

Refraktäre Dyspnoe bei fortgeschrittener COPD: Palliative Therapie mit Opioiden

J. H. Ficker, W. M. Brückl



Vor allem in sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadien der COPD mit „refraktärer Dyspnoe“ können neben einer Therapie der Grunderkrankung palliative Therapiemaßnahmen wie eine medikamentöse Therapie mit Opioiden zur Linderung der Dyspnoe erforderlich sein. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass diese wirksame Therapie bislang nur bei einem geringen Teil derjenigen COPD-Patienten eingesetzt wird, die davon profitieren könnten.

Einleitung

Dyspnoe, insbesondere Belastungsdyspnoe, ist ein typisches Symptom der COPD. Oft gelingt es, durch eine wirksame bronchodilatatorische Therapie die Luftnot des Patienten zu lindern. Auch nichtmedikamentöse Therapieverfahren wie eine Trainingstherapie/Rehabilitation, physikalisch-therapeutische Maßnahmen oder eine Sauerstofftherapie können zur Linderung der Dyspnoe beitragen. Vor allem in sehr fortgeschrittenen Krankheitsstadien der COPD mit „refraktärer Dyspnoe“ können neben einer Therapie der Grunderkrankung palliative Therapiemaßnahmen wie eine medikamentöse Therapie mit Opioiden zur Linderung der Dyspnoe erforderlich sein [1]. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass diese wirksame Therapie bislang nur bei einem geringen Teil derjenigen COPD-Patienten eingesetzt wird, die davon profitieren könnten [2].

DEFINITION

Dyspnoe („Luftnot“) entspricht unangenehmen Empfindungen beim Atmen. Diese werden z. B. als „keine Luft bekommen“, „Enge in der Brust“, „schnell Atmen müssen“, „mühsames Atmen“ oder als „Erstickungsgefühl“ beschrieben. Damit ist Dyspnoe ein multidimensionales Symptom, das aus dem Zusammenwirken von physiologischen und affektiven Mechanismen resultiert. Entsprechend kann Dyspnoe nicht direkt gemessen werden und korreliert wenig mit körperlichen Untersuchungsbefunden, Laborwerten oder den Ergebnissen apparativer Untersuchungen [3].

Pathophysiologie

Dyspnoe ist letztlich das unangenehme Empfinden von vermehrter Aktivierung der Atemmuskulatur durch das Atemzentrum, also die bewusste unangenehme Wahrnehmung eines vermehrten Atemantriebs [4]. Die Entstehung des Dyspnoe-Empfindens hängt eng mit den Mechanismen der Atmungsregulation zusammen. Die vermehrte Aktivierung des Atmungszentrums kann durch Veränderungen im Gasaustausch (z. B. Hypoxämie, Hyperkapnie), durch Störungen des Säure-Basen-Haushalts (Azidose) oder infolge einer vermehrten Stimulation von Mechanorezeptoren z. B. der oberen Atemwege, der Lungen oder der Brustwand entstehen. Dabei ist es nicht entscheidend, ob tatsächlich ein Sauerstoffmangel besteht oder die effektive Atemarbeit deutlich zunimmt. Aber es genügt die Steigerung der efferenten neuronalen Aktivität des Atemzentrums, um die Zunahme des damit verbundenen vermehrten Empfindens von Atemarbeit als Dyspnoe zu erleben [3–6].

Das Ausmaß der Dyspnoe hängt einerseits von der Ausprägung der vermehrten Aktivierung des Atemzentrums ab, wird aber ganz wesentlich durch die affektive Reaktion auf die Auslösesituation geprägt. Insbesondere Angst und Panik, aber auch Depression können zu einem vermehrten Empfinden von Dyspnoe führen. Umgekehrt geht eine Verbesserung der affektiven Situation mit einer Verminderung von Dyspnoe einher [6–10].

Das System zur Atmungsregulation wird heute als ein Netzwerk verstanden, das durch aktivierende und dämpfende Neuropeptide beeinflusst wird [4]. Endogene Opiode wirken zentralnervös inhibitorisch, z. B. auf die Atemfrequenz und die Atmungsstimulation durch Schmerzreize, und modulieren das Dyspnoe-

Empfinden bei COPD. Entsprechend wird im Experiment die Dyspnoe von Probanden mit COPD durch einen systemisch verabreichten Opioidantagonisten wie Naloxon gesteigert [11–13].

Studien mit selektiver Blockade von sensorischen Affenzen aus den Beinmuskeln durch intrathekale Applikation (L3–L4) von Fentanyl führten zu geringerer Dyspnoe und längerer Belastbarkeit. Dies gilt als Hinweis auf eine wichtige Rolle von peripheren Muskelafferenzen bei der Entstehung von Belastungsdyspnoe [14].

Diagnostik und Evaluation

Das Empfinden von Luftnot wird vom Patienten spontan oder auf Nachfrage berichtet. Zum Screening können validierte Fragebögen und visuelle Analogskalen verwendet werden [15–17]. Die Schilderung von Dyspnoe und deren Variabilität kann ggf. Hinweise auf die Ursache der Dyspnoe geben. So wird Dyspnoe bei Herzinsuffizienz oft als „Erstickungsgefühl“ beschrieben, wohingegen Dyspnoe bei obstruktiven Lungenerkrankungen oft als „Enge in der Brust“ berichtet wird [18–23].

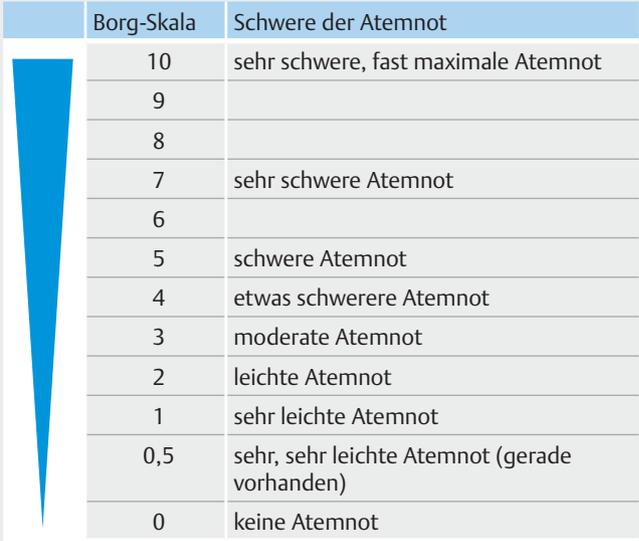
Die Intensität der Dyspnoe kann mit visuellen Analogskalen wie der Borg-Skala (► **Abb. 1**) oder dem „Oxygen Cost Diagram“ semiquantitativ dargestellt werden [8, 24–26]. Der „modified Medical Research Council Score“ (mMRC) ermöglicht eine Graduierung von Dyspnoe in 4 Stufen [27].

Die Befragung des Patienten ist bei der Einschätzung der Ausprägung der Dyspnoe zuverlässiger als die alleinige Beobachtung z. B. des Atemmusters [28]. Bei der Einschätzung des Schweregrads von Dyspnoe sollen die Not und die Belastung des Patienten durch die Dyspnoe, die erlebte Einschränkung und ggf. damit verbundene Ängste bis hin zur Todesangst berücksichtigt werden [10, 29].

Oft besteht im klinischen Alltag der Eindruck von zunehmender Dyspnoe während COPD-Exazerbationen und relativ konstanter geringer Dyspnoe zwischen den Exazerbationsepisoden. Zumindest bei fortgeschrittener COPD (z. B. $FEV_1 < 50\%$) erleben jedoch die meisten Patienten auch zwischen den Exazerbationen eine deutliche Variabilität der Dyspnoe im Verlauf von Tagen oder Wochen [30]. Die Dyspnoe bei COPD ist oft morgens beim Aufwachen vermehrt [30].

Palliative Therapie von Dyspnoe

Die Basis jeder Therapie von Dyspnoe ist eine möglichst optimale Behandlung der Ursachen bzw. der Grund- und Begleiterkrankungen. Die palliative Therapie von Dyspnoe ergänzt diese kausale Therapie. Nur in Situationen, in denen eine kausale Therapie nicht möglich bzw.



Borg-Skala	Schwere der Atemnot
10	sehr schwere, fast maximale Atemnot
9	
8	
7	sehr schwere Atemnot
6	
5	schwere Atemnot
4	etwas schwerere Atemnot
3	moderate Atemnot
2	leichte Atemnot
1	sehr leichte Atemnot
0,5	sehr, sehr leichte Atemnot (gerade vorhanden)
0	keine Atemnot

► **Abb. 1** Visuelle Analogskala zur Schweregradeinteilung von Dyspnoe nach Borg [71].

nicht sinnvoll ist, erfolgt eine alleinige palliative Therapie. Es folgt eine Checkliste mit häufigen und typischen Therapieoptionen, die vor der Einleitung einer medikamentösen Therapie der Dyspnoe bei COPD überprüft werden sollten:

THERAPIE

Checkliste vor Einleitung einer medikamentösen palliativen Therapie der Dyspnoe mit Opioiden

- Erfolgt eine maximale inhalative antiobstruktive Therapie?
- Ist die Inhalationstechnik effektiv? Wie ist die Adhärenz?
- Ist die medikamentöse Therapie der COPD leitliniengerecht ausgeschöpft?
- Ist eine ggf. vorhandene Herzinsuffizienztherapie optimiert?
- Besteht die Indikation für eine Sauerstofftherapie?
- Besteht die Indikation für eine nichtinvasive Ventilationstherapie (NIV)?
- Besteht die Indikation zur Rehabilitationstherapie?
- Besteht die Indikation zur Physiotherapie?
- Werden ggf. Angst-/Panikstörung oder Depressionen therapiert?
- Besteht Tabakrauchkarenz?
- Liegen andere relevante therapierbare Begleiterkrankungen vor?

Medikamentöse Therapie der Dyspnoe mit Opioiden

Die am besten etablierte medikamentöse Therapie der Dyspnoe stellt die Behandlung mit niedrigdosierten systemischen Opioiden dar. Diese werden in allen einschlägigen Leitlinien und in einer Vielzahl von Reviews und Metaanalysen als wirksam zur Linderung von Dyspnoe beurteilt [3, 5, 31–41]. Auch die aktuell gültige Cochrane-Analyse zu dieser Fragestellung bestätigt einen klinisch signifikanten Effekt [42].

Die Wirkung systemischer Opioide beruht auf einer synergistischen Kombination verschiedener Einzelmechanismen, in Abhängigkeit von Erkrankungssituation und Dosis des Opioids. Hierzu zählen z. B.:

- Reduktion der Sensitivität des Atemzentrums gegenüber Hyperkapnie oder Hypoxämie
- Dämpfung der Reaktivität des Atemzentrums auf stimulierende Reize
- Sedierung mit verminderter bewusster Wahrnehmung unangenehmer Atmungssensationen
- analgetische Wirkung mit einer Dämpfung der schmerzinduzierten Atemstimulation
- anxiolytische Effekte und Dämpfung von Afferenzen aus pulmonalen und peripheren Mechanorezeptoren u. a. [33, 43]

Cave

Damit besteht bei einer Opioidtherapie immer auch das dosisabhängige Risiko einer Atmungsdepression mit Hypoventilation!

FALLBEISPIEL

Der 73-jährige Herr D. leidet an einer COPD mit führendem Lungenemphysem. Bereits vor 8 Jahren war eine Lungenvolumenreduktion beidseits durchgeführt worden. Seit 5 Jahren wird eine Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) angewendet. Der Patient führt eine regelmäßige Inhalationstherapie mit einem Kombinationspräparat aus einem langwirksamen Anticholinergikum und einem langwirksamen Betamimetikum durch. Die Inhalationstechnik ist gut.

Bei fehlender Exazerbationshistorie besteht keine Indikation für ein inhalatives Steroid oder für Roflumilast. Es besteht keine relevante Komorbidität. Eine geringe Rechtsherzinsuffizienz wird mit einem niedrigdosierten Diuretikum behandelt. In Ruhe besteht nun Dyspnoe, die längeres Sprechen unmöglich macht. Der kurze Weg vom Bett ins Badezimmer ist trotz der LTOT kaum noch möglich.

Es wird eine orale Therapie mit 0,5% Morphinlösung mit initial 4-mal 4 Tropfen eingeleitet. Bei guter Verträglichkeit wird die Therapie allmählich auf 4-mal 10 Tropfen gesteigert. Vor dem Gang ins Badezimmer nimmt Herr D. 10 Tropfen Morphin 0,5% als Bedarfsmedikation. Er fühlt sich damit wohler, die Dyspnoe sei gebessert.

Eine Indikation zur palliativen Therapie von Dyspnoe mit Opioiden besteht bei „refraktärer Dyspnoe“. Diese wird definiert als „anhaltende, für den Patienten belastende Dyspnoe in Ruhe oder bei minimaler Belastung trotz optimaler Therapie einer fortgeschrittenen Lungenerkrankung“ [5]. Eine gesicherte Wirksamkeit bei weniger stark ausgeprägter Dyspnoe, insbesondere zur Linderung von Belastungsdyspnoe, besteht bislang nicht [44], obwohl in einzelnen Studien bei einem Teil der Patienten eine Verbesserung des Dyspnoe-Empfindens unter Belastung gezeigt werden konnte [45].

Der Effekt systemischer Opioide ist individuell sehr variabel, daher wird eine niedrige Initialdosis empfohlen. Sowohl schnell- und kurzwirksame als auch retardierte Morphinpräparate wurden in Studien untersucht und werden in Leitlinien empfohlen. Die Dosis sollte langsam steigend und auf der Basis des Dyspnoe-Empfindens des Patienten titriert werden [5, 43, 46–48]. Nach entsprechender Titration mit einem kurzwirksamen Opioid kann die Einstellung auf ein retardiertes Morphinpräparat adäquat sein [47].

Nachdem auch in den Atemwegen und dem Lungenparenchym Opioidrezeptoren nachgewiesen wurden, ist auch die inhalative Applikation von Opioiden zur Therapie von Dyspnoe untersucht worden [49]. In placebo-kontrollierten Studien fand sich jedoch kein klinisch relevanter therapeutischer Effekt [42].

Das am besten untersuchte und vermutlich auch in dieser Indikation am häufigsten verwendete Opioid ist Morphin. Positive Studienergebnisse liegen u. a. auch für Hydromorphon [50] und Codein [51] bzw. Dihydrocodein [52, 53] vor. Die Daten für Fentanyl sind bislang sehr begrenzt und inkonsistent [54–57].

Die kürzlich veröffentlichte Dänische Leitlinie sieht eine mögliche Indikation zur palliativen medikamentösen Therapie z. B. bei COPD-Patienten, die

- in den letzten 6 Monaten mindestens 2-mal wegen einer akuten Exazerbation der COPD nichtinvasiv oder invasiv beatmet werden mussten,
- eine Langzeitsauerstofftherapie benötigen,
- eine häusliche NIV-Therapie durchführen
- oder an einer pulmonalen Kachexie (BMI < 18) leiden [58].

Einer der wesentlichen Gründe für den oft zögerlichen Einsatz von Opioiden bei schwerer Dyspnoe im Rahmen einer fortgeschrittenen COPD ist die Sorge vor einer opioidinduzierten Atemdepression und dem vorzeitigen Tod des Patienten [2, 59, 60]. Allerdings finden sich bis heute in der wissenschaftlichen Literatur keine Berichte über eine relevante Atemdepression beim Einsatz *niedrigdosierter* Opioide zur Therapie von Dyspnoe [61–64].

Eine Analyse von 3 randomisierten kontrollierten Studien mit Blutgasanalysen zur Therapie von Dyspnoe mit niedrigdosierten Opioiden (5–15 mg Morphinäquivalent pro Tag) fand keinen Anstieg des zuvor normalen $p_a\text{CO}_2$ über den oberen Normbereich hinaus [65].

Ekström et al. untersuchten in einer populationsbasierten, longitudinalen, prospektiven Kohortenstudie die Sicherheit von Opioiden bei Patienten mit sehr fortgeschrittener COPD [66]. Mehr als 2000 Patienten mit respiratorischer Insuffizienz bei COPD wurden fortlaufend eingeschlossen, sobald eine leitliniengerechte Langzeit-Sauerstofftherapie begonnen wurde. In der Nachbeobachtung wurden alle Verschreibungen für Opioide (aus jeglicher Indikation) sowie Krankenhausaufnahmen und Todesfälle vollständig erfasst. Dabei fand sich kein Hinweis auf vermehrte Krankenhausaufnahmen unter Opioiden. Niedrigdosierte Opioide (<30 mg Morphinäquivalent pro Tag) waren nicht mit einer erhöhten Mortalität assoziiert, auch nicht bei initial hyperkapnischen Patienten. Eine gering erhöhte Mortalität fand sich jedoch bei höher-dosierten Opioiden (>30 mg Morphinäquivalent pro Tag) [66]. Andere mögliche Nebenwirkungen von Opioiden wie Übelkeit oder Obstipation spielen bei diesen geringen Dosierungen meist keine große Rolle.

In der Regel sollte eine palliative Opioidtherapie bei stabiler refraktärer Dyspnoe im Rahmen einer COPD mit 1,0–2,5 mg unretardiertem oralem Morphin begonnen werden [58, 67, 68]. In Abhängigkeit vom klinischen Effekt ist bei Bedarf eine Dosissteigerung bis ca. 30 mg pro Tag möglich. Oft wird die Therapie mit Morphinlösung eingeleitet und durchgeführt. ► **Tab. 1** gibt Hinweise zur Dosierung [69].

Ergänzend zu einer z. B. 4-mal täglichen Einnahme kann eine Bedarfsmedikation bei Dyspnoe-Attacken oder vor (!) geplanter körperlicher Belastung erfolgen [67]. Die sorgfältig klinisch überwachte Titration der Therapie kann je nach Gesamtsituation im häuslichen Bereich oder in der Klinik erfolgen. Mögliche allgemeine Nebenwirkungen von Opioiden wie Obstipation, Müdigkeit oder Übelkeit müssen beachtet werden.

Merke

Die palliative Therapie der refraktären Dyspnoe bei fortgeschrittener COPD ist eine effektive und sichere Therapie, die bei richtiger Indikationsstellung und sorgfältiger Dosistitration wirksam Dyspnoe lindert. Sie ist damit integraler Bestandteil der ärztlichen Versorgung dieser Patientengruppe [3, 33, 58, 70].

► **Tab. 1** Dosierung von Morphinlösungen unterschiedlicher Konzentration (1 ml = 20 Tropfen).

Morphin 0,5% Lösung (5 mg pro ml)	Morphin 1% Lösung (10 mg pro ml)	Morphin 2% Lösung (20 mg pro ml)
4 Tropfen = 1,0 mg	5 Tropfen = 2,5 mg	5 Tropfen = 5 mg
8 Tropfen = 2,0 mg	10 Tropfen = 5 mg	10 Tropfen = 10 mg
10 Tropfen = 2,5 mg	20 Tropfen = 10 mg	20 Tropfen = 20 mg

KERNAUSSAGEN

- Dyspnoe ist letztlich die bewusste unangenehme Wahrnehmung eines vermehrten Atemantriebs. Sie korreliert wenig mit körperlichen Untersuchungsbefunden, Laborwerten oder den Ergebnissen apparativer Untersuchungen.
- Dyspnoe ist ein multidimensionales Symptom, das aus dem Zusammenwirken von physiologischen und affektiven Mechanismen resultiert. Insbesondere Angst, Panik oder Depression können das Dyspnoe-Empfinden verstärken.
- Die Basis jeder Therapie von Dyspnoe ist eine möglichst optimale Behandlung der Ursachen bzw. der Grund- und Begleiterkrankungen. Die palliative Therapie von Dyspnoe ergänzt diese kausale Therapie.
- Die am besten etablierte medikamentöse Therapie der Dyspnoe ist die Behandlung mit *niedrigdosierten* systemischen Opioiden.
- In der Regel sollte eine palliative Opioidtherapie bei stabiler refraktärer Dyspnoe im Rahmen einer COPD mit 1,0–2,5 mg unretardiertem oralem Morphin begonnen werden. Die Dosis wird unter sorgfältiger klinischer Überwachung titriert. Mögliche Nebenwirkungen wie Obstipation, Müdigkeit oder Übelkeit müssen beachtet werden.
- Bis heute finden sich in der wissenschaftlichen Literatur keine eindeutigen Belege für eine erhöhte Mortalität durch Atemdepression beim Einsatz derart niedrigdosierter Opioide zur Therapie von refraktärer Dyspnoe bei fortgeschrittener COPD.
- Die palliative Therapie der refraktären Dyspnoe bei fortgeschrittener COPD ist integraler Bestandteil der ärztlichen Versorgung dieser Patientengruppe.

Schlüsselwörter

COPD, Dyspnoe, Palliativtherapie, Opioide, Opiate

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Über die Autoren



Joachim H. Ficker

Prof. Dr. med., Jahrgang 1963. 1982–1989 Studium der Humanmedizin in Erlangen und Wien. Seit 1995 Facharzt für Innere Medizin, seit 1996 für Pneumologie. 1999 Habilitation an der FAU Erlangen. Seit 2003 Leiter der Klinik für

Innere Medizin 3/Pneumologie am Klinikum Nürnberg. 2005 Ernennung zum apl. Professor, FAU Erlangen. Seit 2014 Universitätsprofessor der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität. Schwerpunkte: Schlafapnoe, Emphysem, Lungenkarzinom.



Wolfgang M. Brückl

Prof. Dr. med., Jahrgang 1969. 1989–1995 Studium der Humanmedizin in München und Capetown. Seit 2002 Facharzt für Innere Medizin, seit 2006 für Pneumologie, 1998 Promotion „summa cum laude“ in München,

2004 Habilitation an der FAU Erlangen, 2010 Ernennung zum apl. Professor, FAU Erlangen. Seit 2009 Leiter der Pneumologischen Onkologie Universitätsklinik für Pneumologie der PMU Nürnberg. Schwerpunkt: Diagnostik und Therapie von Lungentumoren.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Joachim H. Ficker
Klinikum Nürnberg
Prof.-Ernst-Nathan-Str. 1
90419 Nürnberg
E-Mail: ficker@klinikum-nuernberg.de

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen

Wissenschaftlich verantwortlich gemäß Zertifizierungsbestimmungen für diesen Beitrag ist Prof. Dr. med. Joachim H. Ficker.

Literatur

- [1] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. 2017. Im Internet: <http://gold-copd.org>
- [2] Goodridge D. Factors associated with opioid dispensation for patients with COPD and lung cancer in the last year of life: A retrospective analysis. *Int J Chronic Obstr* 2010; Vol 5: 99–105
- [3] Parshall MB, Schwartzstein R, Adams L et al., on behalf of the on Dyspnea A. An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 435–452
- [4] Mahler D, O'Donnell D. *Dyspnea: Mechanisms, Measurement and Management*. London: CRC Press; 2014
- [5] Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG et al. American College of Chest Physicians Consensus Statement on the Management of Dyspnea in Patients With Advanced Lung or Heart Disease. *Chest* 2010; 137: 674–691
- [6] O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V et al. Pathophysiology of Dyspnea in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007; 4: 145–168
- [7] von Leupoldt A. Treating anxious expectations can improve dyspnoea in patients with COPD. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701352
- [8] von Leupoldt A, Ambruzsova R, Nordmeyer S et al. Sensory and Affective Aspects of Dyspnea Contribute Differentially to the Borg Scale's Measurement of Dyspnea. *Respiration* 2006; 73: 762–768
- [9] Donesky D, Nguyen HQ, Paul SM et al. The Affective Dimension of Dyspnea Improves in a Dyspnea Self-Management Program With Exercise Training. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 757–771
- [10] Shin JA, Kosiba JD, Traeger L et al. Dyspnea and Panic Among Patients With Newly Diagnosed Non-Small Cell Lung Cancer. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 465–470
- [11] Gifford AH, Mahler DA, Waterman LA et al. Neuromodulatory Effect of Endogenous Opioids on the Intensity and Unpleasantness of Breathlessness during Resistive Load Breathing in COPD. *Copd J Chronic Obstr Pulm Dis* 2011; 8: 160–166
- [12] Mahler D, Murray J, Waterman L et al. Endogenous opioids modify dyspnoea during treadmill exercise in patients with COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 771–777
- [13] Mahler DA, Gifford AH, Waterman LA et al. Effect of Increased Blood Levels of β -Endorphin on Perception of Breathlessness. *Chest* 2013; 143: 1378–1385
- [14] Gagnon P, Bussi eres JS, Ribeiro F et al. Influences of Spinal Anesthesia on Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Resp Crit Care* 2012; 186: 606–615
- [15] Watanabe SM, Nekolaichuk C, Beaumont C et al. A Multi-center Study Comparing Two Numerical Versions of the Edmonton Symptom Assessment System in Palliative Care Patients. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 456–468
- [16] Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK et al. The Measurement of Dyspnea Contents, Interobserver Agreement, and Physiologic Correlates of Two New Clinical Indexes. *Chest* 1984; 85: 751–758
- [17] Wittek TJ, Mahler DA. Minimal important difference of the transition dyspnoea index in a multinational clinical trial. *Eur Respir J* 2003; 21: 267–272
- [18] Simon PM, Weiss WJ, Weinberger SE et al. Classifying Types of Dyspnea: Reply. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1201–1201
- [19] Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss WJ et al. Distinguishable Types of Dyspnea in Patients with Shortness of Breath. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1009–1014
- [20] Simon ST, Higginson IJ, Benalia H et al. Episodes of breathlessness: types and patterns – a qualitative study exploring experiences of patients with advanced diseases. *Palliative Med* 2013; 27: 524–532

- [21] Simon ST, Higginson IJ, Benalia H et al. Episodic and Continuous Breathlessness: A New Categorization of Breathlessness. *J Pain Symptom Manag* 2013; 45: 1019–1029
- [22] Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respiratory physiology & neurobiology* 2009; 167: 53–60
- [23] Banzett RB, Dempsey JA, O'Donnell DE et al. Symptom Perception and Respiratory Sensation in Asthma. *Am J Resp Crit Care* 2000; 162: 1178–1182
- [24] McGavin C, Artvinli M, Naoe H et al. Dyspnoea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *Br Med J* 1978; 2: 241–243
- [25] Yorke J, Moosavi S, Shuldham C et al. Quantification of dyspnoea using descriptors: development and initial testing of the Dyspnoea-12. *Thorax* 2010; 65: 21–26
- [26] Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377
- [27] Mahler DA, Wells CK. Evaluation of Clinical Methods for Rating Dyspnea. *Chest* 1988; 93: 580–586
- [28] Stefan MS, Priya A, Martin B et al. How well do patients and providers agree on the severity of dyspnea? *J Hosp Med* 2016; 11: 701–707
- [29] Giacomini M, DeJean D, Simeonov D et al. Experiences of living and dying with COPD: a systematic review and synthesis of the qualitative empirical literature. *Ont Heal Technology Assess Ser* 2012; 12: 1–47
- [30] Kessler R, Partridge MR, Miravittles M et al. Symptom variability in patients with severe COPD: a pan-European cross-sectional study. *Eur Respir J* 2011; 37: 264–272
- [31] Qaseem A, Snow V, Shekelle P et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148: 141–146
- [32] Lanken PN, Terry PB, DeLisser HM et al. An Official American Thoracic Society Clinical Policy Statement: Palliative Care for Patients with Respiratory Diseases and Critical Illnesses. *Am J Resp Crit Care* 2008; 177: 912–927
- [33] Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P et al. Managing Dyspnea in Patients with Advanced Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Canadian Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Can Respir J* 2011; 18: 69–78
- [34] AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung. Langversion 1.1, 2015, AWMF-Registernummer: 128/001OL
- [35] Abernethy AP, Currow DC, Frith P et al. Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *Bmj* 2003; 327: 523–528
- [36] Ekström M, Bajwah S, Bland MJ et al. One evidence base; three stories: do opioids relieve chronic breathlessness? *Thorax* 2018; 73: 88–90
- [37] Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA et al. Effects of Opioids on Breathlessness and Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 1079–1092
- [38] Ekström M, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A et al. Low-dose opioids should be considered for symptom relief also in advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Evid Based Med* 2015; 20: 39–39
- [39] Ekström MP, Abernethy AP, Currow DC. The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. *BMJ* 2015; 349: g7617
- [40] Maddocks M, Lovell N, Booth S et al. Palliative care and management of troublesome symptoms for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2017; 390: 988–1002
- [41] Migliore A. Management of Dyspnea Guidelines for Practice for Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Occup Ther Heal Care* 2009; 18: 1–20
- [42] Barnes H, McDonald J, Smallwood N et al. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3: CD011008
- [43] Mahler DA. Opioids for refractory dyspnea. *Expert Rev Resp Med* 2014; 7: 123–135
- [44] Johnson MJ, Hui D, Currow DC. Opioids, Exertion, and Dyspnea. *Am J Hospice Palliat Medicine* 2016; 33: 194–200
- [45] Abdallah SJ, Wilkinson-Maitland C, Saad N et al. Effect of morphine on breathlessness and exercise endurance in advanced COPD: a randomised crossover trial. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701235
- [46] Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2012; 51: 996–1008
- [47] Currow DC, McDonald C, Oaten S et al. Once-Daily Opioids for Chronic Dyspnea: A Dose Increment and Pharmacovigilance Study. *J Pain Symptom Manag* 2011; 42: 388–399
- [48] Johnson MJ, Bland MJ, Oxberry SG et al. Opioids for chronic refractory breathlessness: patient predictors of beneficial response. *Eur Respir J* 2013; 42: 758–766
- [49] Zebraski SE, Kochenash SM, Raffa RB. Lung opioid receptors: Pharmacology and possible target for nebulized morphine in dyspnea. *Life Sci* 2000; 66: 2221–2231
- [50] Clemens K, Klaschik E. Effect of hydromorphone on ventilation in palliative care patients with dyspnea. *Support Care Cancer* 2008; 16: 93–99
- [51] Rice KL, Kronenberg RS, Hedemark LL et al. Effects of chronic administration of codeine and promethazine on breathlessness and exercise tolerance in patients with chronic airflow obstruction. *Brit J Dis Chest* 1987; 81: 287–292
- [52] Johnson M, Woodcock A, Geddes D. Dihydrocodeine for breathlessness in “pink puffers”. *Br Med J Clin Res Ed* 1983; 286: 675–677
- [53] Woodcock AA, Gross ER, Gellert A et al. Effects of Dihydrocodeine, Alcohol, and Caffeine on Breathlessness and Exercise Tolerance in Patients with Chronic Obstructive Lung Disease and Normal Blood Gases. *NEJM* 1981; 305: 1611–1616
- [54] Pinna M, Bruera E, Moralo M et al. A Randomized Crossover Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in the Treatment of Dyspnea on Exertion in Patients With Advanced Cancer. *Am J Hospice Palliat Medicine* 2015; 32: 298–304
- [55] Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S et al. Effects of Prophylactic Subcutaneous Fentanyl on Exercise-Induced Breakthrough Dyspnea in Cancer Patients: A Preliminary Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Pain Symptom Manag* 2014; 47: 209–217
- [56] Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S et al. Effect of Prophylactic Fentanyl Buccal Tablet on Episodic Exertional Dyspnea: A Pilot Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pain Symptom Manag* 2017; 54: 798–805

- [57] Benitez-Rosario M, Rosa-Gonzalez I, Gonzalez-Devila E et al. Fentanyl treatment for end-of-life dyspnoea relief in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2019; 27: 157 – 164
- [58] Marsaa K, Gundestrup S, Jensen JU et al. Danish respiratory society position paper: palliative care in patients with chronic progressive non-malignant lung diseases. *Eur Clin Respir J* 2018; 5: 1530029
- [59] Hadjiphilippou S, Odogwu SE, Dand P. Doctors' attitudes towards prescribing opioids for refractory dyspnoea: a single-centred study. *BMJ Support Palliat Care* 2014; 4 : 190 – 192
- [60] Young J, Donahue M, Farquhar M et al. Using opioids to treat dyspnea in advanced COPD: attitudes and experiences of family physicians and respiratory therapists. *Can Fam Physician* 2012; 58: e401 – e407
- [61] Smallwood N, Le B, Currow D et al. Managing breathlessness with morphine. *Intern Med J* 2015; 45: 898 – 904
- [62] Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 90 – 100
- [63] Hallenbeck J. Pathophysiologies of Dyspnea Explained: Why Might Opioids Relieve Dyspnea and Not Hasten Death? *J Palliat Med* 2012; 15: 848 – 853
- [64] Verberkt CA, van den Everdingen M, Schols J et al. Respiratory adverse effects of opioids for breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017; 50: 1701153
- [65] Jennings A, Davies A, Higgins J et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax* 2002: 57
- [66] Ekstrom M, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy A et al. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ* 2014; 348: g445 – g445
- [67] Bausewein C, Simon ST. Shortness of Breath and Cough in Patients in Palliative Care. *Deutsches Aerzteblatt Online* 2013
- [68] Aulbert E, Nauck F, Radbruch L. *Lehrbuch der Palliativmedizin*. Stuttgart: Schattauer; 2012
- [69] Rote Liste. Im Internet: www.rote-liste.de
- [70] Rocker G, Young J, Donahue M et al. Perspectives of patients, family caregivers and physicians about the use of opioids for refractory dyspnea in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Canadian Medical Association Journal* 2012; 184: E497 – E504
- [71] Borg G. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-103033>
Pneumologie 2019; 73: 430–438
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0934-8387

Punkte sammeln auf CME.thieme.de



Diese Fortbildungseinheit ist in der Regel 12 Monate online für die Teilnahme verfügbar. Den genauen Einsendeschluss finden Sie unter <https://eref.thieme.de/22X8MC9>. Sollten Sie Fragen zur Online-Teilnahme haben, finden Sie unter <https://cme.thieme.de/hilfe> eine ausführliche Anleitung. Wir wünschen viel Erfolg beim Beantworten der Fragen!

Unter <https://eref.thieme.de/22X8MC9> oder über den QR-Code kommen Sie direkt zur Startseite des Wissenstests.

VNR 2760512019156640763



Frage 1

Welche Aussage zur Dyspnoe ist richtig?

- A Dyspnoe tritt nur bei Patienten auf, die eine deutlich erniedrigte Sauerstoffsättigung SaO₂ aufweisen.
- B Dyspnoe entsteht bei COPD-Patienten in der Lunge und muss lokal behandelt werden.
- C Dyspnoe ist ein multidimensionales Symptom, das aus dem Zusammenwirken von physiologischen und affektiven Mechanismen resultiert.
- D Nur bei Lungen- oder Herzerkrankungen kann Dyspnoe auftreten.
- E Refraktäre Dyspnoe tritt nur bei sehr ängstlichen Patienten auf.

Frage 2

Welche Aussage ist falsch? An der Entstehung von Dyspnoe können folgende Zustände und Mechanismen beteiligt sein:

- A Hypoxämie
- B Hyperkapnie
- C Azidose
- D reduzierter Atemantrieb
- E Stimulation von pulmonalen Mechanorezeptoren

Frage 3

Welche Aussage trifft zu? Das Ausmaß des Dyspnoe-Empfindens ist...

- A nur abhängig vom Sauerstoffmangel.
- B nur abhängig von der aktuellen Atemarbeit.
- C nur abhängig von Angst- und Panikgefühlen.
- D nur abhängig vom Grad der Depressivität.
- E wesentlich mit beeinflusst durch Angst, Panik oder Depression.

Frage 4

Welche Aussage ist richtig? Die Erfassung von Dyspnoe erfolgt am besten...

- A durch das direkte Gespräch mit dem Patienten.
- B durch visuelle Analogskalen.
- C durch Beobachtung des Atemmusters.
- D durch integrierende Beurteilung der radiologischen und klinischen Befunde.
- E durch evaluierte Fragebögen, z. B. den CAT-Score.

Frage 5

Welche Aussage ist falsch? Patienten berichten über Dyspnoe typischerweise als...

- A „keine Luft bekommen“.
- B „erschwertes Abhusten“.
- C „Enge in der Brust“.
- D „schnell Atmen müssen“.
- E „Erstickungsgefühl“.

Frage 6

Welche Aussage ist falsch? Zur Basis der Therapie von schwerer Dyspnoe bei COPD gehört...

- A sorgfältige Diagnostik der Grunderkrankung.
- B Erfassung von möglichen Komorbiditäten.
- C Beurteilung der Medikamentenadhärenz.
- D Therapie mit langwirksamen Bronchodilatoren.
- E hochdosierte parenterale Theophyllin-Therapie.

Frage 7

Welche Aussage ist richtig? Eine Opioidtherapie bei stabiler chronischer refraktärer Dyspnoe bei fortgeschrittener COPD...

- A darf nur auf der Intensivstation eingeleitet werden.
- B ist mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden.
- C ist Palliativmedizinern vorbehalten.
- D kann bei entsprechend niedriger Dosierung auch ambulant eingeleitet werden.
- E führt obligat zu Hyperkapnie.

Punkte sammeln auf CME.thieme.de

Fortsetzung ...

Frage 8

Welche Aussage ist richtig? Eine Opioidtherapie bei stabiler chronischer refraktärer Dyspnoe bei fortgeschrittener COPD soll eingeleitet werden mit z. B. ...

- A 1 Ampulle Fentanyl s. c.
- B 1 Hub inhalativem Morphin (z. B. Morphohaler).
- C 1,0 mg unretardiertem Morphin oral.
- D mindestens 30 mg unretardiertem Morphin oral.
- E einem transkutan wirksamen Opiatpflaster.

Frage 9

Welche Aussage ist richtig? Für die Opioidtherapie bei stabiler chronischer refraktärer Dyspnoe bei fortgeschrittener COPD gilt:

- A Eine Dosistitration ist in der Regel nicht erforderlich.
- B Nebenwirkungen sind in der Regel nicht relevant.
- C Auch bei ausbleibender Wirkung muss eine einmal begonnene Opioidtherapie konsequent fortgesetzt werden.
- D Die Dosistitration erfolgt langsam steigend unter sorgfältiger klinischer Überwachung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen.
- E Um eine rasche Besserung der Dyspnoe zu erreichen, muss mit einer hohen Dosierung begonnen werden, die dann langsam reduziert wird.

Frage 10

Welche Aussage ist falsch? Zu den Wirkmechanismen einer niedrigdosierten Opioidtherapie bei refraktärer Dyspnoe zählen ...

- A Reduktion der Sensitivität des Atemzentrums gegenüber Hyperkapnie.
- B Reduktion der Sensitivität des Atemzentrums gegenüber Hypoxämie.
- C anxiolytische Effekte.
- D eine direkte Relaxation der Bronchialmuskulatur.
- E Dämpfung von Afferenzen aus pulmonalen und peripheren Mechanorezeptoren.