd, een fluctuerend beloop
- aanwijzingen voor een organische oorzaak

TABEL 2. Differentiële diagnose van delirium

<i>diagnose</i>	<i>overwegingen</i>
dementie	dementie begint minder acuut, het bewustzijn is helder, er is een minder verstoord dag-nachtritme
depressie	vooral de hypoactieve vorm van delirium heeft symptomen gemeen met depressie; een depressie begint minder acuut, het bewustzijn is helder, eventueel aanwezige cognitieve functiestoornissen zijn veel minder duidelijk, er zijn geen stoornissen in de waarneming
psychose	psychose als zodanig is zeer zeldzaam bij terminale patiënten; bij een psychose is het bewustzijn helder, er zijn geen stoornissen van geheugen en oriëntatie

bij de patiënt in het ergste geval bijna roerloos en uitdrukkingsloos in bed ligt, verward is en steeds verder in slaap valt (patiënten A en C). Het is belangrijk om delirium te onderscheiden van andere psychiatrische beelden, zoals dementieel syndroom, acute psychose en depressie (tabel 2).

*Oorzaken van delirium in de terminale fase.* De oorzaken van terminaal delirium worden weergegeven in tabel 3. De aangegeven frequenties zijn gebaseerd op eerder onderzoek.<sup>3</sup> In deze studie kon in een groep van 153 terminale patiënten met delirium slechts in 7,2% van de gevallen geen oorzaak vastgesteld worden.

Delirium wordt vaak door verschillende factoren tegelijk bepaald. In de context van terminale ziekte worden metabole stoornissen en geneesmiddelen als de belangrijkste gezien. Hierbij spelen opioïden en sedativa een belangrijke rol. Algemeen wordt aangenomen dat factoren zoals onvoldoende behandelde pijn, volle blaas en vol rectum<sup>4</sup> (fecale impactie), beide vaak ten gevolge van gebruik van opioïden, bij ongeveer 20% van de patiënten aan het ontstaan van delirium bijdragen.

*Relatie met pijnbestrijding.* In de praktijk zijn er enkele mechanismen die het ontstaan van delirium door te hoge doses opioïden in de hand werken. Regelmatig ontstaat delirium doordat een voor opioïden ongevoelige pijn met steeds hogere doses opioïden wordt behandeld. Hierdoor ontstaan toxische effecten in de zin van delirium, terwijl de pijn niet afdoende bestreden is. Deze vicieuze cirkel beschreven wij bij patiënten A en B.

*Oorzakelijke behandeling.* De behandeling van delirium begint na het opsporen van de waarschijnlijkste oorzaken (zie tabel 3). Als opioïden een rol spelen bij het ontstaan van het delirium (patiënten A en B), is het zinvol om te weten aan welk type pijn de patiënt lijdt. Een gemiddelde terminale patiënt heeft vaak meerdere vormen van pijn tegelijk.<sup>5</sup> Indien de pijn van het type is dat normaal goed reageert op opioïden (nociceptieve pijn, zoals bij patiënt A) is het de moeite waard om opioïdenrotatie toe te passen,<sup>6</sup> bijvoorbeeld door fentanyl te vervangen door morfine of oxycodon. In eerder onderzoek ontstond bij het gebruik van equi-analgetische doses van oxycodon 30% minder delirium dan bij morfine.<sup>7</sup> Andere kandidaten voor opioïdenrotatie zijn:

TABEL 3. De meest voorkomende oorzaken van delirium in de terminale levensfase, gebaseerd op eerder onderzoek<sup>3\*</sup>

metabole stoornis (67,8%)
dehydratie, prerenale nierfunctiestoornis
leverfunctiestoornissen
hypercalciëmie
andere elektrolytstoornis (onder andere hyponatriëmie)
hyper-/hypoglykemie
medicamenten (25%)
opioïden
anticholinergisch werkende middelen (bijvoorbeeld antipsychotica, anti-emetica, antidepressiva)
benzodiazepinen
corticosteroïden
onttrekkingverschijnselen: alcohol, nicotine, opioïden, benzodiazepinen en andere psychofarmaca
hypoxie/hypercapnie (16,7%)
verminderde longventilatie
hartfalen
organische afwijking van het centraal zenuwstelsel (12%)
hersentumor, -metastasen, eerdere bestraling
meningitis carcinomatosa
infectie (11%)
pneumonie
urinewegsinfectie
niet-verlichte fysieke symptomen (6,5%)
neuropathische pijn
tenesmoïdale pijn
bronchiale secretie
dyspnoe
misselijkheid en braken
diversen (22,3%), waaronder
bloeding
volle blaas of rectum
gedissemineerde intravasculaire stolling
anemie

\*Combinatie van oorzaken bij dezelfde patiënt is mogelijk.

methadon of hydromorfon (onlangs in Nederland geregistreerd, maar commercieel nog niet beschikbaar).

Indien de pijn niet of onvoldoende op opioïden reageert, hebben wij mogelijk te maken met neuropathische pijn.<sup>8</sup> Bij neuropathische pijn is er pijn in een gebied met een veranderde sensibiliteit. Prikkelers die normaal niet pijnlijk zijn, zoals lichte aanraking, veroorzaken een hevige pijnsensatie (allodynie). In geval van neuropathische pijn berust de behandeling op verbreding van het werkingsspectrum van klassieke analgetica door het toevoegen van middelen die specifiek inwerken op neuropathische pijn. Bij patiënt B was dit gabapentine. Van gabapentine is alleen een orale toedieningsvorm bekend. Als slikken onmogelijk wordt, adviseren wij gabapentine te vervangen door clonazepam s.c. (zoals bij patiënt B aan het einde) of sub linguam. Overigens was de effectieve dosering van gabapentine bij deze patiënt erg laag, wat wijst op een vertraagd metabolisme of op vertraagde uitscheiding door de nieren van dit geneesmiddel.<sup>9</sup>

*Symptomatische behandeling.* Soms is er geen oorzaak te vinden voor het delirium of is het niet mogelijk de oorzakelijke factoren met succes uit te schakelen. Dan is

symptomatische behandeling aangewezen. Bij patiënt C werd het delirium veroorzaakt door gebruik van dexamethason. Dit middel wordt vaak voorgeschreven tegen hoofdpijn, misselijkheid en braken ten gevolge van toegenomen intracranieële druk. Aan het einde is het moeilijk of niet mogelijk om dit middel af te bouwen. In zo'n situatie kan een onderhoudsbehandeling met antipsychotica nodig zijn. Het middel van keuze is dan haloperidol. De dosering kan langzaam op geleide van het effect verhoogd worden. In de acute fase kan men haloperidol i.v. geven in een dosering van 2-10 mg.<sup>10</sup> Bij patiënt C werd gekozen voor olanzapine, omdat zij in het verleden bij gebruik van een vrij lage dosering metoclopramide – evenals haloperidol een sterke dopaminedopamine-antagonist – extrapiramidale symptomen (onder andere spierstijfheid) had gekregen. Olanzapine heeft minder extrapiramidale bijwerkingen dan haloperidol. De werking van olanzapine bij delirium is nog niet onomstotelijk door onderzoek bevestigd, omdat het middel vrij recentelijk op de markt is gekomen. Het is wel aanzienlijk duurder dan haloperidol. Dit en de veel uitgebreidere ervaring met haloperidol bij somatisch zieke patiënten maken dat haloperidol het middel van eerste keus blijft.

Een aantal principes is belangrijk bij de symptomatische behandeling van delirium. Men moet niet verwachten dat haloperidol, of welk ander antipsychoticum ook, de patiënt met een hyperkinetische vorm van delirium meteen sedeert. Antipsychotica zijn geen sedativa. Het duurt even voor de patiënt rustiger en helderder wordt. Bij de hypokinetische vorm van delirium kunnen lage doseringen haloperidol (0,5-1 mg 3 dd) de patiënt juist activeren. Daarentegen kan het geven van benzodiazepinen om een onrustige patiënt te sederen een omgekeerd effect hebben.<sup>11</sup> Indien toch een sedering nodig is, kan men een combinatie van haloperidol en midazolam of lorazepam toepassen (zoals bij patiënt B aan het einde).<sup>12</sup> Levomepromazine (patiënt C) wordt zelden meer als antipsychoticum toegepast. Als het nodig is om in de stervensfase tot sedatie over te gaan, is er zeker een plaats voor dit middel 'uit de oude doos'. Het pijnstillende en anti-emetische effect dat levomepromazine ook heeft, kan in voorkomende gevallen de keus op dit middel doen vallen.<sup>13</sup>

Een van de kenmerken van delirium is dat er af en toe heldere momenten optreden. De patiënt is dan in staat om helder te denken en beslissingen te nemen. Opvang in deze lucide momenten, het scheppen van de gelegenheid om in deze momenten met elkaar te communiceren (door bij de patiënt te waken) is heel belangrijk. Niet elke patiënt met delirium hoeft gesedeerd te worden, waardoor de kans om een helder moment te beleven voor de patiënt tot nul gereduceerd wordt.

Dames en Heren, in de terminale levensfase komt delirium veel voor, vaak mede als gevolg van pijnstilling. Een ruime dosering van opioïden veroorzaakt geen gelukzalige euforie zoals vaak wordt gedacht, maar kan de oorzaak van een beangstigend delirium zijn. Een alerte observatie bevordert herkenning van de eerste symptomen van delirium, terwijl een rationele analyse van de

oorzaken een tijdige bijstelling van het beleid mogelijk maakt. In veel gevallen kan hierdoor voor betrokkene opname in een instelling worden uitgesteld of voorkomen.

Mw.dr.M.Bannink, psychiater van de Daniel Den Hoed Kliniek te Rotterdam, gaf commentaar en advies.

Belangenconflict: dr.Z.Zylicz gaf lezingen aan huisartsen en specialisten op uitnodiging van de volgende firma's: Janssen Cilag B.V., Mundipharma B.V. en Glaxo Smith Klein B.V. en ontving voor deze lezingen een honorarium. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

---

#### ABSTRACT

*Delirium is certainly not an unavoidable complication of pain control in the terminal phase of life.* – In three terminal patients, a man aged 19 years who suffered from progressive osteosarcoma, a man aged 71 years with a small-cell pulmonary carcinoma, and a 68-year-old woman with cerebral metastases from a mammary carcinoma, delirium developed due to increased dosage of opioids for seemingly intractable pain (the first two patients) and dexamethasone (third patient). The delirium subsided after opioid rotation, administration of drugs for neuropathic pain, and treatment with an antipsychotic, respectively. This enhanced the patients' quality of terminal life and quality of dying. In terminal patients, analgesics-induced delirium must be considered, diagnosed and treated without delay.

---

#### LITERATUUR

- <sup>1</sup> Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, Pereira JL, Hanson J, Suarez-Alamazor M, et al. Delirium as a predictor of survival in older patients with advanced cancer. *Arch Intern Med* 2000;160:2866-8.

- <sup>2</sup> Meagher DJ. Delirium: optimising management. *BMJ* 2001;322:144-9.
- <sup>3</sup> Morita T, Tei Y, Tsunoda J, Inoue S, Chihara S. Underlying pathologies and their associations with clinical features in terminal delirium of cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2001;22:997-1006.
- <sup>4</sup> Waale WH, Bruijns E, Dautzenberg PJ. Een delier bij blaasretentie: verward voor patiënt en dokter. *Tijdschr Gerontol Geriatr* 2001; 32:100-3.
- <sup>5</sup> Camus V, Gonthier R, Dubos G, Schwed P, Simeone I. Etiologic and outcome profiles in hypoactive and hyperactive subtypes of delirium. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2000;13:38-42.
- <sup>6</sup> De Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995;10:378-84.
- <sup>7</sup> Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:182-9.
- <sup>8</sup> Weber WE. Farmacotherapie van neuropathische pijn door letsel van afferente zenuwvezels. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:813-7.
- <sup>9</sup> Vollmer KO, von Hodenberg A, Kollé EU. Pharmacokinetics and metabolism of gabapentin in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* 1986;36:830-9.
- <sup>10</sup> Akechi T, Uchitomi Y, Okamura H, Fukue M, Kagaya A, Nishida A, et al. Usage of haloperidol for delirium in cancer patients. *Support Care Cancer* 1996;4:390-2.
- <sup>11</sup> Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-7.
- <sup>12</sup> Battaglia J, Moss S, Rush J, Kang J, Mendoza R, Leedom L, et al. Haloperidol, lorazepam, or both for psychotic agitation? A multicenter, prospective, double-blind, emergency department study. *Am J Emerg Med* 1997;15:335-40.
- <sup>13</sup> Skinner J, Skinner A. Levomepromazine for nausea and vomiting in advanced cancer. *Hosp Med* 1999;60:568-70.

Aanvaard op 2 september 2002

---

## Commentaren

# Gezondheidsraadadvies over anticonceptie voor mensen met een verstandelijke handicap

M.M.MEIJER, F.V.P.M.EWALS EN F.A.SCHOLTE

De laatste decennia voeren beleidsmakers en zorgverleners steeds nadrukkelijker een emancipatiebeleid voor mensen met een verstandelijke handicap. Daarbij staan begrippen centraal als zelfontplooiing en autonomie, integratie en participatie, gelijkwaardig burgerschap en vermaatschappelijking. Hierdoor is er ook meer oog gekomen voor seksualiteit, kinderwens en ouderschap van mensen met een verstandelijke handicap. Vragen hierover worden in toenemende mate gesteld aan artsen die niet zijn gespecialiseerd in de gezondheidsproblemen

van deze groep mensen. In 1999 verzocht de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Gezondheidsraad om een samenhangend overzicht te geven van medische, ethische en gezondheidsrechtelijke overwegingen die van belang zijn bij de besluitvorming over anticonceptie bij mensen met een verstandelijke handicap. Een breed samengestelde commissie met participanten uit alle relevante maatschappelijke groeperingen heeft zich tot taak gesteld drie belangrijke vragen te beantwoorden: 'Welke overwegingen zijn relevant voor de oordeelsvorming over (a) de wenselijkheid en (b) de vorm van anticonceptie, en (c) hoe kan het besluitvormingsproces omtrent anticonceptie het best worden ingericht?' Op 23 oktober 2002 is het advies aan de minister aangeboden.<sup>1</sup> Het rapport schetst uitvoerig de juridische, ethische, medische en maatschappelijke kaders die van belang zijn bij de oordeels- en besluitvorming over anticonceptie bij mensen met een verstandelijke handi-

---

Erasmus Medisch Centrum, afd. Huisartsgeneeskunde, Postbus 1738, 3000 DR Rotterdam.

Mw.M.M.Meijer, arts voor verstandelijk gehandicapten. Prinsenstichting-Odion, Purmerend.

F.V.P.M.Ewals, arts voor verstandelijk gehandicapten. 's-Heerenloo Midden-Nederland, Apeldoorn.

F.A.Scholte, arts voor verstandelijk gehandicapten.

Correspondentieadres: mw.M.M.Meijer (mmeijer@hag.fgg.eur.nl).