

DIPLOMARBEIT

DIE SYMPTOMATISCHE BEHANDLUNG AKUTER
DYSYPNOE BEI PATIENTEN MIT
HERZINSUFFIZIENZ

eingereicht von

MARKUS HOCHGERNER

MATNR.: 9913773

zur Erlangung des akademischen Grades

DOKTOR DER GESAMTEN HEILKUNDE
(DR. MED. UNIV.)

an der

MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄT GRAZ

ausgeführt an der

MEDIZINISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK/KLINISCHE ABTEILUNG FÜR
KARDIOLOGIE

unter der Anleitung von

UNIV. PROF. DR. FRIEDRICH FRUHWALD
und

OA DR. IMKE STROHSCHER

EIDESSTAATLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Markus Hochgerner

Graz, am 12.02.2008

VORWORT

Die vorliegende Arbeit untersucht den derzeitigen Stand des Wissens bezüglich einer palliativmedizinischen Behandlung von Luftnot bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Es war eine interessante Tätigkeit sich einerseits mit dieser Thematik auseinanderzusetzen und andererseits generell wissenschaftliches Arbeiten zu üben.

Nicht unerwähnt sollte aber bleiben, dass die Idee zu dieser Arbeit ursprünglich eine ganz andere war. Und nicht nur die Idee. Um genau zu sein wäre diese Arbeit um ein Haar aus einer klinischen Pilotstudie entstanden. Prof. Fruhwald, Dr. Strohscheer und ich hatten uns gut ein halbes Jahr intensiv auf die Durchführung einer Studie vorbereitet, in der wir an 10 Patienten mit Herzinsuffizienz orales transmukosales Fentanylcitrat zur Linderung ihrer Luftnot erproben wollten. Eine mögliche neue Indikation für dieses für die Schmerzbehandlung zugelassene Medikament.

Dr. Strohscheer konnte die Firma Cephalon dazu gewinnen uns ihr Präparat zur Verfügung zu stellen und die Kosten der Patientenversicherung zu übernehmen um im Gegenzug Informationen über ein möglicherweise neues Einsatzgebiet für ihr Medikament zu erhalten. Es wurden alle notwendigen Vorbereitungen wie u.a. die Verfassung des Studienprotokolls, die Einreichung bei der Ethikkommission, und die Vereinbarung von Terminen mit dem Ambulanzpersonal und den Patienten getroffen. Am Tag bevor der erste Patient bestellt war erreichte uns jedoch ein e-mail. In diesem e-mail teilte uns die Firma Cephalon in einem kurzen Statement mit, dass die Durchführung unserer Studie nun plötzlich doch nicht mehr unterstützt wurde. Ein halbes Jahr Arbeit wurde so mit einigen wenigen Zeilen zunichte gemacht. Unsere Enttäuschung darüber brauche ich wohl nicht näher zu erläutern.

Dass die von uns geplante Studie große Relevanz gehabt hätte, darauf weist das Ergebnis der vorliegenden Arbeit hin. Es gibt nämlich wie sich bei meiner Recherche herausstellte, sehr wenige klinische Studien, die die symptomatische Behandlung von Luftnot bei Herzinsuffizienz bisher erforscht haben. Jenen, die unsere Idee möglicherweise eines Tages aufgreifen werden, wünsche ich im Interesse der Patienten mehr Erfolg als uns.

Und für alle, die so wie ich bedauern dass Frau Dr. Strohscheer nicht mehr an der Medizinischen Universität Graz tätig ist, noch ein kurzes Zitat von Franz Beckenbauer:

„Lieber einen unbequemen, aber guten Spieler, als einen bequemen und dafür schlechten.“

Man kann ja denken wie man will aber der Kaiser hat doch immer recht, oder?

Graz, 12.02.2009

Markus Hochgerner

DANKSAGUNGEN

Ich danke meinen beiden Betreuern, OA Dr. Imke Strohscheer und Univ. Prof. Dr. Friedrich Fruhwald für ihre engagierte Betreuung und ihr ehrliches Feedback. Frau Dr. Strohscheer für die Idee zur Arbeit, die Fragen die sie mir stellte und die Ausdauer die sie an den Tag legte. Herrn Prof. Fruhwald für die unkomplizierte Übernahme der Hauptbetreuung, die schnellen präzisen Korrekturen und die fachlichen Einwürfe aus der Kardiologie.

Außerdem danke ich meinen Eltern Agnes und Josef Hochgerner für ihre ausdauernde Unterstützung während meiner Studienzzeit und dass sie mir die Möglichkeit gaben, meinen Horizont zu erweitern.

Mein besonderer Dank gilt meiner Tochter Leonie Rosalia, die geboren wurde als ich das Medizinstudium wiederaufnahm, und mir die schönsten Stunden in diesen letzten sieben Jahren bereitete.

ZUSAMMENFASSUNG

EINLEITUNG: Als Folge der zunehmend sinkenden Mortalität des Herzinfarktes und der Überalterung der Bevölkerung, ist ein dramatischer Anstieg an Patienten mit Herzinsuffizienz zu beobachten. Trotz optimaler kardiologischer Therapie leiden immer noch viele Patienten an Symptomen wie Müdigkeit, Luftnot oder Schmerzen. Palliativmediziner verwenden seit Jahren Opioide zur Linderung von Luftnot bei Patienten mit malignen Erkrankungen. Bei Herzinsuffizienz bedingter Dyspnoe allerdings gibt es diesbezüglich wenig Erfahrung.

METHODEN: Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt um herauszufinden, ob es eine wissenschaftlich belegte, symptomatische pharmakologische Therapiemöglichkeit der Luftnot bei Patienten mit Herzinsuffizienz gibt. Die elektronische Suche erfolgte in folgenden Datenbanken: CINAHL, EMBASE, MEDLINE und PUBMED. Danach wurden die Literaturverweise der relevanten Arbeiten von Hand durchsucht. Da es wenige randomisierte klinische Studien zu diesem Thema gibt, wurden auch Fallberichte, Pilotstudien und chart reviews eingeschlossen.

ERGEBNISSE: Zehn Artikel wurden gefunden, sieben davon wurden wieder ausgeschlossen. Es konnte keine andere Substanzgruppe als Opioide gefunden werden. Drei kontrollierte klinische Doppelblindstudien die Opioide gegen Placebo untersuchten, konnten identifiziert werden. Zwei davon testeten den Effekt in einer experimentellen Situation mittels Belastungstest, die dritte untersuchte eine Auswirkung auf das tägliche Leben der Patienten über mehrere Tage. Die Patientenzahlen lagen zwischen 10 und 16. Alle 3 Studien konnten die Effektivität von Opioiden bei kardial bedingter Dyspnoe zeigen.

DISKUSSION: Die Empfehlung für die Gabe von Opioiden bei Luftnot basiert zum Großteil auf Erfahrungen mit onkologischen Patienten. Die gefundenen Arbeiten ermöglichen nun eine Empfehlung für deren Gebrauch auch für Patienten mit Herzinsuffizienz. Aufgrund der kleinen Patientenzahlen sollten jedoch dringend weitere Studien durchgeführt werden um die Einzelsubstanzen und deren Dosierungen besser zu verstehen, unsere Empfehlungen auf wissenschaftlich festeren Boden zu stellen und die Lebensqualität dieser wachsenden Population weiter verbessern zu können.

ABSTRACT

BACKGROUND: Due to marked improvement in the treatment of myocardial infarction as well as the ongoing ageing of the general population the number of patients suffering from heart failure increases dramatically. In spite of optimal cardiological treatment, many patients still suffer from symptoms such as fatigue, dyspnoea or pain. In palliative care opioids have been used successfully for the relief of dyspnoea in cancer patients for many years. In contrast, little is known about for their potential use in patients with chronic heart failure.

METHODS: We conducted a systematic literature research in order to find out if there is evidence for the use of any pharmacologic substance for the relief of dyspnoea in heart failure patients. First, electronic searching of the literature in the following databases was done: CINAHL, EMBASE, MEDLINE and PUBMED. The reference lists of relevant articles and reviews were hand searched. Because of lack of randomized controlled trials we also included all small scale studies, pilot studies, chart reviews etc.

RESULTS: Ten articles were found, seven were excluded. Apart from opioids no substance group was found. Three prospective studies could be identified comparing the use of opioids with placebo. Patient numbers ranged from ten to sixteen. Two of the three examined opioids vs. placebo during exercise testing, while the third one tested an effect on daily life in outpatients over several days. All three found a positive effect.

CONCLUSIONS: The recommendation to use opioids for the relief of dyspnoea is based mainly on experience from cancer patients. The articles found allow a recommendation for patients with heart failure as well. Because of small sample sizes further studies are necessary for a better understanding of single substances and dosing, to base our recommendations on scientific evidence and improve the quality of life of this growing population.

INHALTSVERZEICHNIS

Vorwort	3
Danksagungen	5
Zusammenfassung	6
Abstract	7
Inhaltsverzeichnis	8
Glossar und Abkürzungen	10
Abbildungsverzeichnis	11
Tabellenverzeichnis	12
1. Einleitung	13
1.1. Problemstellung und thematische Abgrenzung	13
1.2. Epidemiologie der chronischen Herzinsuffizienz	15
1.2.1. Prävalenz und Inzidenz	15
1.2.2. Symptome	17
1.2.3. Mortalität der Herzinsuffizienz	18
1.3. Herzinsuffizienz in der Palliativmedizin	20
1.3.1. Literatur	20
1.3.2. Krankheitsverlauf	23
1.4. Dyspnoe	24
1.4.1. Pathophysiologie der Dyspnoe	24
1.4.2. Dyspnoe bei Herzinsuffizienz	27
1.4.3. Messung der Dyspnoe	28
1.4.4. Dyspnoe in Studien	30
1.4.5. Pharmakologische Behandlung der Dyspnoe in der Palliativmedizin	32
2. Methoden	34
2.1. Datenbanken	34

2.2.	Suchkombinationen	35
2.3.	Auswertung.....	36
3.	Ergebnisse	39
3.1.	Studie 1	40
3.1.1.	Einleitung und Design.....	40
3.1.2.	Ergebnisse	40
3.1.3.	Diskussion	41
3.2.	Studie 2	42
3.2.1.	Einleitung und Design.....	42
3.2.2.	Ergebnisse	43
3.2.3.	Diskussion	43
3.3.	Studie 3	44
3.3.1.	Einleitung und Design.....	44
3.3.2.	Ergebnisse	44
3.3.3.	Diskussion	45
4.	Diskussion.....	47
5.	Literaturverzeichnis	50

GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN

ACE-Hemmer	Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer
CEBM	Centre for Evidence Based Medicine, Oxford
CHF	chronic heart failure
CMP	cardiomyopathy
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
EKG	Elektrokardiogramm
Inzidenz	Anzahl der Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr
LVEF	left ventricular ejection fraction, Auswurfraction in %
mBorg	modifizierte Borg-Skala, Instrument zur Messung von Dyspnoe
MCI	Myocardinfarkt
mg/kg KG	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht, Dosierungsangabe
NYHA	New York Heart Association
OTFC	Oral Transmucosal Fentanylcitrate
$p_a\text{CO}_2$	arterieller CO_2 -Partialdruck
Prävalenz	Anzahl der Erkrankten pro 100 000 Einwohner
VAS	Visuelle Analog Skala, Instrument zur Messung von Dyspnoe
VE/VCO ₂ -slope	Steigung des Verhältnisses zwischen Minutenventilation und CO_2 -Produktion; Maß für die respiratorische Antwort des Körpers auf Belastung
VO ₂ -peak	Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der maximalen Belastung, gemessen in ml/kg KG/min

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1:	Altersspezifische Überlebenswahrscheinlichkeiten ab Erstaufnahmediagnose von Herzinsuffizienz, MCI und den vier häufigsten Karzinomen nach Frauen und Männern im Vergleich zur Gesamtbevölkerung	20
Abbildung 2:	Suche in PubMed nach den Begriffen „palliative care AND heart failure“. Suchergebnisse aufgeteilt in gefundene Arbeiten insgesamt und Arbeiten über Herzinsuffizienz	22
Abbildung 3:	Schematischer Krankheitsverlauf bei Herzinsuffizienz (links) und bei nicht-heilbaren Tumorerkrankungen (rechts) in den letzten 6 – 12 Monaten.....	24
Abbildung 4:	Efferente und Afferente Signale die zur Wahrnehmung von Dyspnoe führen	25
Abbildung 5:	Beispiel für eine visuelle Analog Skala zur Messung von Atemnot.....	29
Abbildung 6:	Anzahl an Suchergebnissen.....	36
Abbildung 7:	Selektionsprozess	38
Abbildung 8:	Median-Werte der Luftnot mit Morphin (on) und Placebo (off)	41

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:	Funktionelle Klassifizierung der Herzinsuffizienz nach NYHA	13
Tabelle 2:	Laufband-Belastungsprotokoll nach Bruce.....	31
Tabelle 3:	Verwendete Datenbanken.....	34
Tabelle 4:	Verwendete Kombinationen der Suchbegriffe	35
Tabelle 5:	Überblick über die relevanten Arbeiten.....	39
Tabelle 6:	Signifikante Ergebnisse	46

1. EINLEITUNG

1.1. PROBLEMSTELLUNG UND THEMATISCHE ABGRENZUNG

Das Ziel dieser Arbeit ist, die derzeit klinisch relevanten pharmakologischen Behandlungsmöglichkeiten der Dyspnoe bei chronischer Herzinsuffizienz (CHF) aufzuzeigen und zu prüfen ob und welche wissenschaftliche Evidenz für die jeweiligen Behandlungen vorliegen. Dabei wird die Recherche auf symptomatische Therapieoptionen von sowohl Ruhe- als auch Belastungsdyspnoe beschränkt. Dies betrifft Patienten die kardiologisch medikamentös gut eingestellt sind und trotzdem immer wieder unter Dyspnoe leiden. Es handelt sich daher um einen palliativmedizinischen Ansatz, bei dem die Linderung der Symptome und Steigerung der Lebensqualität im Vordergrund steht. Dieser Ansatz scheint relevant da es Hinweise gibt, dass Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (NYHA III–IV Tabelle 1) bei Diagnosestellung eine kürzere Lebenserwartung haben als sämtliche Karzinompatienten mit Ausnahme des Lungenkarzinoms (1).

Tabelle 1. Funktionelle Klassifizierung der Herzinsuffizienz nach NYHA

New York Heart Association	
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Alltägliche körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe. Bettlägerigkeit.

Quelle: Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie:
<http://www.dgk.org/Leitlinien/LeitlinienHerzinsuffizienz.pdf>

Besonderes Augenmerk bei palliativmedizinischen Strategien liegt immer auch in der Praktikabilität der Anwendung einer bestimmten Therapie. Das heißt, bevorzugt werden bei Medikamenten jene Applikationsformen die sich der Patient selbst, also ohne Hilfe von medizinischem Fachpersonal, verabreichen kann. Diese umfassen im Wesentlichen: oral, transdermal, transmukosal, sublingual sowie subkutan verabreichbare Medikamente.

Ich werde mich nicht mit den Behandlungsmöglichkeiten und –zielen des Notarztes beschäftigen. Diese sind natürlich andere als jene des Palliativmediziners. Zur besseren Verständlichkeit folgt hier die deutsche Übersetzung der im Jahr 2002 veröffentlichten WHO-Definition von Palliativmedizin (übersetzt von der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin 2008):

„Palliativmedizin/Palliative Care ist ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.“

„Palliativmedizin

- ermöglicht Linderung von Schmerzen und anderer belastender Symptome
- bejaht das Leben und erkennt Sterben als normalen Prozess an
- beabsichtigt weder die Beschleunigung noch die Verzögerung des Todes
- integriert psychologische und spirituelle Aspekte der Betreuung
- bietet Unterstützung um Patienten zu helfen, ihr Leben so aktiv wie möglich bis zum Tod zu gestalten
- bietet Angehörigen Unterstützung während der Erkrankung und in der Trauerzeit
- beruht auf einem Teamansatz, um den Bedürfnissen der Patienten und ihrer Familien zu begegnen, auch durch Beratung in der Trauerzeit, falls notwendig

- fördert Lebensqualität und kann möglicherweise auch den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen
- kommt frühzeitig im Krankheitsverlauf zur Anwendung, auch in Verbindung mit anderen Therapien, die eine Lebensverlängerung zum Ziel haben, wie z.B. Chemotherapie oder Bestrahlung, und schließt Untersuchungen ein, die notwendig sind um belastende Komplikationen besser zu verstehen und zu behandeln.“

1.2. EPIDEMIOLOGIE DER CHRONISCHEN HERZINSUFFIZIENZ

1.2.1. PRÄVALENZ UND INZIDENZ

Die Prävalenz bezeichnet die Häufigkeit einer Erkrankung in der Bevölkerung, und die Inzidenz die Anzahl an Neuerkrankungen, angegeben meist pro Jahr und bezogen auf 100 000 Einwohner. Es herrscht große Einigkeit in der Wissenschaft darüber, dass sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz der CHF in den industrialisierten Nationen zunehmen, man spricht teilweise sogar von einer neuen Epidemie (1-4). Die tatsächlichen Zahlen von Erkrankten beziehungsweise Neuerkrankungen sind allerdings immer noch schwer zu nennen. Das liegt vor allem daran, dass die Herzinsuffizienz ein Syndrom darstellt, aus verschiedenen Symptomen, klinischen Zeichen sowie einer nachweisbaren kardialen Dysfunktion. Die Diagnose ergibt sich immer nur aus der Zusammenschau dieser Faktoren und niemals nur aus einem davon. Das macht die Diagnosestellung schwierig und fehleranfällig. Verschiedene Untersuchungen haben gezeigt, dass nur etwa 30-50 % aller Patienten die im Rahmen der Primärversorgung (Hausärzte) die Diagnose Herzinsuffizienz gestellt bekamen, diese bei weiterer Diagnostik auch hatten (2). Das Heranziehen solcher Daten könnte also sehr irreführend sein und zu falschen Schlussfolgerungen führen. Warum ist die Diagnosestellung bei Herzinsuffizienz nun konkret schwierig? Nun, eines der wichtigsten Symptome, nämlich Luftnot, hat sich für die Diagnostik als sehr sensitiv jedoch recht unspezifisch für das Vorhandensein von Herzinsuffizienz gezeigt. Für die generelle leichte Ermüdbarkeit dürfte wohl ähnliches gelten. Genau umgekehrt aber verhält es sich bei einer klinischen Untersuchung des Patienten. Sie besitzt hohe Spezifität, aber nur geringe Sensitivität (3). Es ist also wie oben erwähnt vonnöten Symptome, klinische Zeichen, Labor und bildgebende

Verfahren als Ganzes zu erfassen. Am schwierigsten gestaltet sich naturgemäß die Diagnose bei Patienten in leichteren Stadien mit milden Symptomen.

Je nach Quelle schwanken die Angaben über die Prävalenz der Herzinsuffizienz in den industrialisierten Nationen zwischen 300 und 2000 pro 100 000 Einwohner, gemessen an der gesamten Bevölkerung. Bei Menschen über 65 Jahren jedoch dürfte sie zwischen 3000 und 13000 pro 100 000 liegen. Es handelt sich also um eine typische Erkrankung der Älteren. Die Inzidenzen bewegen sich berechnet auf die gesamte Bevölkerung zwischen 100 und 500 Neuerkrankungen pro 100 000 Einwohner pro Jahr. In der Altersgruppe der über 75-jährigen allerdings steigt die Inzidenz, bei erheblichen Schwankungen zwischen den Studien, auf bis zu 4000 an (3). Diese Zahlen sind allesamt mit Vorsicht zu genießen, da zur Ermittlung sehr unterschiedliche Kriterien herangezogen werden. Viele Studien verwenden Aufnahme- oder Entlassungsdaten von Krankenhäusern. Dabei gehen natürlich all jene Fälle verloren, die nicht im Krankenhaus landen, sprich Patienten in früheren Stadien mit milden Symptomen. Außerdem muss man sich bei diesen Daten auf die Korrektheit der Kodierung, die meist im ICD-10 System erfolgt, verlassen. Entgehen könnten dem Untersucher dabei auch jene Patienten, bei denen eine andere Erkrankung als Primärdiagnose Grund der stationären Aufnahme war, eine Herzinsuffizienz aber zusätzlich vorlag. Häufig kommt es vor, dass Patienten mehrmals hintereinander im Krankenhaus aufgenommen werden. Dies kann dazu führen dass die Prävalenz der CHF höher erscheint, als sie es in Wirklichkeit ist.

In einem Punkt jedoch stimmen alle Quellen überein: nämlich dass es einen steilen Anstieg sowohl der Prävalenz, als auch der Inzidenz mit zunehmendem Alter gibt. Doch was sind die Gründe dafür, dass die Prävalenz auch gemessen an der Gesamtbevölkerung zunimmt? Auch hier sind sich die Wissenschaftler einig. Erstens, die Überalterung der Bevölkerung durch niedrige Geburtenraten bei einer längeren Lebenserwartung. Als Folge nimmt in allen industrialisierten Ländern der Anteil alter Leute in der Bevölkerung zu. Zweitens, die verbesserten Überlebensraten beim Herzinfarkt, einer der wichtigsten Ursachen der CHF. Wer einmal einen Herzinfarkt überlebt hat, lebt mit geschädigtem Myokard weiter. Irgendwann versagen die Kompensationsmechanismen des Herzens und es entwickelt sich die Herzinsuffizienz. Doch nicht nur die Therapie des Myokardinfarktes, sondern auch die Kontrollmöglichkeiten anderer kardiozirkulatorischer Risikofaktoren wie der Hypertonie, des Diabetes mellitus oder der erhöhten Blutfettwerte haben sich verbessert. Verbessert heißt hier, dass der Verlauf dieser Erkrankungen heute abgeschwächt und verzögert, und somit das Leben verlängert werden kann. Komplikationen treten aber leider trotzdem auf, nur eben später.

Der Anstieg der Prävalenz und der Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz kam zwar relativ rasch, jedoch nicht ganz unerwartet. Bereits 1994 prognostizierte Bonneux zunehmenden Bedarf an Ressourcen im Gesundheitssystem für diese Patienten. Er nannte es eine Verschiebung von Mortalität hin zu Morbidität, eine Verlagerung von relativ jüngeren hin zu älteren Patienten (5). Was Bonneux in den Niederlanden vor vierzehn Jahren anhand eines Modells voraussagen versuchte, ist heute zu einem großen Teil Realität. Zunehmende Patientenzahlen bei Herzinsuffizienz, höhere Kosten im Gesundheitssystem, obwohl, oder vielmehr weil, die Mortalität des akuten Koronarsyndroms im letzten Jahrzehnt sank.

1.2.2. SYMPTOME

Mit welchen Symptomen sind Patienten mit CHF konfrontiert? Wie häufig kommen diese vor und wie sehr belasten sie die Patienten? Solano et al. verglichen in einem systematischen Review die Häufigkeit von verschiedenen Symptomen bei Patienten mit Tumoren, AIDS, Herzinsuffizienz, COPD und Nierenerkrankungen jeweils in fortgeschrittenem Stadium. Leider konnten nur 2 Studien eingeschlossen werden die sich ausschließlich mit Herzerkrankungen beschäftigten, einige Arbeiten schlossen aber auch, unter anderen, Patienten mit kardialen Erkrankungen mit ein. Die Untersucher kamen zu dem Ergebnis, dass bei allen 5 Erkrankungen im Endstadium ähnliche Symptome auftreten. Dies legt nahe, dass auch Nicht-Tumor Patienten von palliativmedizinischen Strategien profitieren könnten.

An erster Stelle in punkto Häufigkeit bei Herzinsuffizienz standen in diesem Review Müdigkeit (Prävalenz 69-82%) und Luftnot (60-88%). Darauf folgten Schmerzen (41-77%), Angst (49%), Schlaflosigkeit (36-48%), Übelkeit (17-48%), Verstopfung (38-42%), Anorexie (21-41%) und Depression (9-36%). Somit kam Luftnot nur bei COPD Patienten häufiger (90-95%) und bei Tumorkranken vergleichbar häufig (10-70%) vor (6).

Eine aktuelle Arbeit von Blinderman et al. in der 103 Patienten mit Herzinsuffizienz im Stadium NYHA III oder IV interviewt wurden kommt zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich der Prävalenz der Symptome. Zusätzlich erhob man in dieser Arbeit die Häufigkeit (frequency) mit der die Patienten mit diesem Symptom konfrontiert wurden, wie schwer das Symptom ausgeprägt war (severity) und wie sehr es die Patienten belastete (distress). Rund 56% der Patienten gaben an, Luftnot zu haben. Dabei fiel auf, dass die Schwere der Luftnot zwar nur in 26% der Fälle als „schwer“ oder „sehr schwer“ bezeichnet wurde, aber immerhin

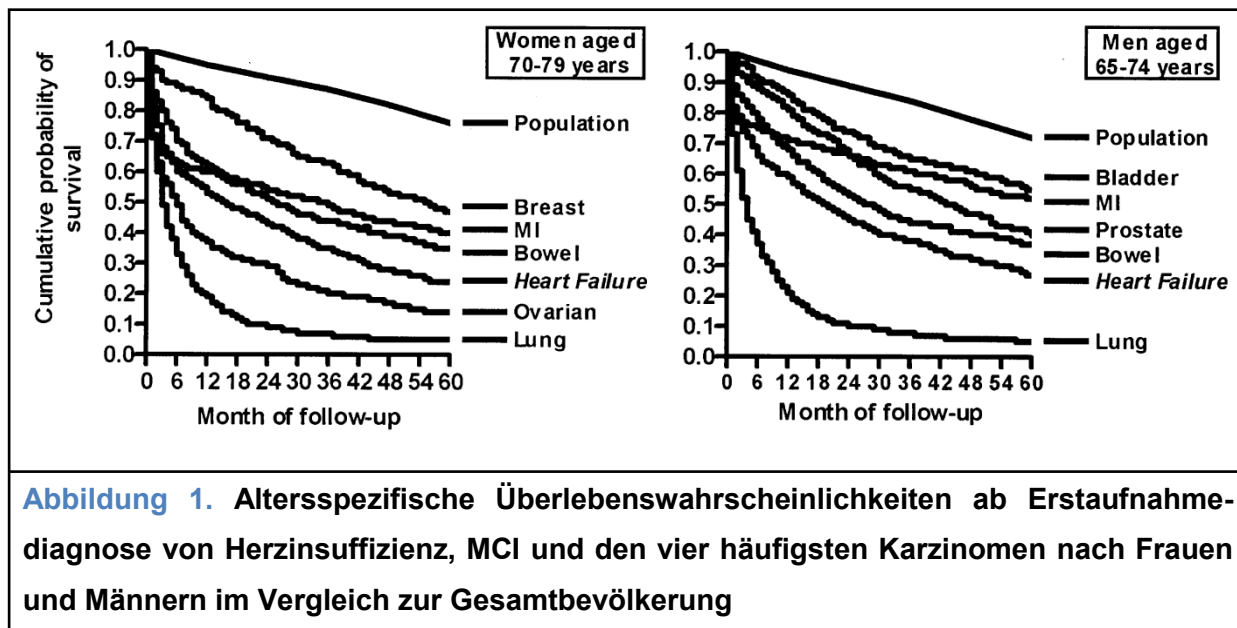
43% der Patienten mit Luftnot diese als „ziemlich“ oder „sehr belastend“ empfanden. Rund 53% der Befragten mit Luftnot gaben an diese „häufig“ oder „fast ständig“ zu haben. Anhand eines Symptomerhebungsinstruments, der Memorial Symptom Assessment Scale (MSAS), errechneten die Untersucher, dass Luftnot für die Patienten das zweit unangenehmste Symptom, nach Mangel an Energie, darstellte. Dabei wird die Prävalenz, die Charakteristik und der Grad der mit dem Symptom einhergehenden Beeinträchtigung herangezogen und ein Score errechnet der von 0 (nicht belastend) bis 4 (sehr belastend) reicht (7).

1.2.3. MORTALITÄT DER HERZINSUFFIZIENZ

„Wenn sich bei einem Patienten eine Herzinsuffizienz erst einmal manifestiert hat, hat diese trotz den aktuellen Innovationen in der Therapie, eine unakzeptabel hohe Mortalität“ (4). Soviele sich die Kardiologen in den letzten 20 Jahren auch ausgedacht haben, die Leute sterben. Und zwar wie es scheint relativ bald nachdem die Diagnose Herzinsuffizienz gestellt wurde. Stewart et al. verglichen in den 90er Jahren in einer groß angelegten Kohortenstudie die Sterblichkeit der CHF mit jener der häufigsten malignen Tumorerkrankungen und kamen zu dem überraschenden Ergebnis, dass nur Patienten die an Lungenkrebs erkrankt waren, eine schlechtere Prognose hatten als jene, die an Herzinsuffizienz litten. Sie zogen dazu Daten des National Health Service Schottland heran, und schlossen alle Patienten ein, welche im Jahr 1991 erstmalig aufgrund einer Herzinsuffizienz, eines Myokardinfarktes (MCI) oder eines malignen Tumors mit Primum in der Lunge, im Dickdarm, in der Brust, der Prostata, der Blase oder an den Eierstöcken in einem staatlichen Krankenhaus aufgenommen wurden. Nach 5 Jahren endete der Beobachtungszeitraum. Alle bis dahin aufgetretenen Todesfälle wurden dokumentiert und die Überlebenszeit von Erstaufnahme bis Todeszeitpunkt ermittelt. Hier zeigte sich, dass die kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit 5 Jahre nach Erstaufnahme für Herzinsuffizienz bei Männern und Frauen nur bei 25% lag. Die mediane Überlebenszeit betrug lediglich 16 Monate. Die schlechtesten Werte erreichte das Lungenkarzinom mit 5-Jahresüberlebenszeit von 5% und medianer Überlebenszeit von 3-4 Monaten. Das Detailergebnis in den Altersgruppen bei Frauen zwischen 70 und 79 Jahren und Männer zwischen 65 und 74 Jahren, also bei „älteren“ Patienten zeigt folgendes: Bei Frauen hatte zusätzlich zum Lungenkarzinom noch das Ovarialkarzinom eine schlechtere Prognose als die Herzinsuffizienz, ansonsten gleicht das Ergebnis jenem der Gesamtpopulation (Abbildung 1). Natürlich gelten diese Zahlen nur für jene Patienten deren Symptome schwer genug sind sie

ein Krankenhaus aufsuchen zu lassen. Leichtere Fälle, vom Hausarzt oder niedergelassenen Kardiologen diagnostiziert, haben sehr wahrscheinlich eine bessere Prognose. Nichtsdestotrotz bleiben diese Zahlen eine Überraschung und müssen Ärzte hellhörig werden lassen.

Doch warum sind die Ergebnisse von Stewart et al. so überraschend? Was ist der Grund dass Patienten gleichermaßen wie Ärzte bei dem Wort „Herzinsuffizienz“ nicht gleich an den drohenden Tod denken, wie dies bei Karzinomen durchaus der Fall ist? Wenn der Arzt dem Patienten mitteilt er habe aufgrund einer fortgeschrittenen Herzinsuffizienz ein großes Herz, weckt dies wohl falsche, positive Assoziationen da ja auch Leistungssportler ein großes Herz haben. Hier müsste von Seiten der Ärzte nachdrücklich darauf hingewiesen werden dass es sich dabei um einen sehr ungünstigen Befund handelt. Des Weiteren spielt wohl die relativ junge Geschichte der Herzinsuffizienz eine Rolle. Es wird noch einige Zeit dauern bis sich diese Erkrankung und deren Folgen in das Bewusstsein der Patienten und der Allgemeinbevölkerung eingegraben haben. Wie wenig die Menschen wirklich mit dem Begriff Herzinsuffizienz, oder „heart failure“, anfangen können, zeigt eine Arbeit von Remme et al. (8). Darin befragten die Untersucher 7958 Personen in ganz Europa. Obwohl 86% der Befragten angegeben hatten schon einmal etwas von Herzinsuffizienz gehört zu haben, konnten nur 3% die Diagnose den typischen Symptomen und Krankheitszeichen richtig zuordnen. Nur 29% identifizierten die Symptome und Krankheitszeichen als Anzeichen einer schweren Erkrankung und 34% glaubten die Herzinsuffizienz sei eine normale Folge fortgeschrittenen Alters. Die meisten Menschen glaubten dass sich Patienten mit Herzinsuffizienz schonen sollten und 67% der Befragten dachten, dass man mit dieser Erkrankung länger lebt als mit einer malignen Tumorerkrankung. Eine ganze Reihe von Fehleinschätzungen also mit denen die Untersucher konfrontiert wurden.



Quelle: Stewart S, et al. *Eur J Heart Fail* 2001; 3 (3): 315–322 (1)

1.3. HERZINSUFFIZIENZ IN DER PALLIATIVMEDIZIN

1.3.1. LITERATUR

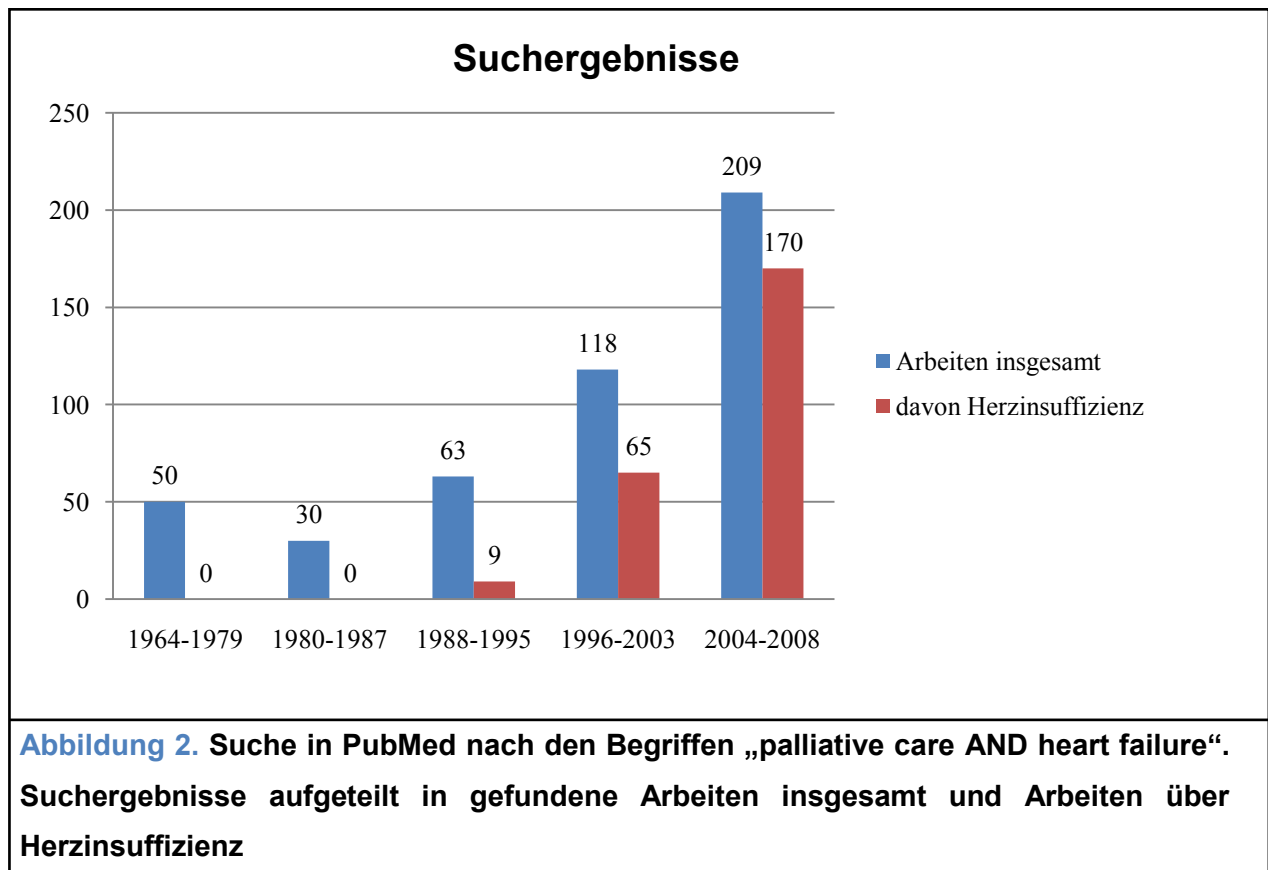
Patienten mit Herzinsuffizienz sind in der Palliativmedizin erst seit kurzem ein Thema. Das „Oxford Textbook of Palliative Medicine“ ist das Standardwerk der Palliativmediziner (9). Überraschenderweise, so Andrew D. McGavigan und Francis Dunn in der Einleitung zum Kapitel über Herzinsuffizienz, hat es lange gedauert bis palliativmedizinische Prinzipien Anwendung bei Herzerkrankungen gefunden haben. Denn Begriffe wie „cardiac cachexia“ seien seit Jahrzehnten geläufig und außerdem bestünden einige auffällige Ähnlichkeiten in der Klinik von Herz- und Malignompatienten. Vor allem eine Reihe von unspezifischen Symptomen wie Kachexie, Muskelschmerzen, Anorexie, Übelkeit, leichte Ermüdbarkeit, Depressionen und natürlich Atemnot kommen in beiden Fällen relativ häufig vor. In einer Übersicht nennen die Autoren einzig Ödeme, die häufiger bei Herzpatienten auftreten, und Anämie, die unter Krebspatienten häufiger auftritt, als Unterschiede im Symptommuster. Der Umgang der Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz ist allerdings ein ganz anderer als jener mit der Diagnose Krebs. Dies verdeutlichen die Autoren mit Zahlen einer Studie die

erhob wie häufig Patienten sich im Vorfeld gegen eine möglicherweise notwendig werdende Reanimation aussprechen. Es zeigte sich nämlich, dass sowohl Tumor- als auch AIDS-Patienten in ungefähr 50% der Fälle eine „DNR“-order („do not resuscitate“) ausgaben, also den ausdrücklichen Wunsch im Falle eines Herzstillstandes nicht mehr reanimiert werden zu wollen. Bei Herzpatienten war dies nur in 5% der Fälle so (10). Es ist anzunehmen, dass dieser eklatante Unterschied daher kommt, dass sich Patienten mit der Diagnose Herzinsuffizienz weniger mit dem möglicherweise nahenden Tod auseinandersetzen als die ersteren beiden Gruppen von Patienten. Insgesamt umfasst das Kapitel „Palliative medicine for patients with end-stage heart disease“ nur 8 Seiten. Angesichts der 1270 Seiten dieses Buches ist das doch recht wenig.

Doch auch bei medizinischen Fachpublikationen fällt eine Literaturrecherche in diese Richtung relativ leicht: es gibt nämlich wenig Arbeiten. Sucht man zum Beispiel in PubMed nach den Begriffen „palliative care AND heart failure“, so tauchen die ersten, wenigen Arbeiten über Herzinsuffizienz Ende der 1980er, Anfang der 1990er Jahre auf (Abbildung 2). 9 von 63 zwischen 1988 und 1995 veröffentlichten Arbeiten behandeln die CHF. Alles was davor unter diesen Schlagwörtern veröffentlicht wurde handelte von Palliativ-chirurgischen Interventionen bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern, wie zum Beispiel der Fallot'schen Tetralogie. Kein Wort über die Herzinsuffizienz, die den Kardiologen heutzutage sowohl zunehmendes Kopfzerbrechen als auch das tägliche Brot beschert.

In den darauffolgenden 7 Jahren, also von 1996 bis 2003, wuchs der Anteil an Arbeiten zu diesem Thema schon auf 65 von 118, also mehr als die Hälfte. Schränkt man die gleiche Literatursuche wie oben nach Publikationsdatum zwischen 2004 und 2008 ein, so erhält man bereits 209 Arbeiten. Der mittlerweile überwiegende Anteil davon, nämlich 170, über die Herzinsuffizienz, die in den „entwickelten“ Ländern immer häufiger wird (1,11). Das ist die meist ischämisch oder durch langjährige arterielle Hypertonie bedingte Kardiomyopathie. Die Wissenschaft hat also erst vor ungefähr 20 Jahren begonnen sich mit der Thematik Palliativmedizin und chronische Herzerkrankung auseinanderzusetzen, und zeigt stark wachsendes Interesse daran.

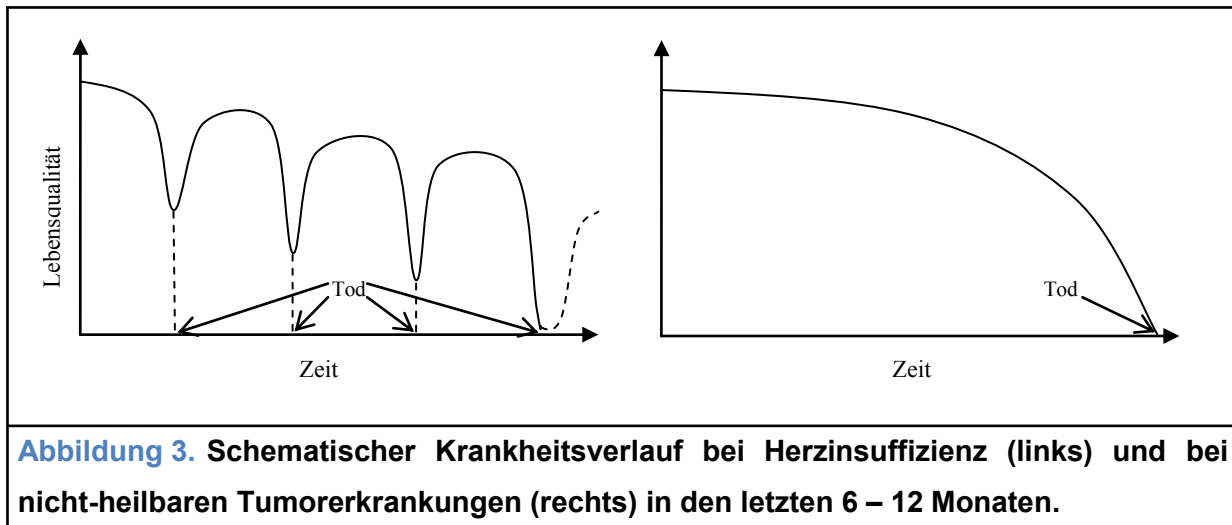
Dazu noch ein Beispiel: In zwei Briefen aus dem British Medical Journal von 1995 kann man lesen, dass nur einzelne Herzinsuffizienzpatienten in damals etablierten palliativmedizinischen Einrichtungen (Hospize, Ambulanzen) Hilfe suchten. Schon damals wurde die Frage aufgeworfen ob es nun wenig Bedarf gäbe oder ob es eher am fehlenden Problembewusstsein diesbezüglich läge, dass so wenig Nachfrage bestand (12,13).



Non-cancer, und darunter die Herzinsuffizienz, ist also eines der zukunftssträchtigen Themen in der Palliativmedizin. Doch das Bewusstsein über die mit der Diagnose „Herzinsuffizienz“ verbundene Reduktion der Lebenserwartung (1) ist, wie bereits erwähnt, sowohl bei Patienten als auch bei den Betreuenden (Ärzte, Pflegepersonal, andere helfende Berufe) noch nicht sehr stark ausgeprägt (11,14,15). Wer die Diagnose Krebs in unheilbarem Stadium erhält weiß das bedeutet, wer die Diagnose Herzinsuffizienz erhält weiß das vielfach nicht. Diese verzerrte Wahrnehmung ist mit Sicherheit ein Grund dafür, dass derzeit weder Patienten noch Ärzte bei Diagnosestellung häufig an palliativmedizinische Möglichkeiten denken. Aber was kann die Palliativmedizin für die Lebensqualität dieser Patienten nun konkret tun? Goodlin et al. haben 2004 ein Konsenspapier veröffentlicht in dem dieser Fragestellung auf den Grund gegangen wird (11). So schlagen sie vermehrte Forschung in den vier folgenden Bereichen vor: Krankheitsverlauf und Prognose, symptomatische Therapie, Pflege sowie Kommunikation mit Patienten und deren Familien.

1.3.2. *KRANKHEITSVERLAUF*

Das Thema Krankheitsverlauf und Prognose ist ein heikles und man muss vorsichtig damit sein, dem Patienten eine statistisch zu erwartende Überlebenszeit mitzuteilen, da man sie im Einzelfall ja nicht voraussagen kann. Andererseits weiß man heute auch, dass viele Patienten gerne Bescheid wissen wollen wie es um sie steht, und dass gerade die Ungewissheit oft einer der am meisten belastenden Aspekte der Erkrankung ist. Sowohl der Verlauf, als auch die Prognose sind bei der Herzinsuffizienz jedenfalls schwieriger vorauszusagen als bei unheilbaren Krebserkrankungen, auch wenn man aus Erfahrung und Studien weiß, dass man es mit ähnlichen statistischen Lebenserwartungen zu tun hat. Der Unterschied besteht jedoch darin, dass der Allgemeinzustand von Karzinompatienten lange Zeit recht gut bleiben kann und sich gegen Ende rasch, relativ kontinuierlich verschlechtert und eher nicht mehr besser wird. Auch Herzinsuffizienzpatienten geht es oft lange Zeit verhältnismäßig gut, jedoch unterbrochen durch immer wieder auftretende akute Verschlechterungen. Diese Exazerbationen können jederzeit im Verlauf auftreten und jede dieser Verschlechterungen kann für den Patienten zum Tod führen oder aber annähernd zurück auf sein vorheriges Niveau an Lebensqualität (Abbildung 3). Man kann daher eher davon sprechen, dass der Tod „innerhalb der nächsten beiden Jahre keine große Überraschung wäre“ als davon, dass der Patient „wahrscheinlich in einem halben Jahr sterben wird“ (11). Goodlin et. al. schlagen hier vor mithilfe von groß angelegten Longitudinalstudien, Symptommuster und deren Schwere zu identifizieren, sowie kritische Punkte im Verlauf zu finden anhand derer die Prognose besser abgeschätzt werden kann.



modifiziert nach: Lorenz KA, Lynn J et al. (16)

1.4. DYSPOE

1.4.1. PATHOPHYSIOLOGIE DER DYSPOE

Dyspnoe ist ein unangenehmes Gefühl, das sehr unterschiedliche Qualitäten haben kann. So vielfältig Patienten ihr Gefühl von Luftnot beschreiben, so vielfältig sind auch die derzeit vermuteten, jedoch noch nicht endgültig beschriebenen pathophysiologischen Abläufe die zu dieser Wahrnehmung führen.

Die lange Zeit vertretene und auch logisch erscheinende Meinung, dass Dyspnoe hauptsächlich mit einer Hypoxämie in Zusammenhang steht, konnte so nicht belegt werden. „Einige Patienten mit Hypoxämie haben keine Dyspnoe und viele Patienten mit Dyspnoe haben keine Hypoxämie“ (17). Vielmehr besteht das heute gültige Konzept von Dyspnoe aus einem Wechselspiel einer Reihe von afferenten und efferenten Signalen welche in Hirnstamm, sensorischem, und motorischem Kortex verarbeitet werden und somit auf unterschiedlichstem Wege zu dem Gefühl der Dyspnoe führen können (Abbildung 4). Relevant erscheinen folgende Mechanismen: Wahrnehmung von vermehrter Anstrengung

beim Atmen, Stimulierung von Chemorezeptoren (Hypokapnie, Hypoxie), Stimulierung von Mechanorezeptoren in den oberen Luftwegen, der Lunge, und der Thoraxwand sowie ein Ungleichgewicht zwischen efferenten motorischen Signalen und afferenten sensorischen Signalen.

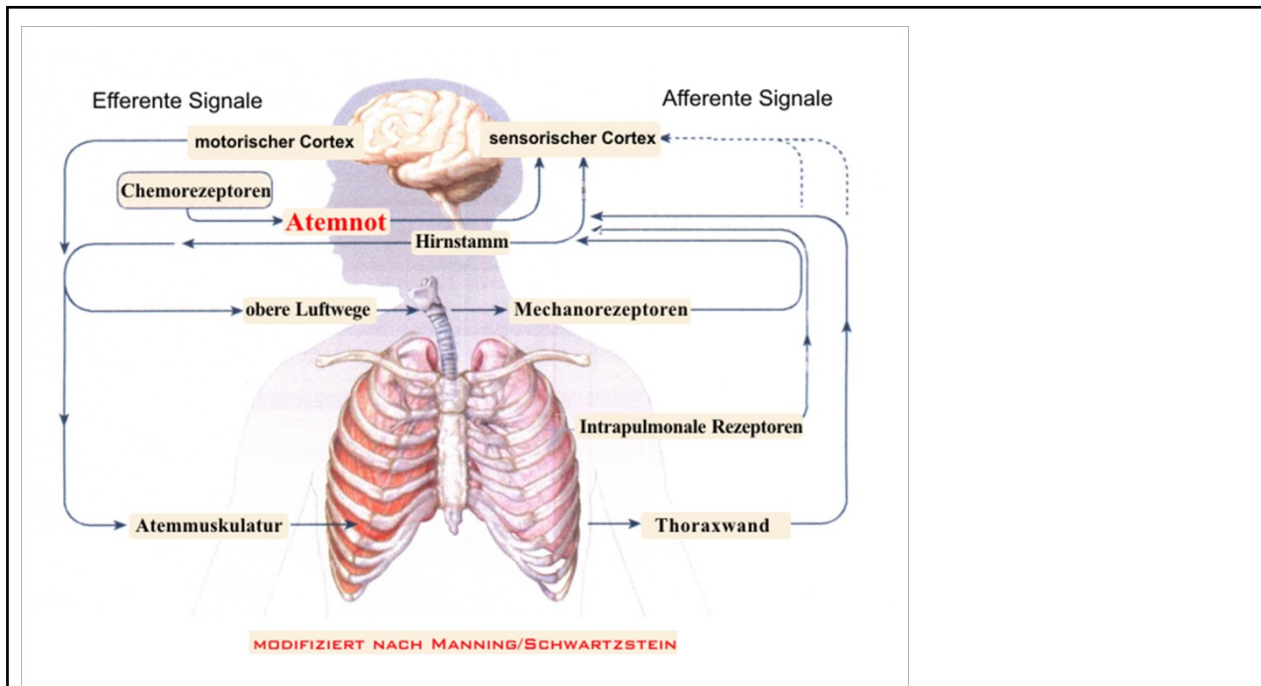


Abbildung 4: Efferente und Afferente Signale die zur Wahrnehmung von Dyspnoe führen

modifiziert nach: Manning H and Schwartzstein R. N Engl J Med 1995;333:1547-1553 (17)

Warum bekommt man Luftnot, wenn man sich beim Atmen mehr anstrengen muss? In dem Moment, in dem vermehrte Anstrengung von Nöten ist um die Atmung aufrechtzuerhalten, kommt es offenbar zu einer simultanen Aktivierung im sensorischen Kortex, die zum Gefühl der Dyspnoe führt. Unabhängig davon also ob der Körper genügend Sauerstoff hat oder nicht, verursacht alleine das Gefühl vermehrte Anstrengung unternehmen zu müssen, die Atemnot. Das Gefühl der vermehrten Anstrengung wiederum entsteht, wenn der motorische Stimulus aus dem Gehirn an die Atemmuskulatur stärker ausfallen muss als gewöhnlich.

Dass Hyperkapnie Dyspnoe auslöst, weiß man schon länger. Allerdings scheint es so zu sein, dass Dyspnoe nicht ab einem bestimmten Absolutwert paCO_2 auftritt, sondern dann wenn es zu einer akuten Erhöhung desselben kommt. Eine chronische Hyperkapnie, wie sie zum Beispiel bei der COPD vorkommt führt nämlich nicht zu ständiger Dyspnoe. Vermutet wird, dass der Einfluss von CO_2 auf Dyspnoe über pH-Veränderungen im Blut, registriert von zentralen Chemorezeptoren, vermittelt wird.

Ob eine Hypoxie tatsächlich Dyspnoe auslösen kann, ist nicht sicher geklärt da es zu wenige Forschungsergebnisse gibt die den alleinigen Einfluss von O_2 untersucht haben. Probanden allerdings, denen bei körperlicher Anstrengung ein hypoxisches Gasgemisch angeboten wurde, bekamen schneller Atemnot als jene der Vergleichsgruppe die normale Luft atmen durften. Jedenfalls, so die derzeitige Studienlage, dürfte Hypoxie in der Entstehung von Dyspnoe zwar eine Rolle spielen, jedoch eher eine untergeordnete.

Mechanorezeptoren spielen an drei Orten eine Rolle: im oberen Respirationstrakt beziehungsweise im Gesicht, in der Lunge und in der Thoraxwand. Die Tatsache, dass der Grad der Luftnot bei vielen Patienten besser wird, sobald sie kalte Luft atmen oder neben einem Ventilator sitzen, führte zu der Vermutung, dass Nervenendigungen des Nervus Trigemini im Gesicht das Gefühl von Dyspnoe beeinflussen können. Unklar ist, ob der Effekt eines Ventilators auf den mechanischen Reiz Luftstrom oder die mit diesem einhergehende Temperaturänderung in Zusammenhang steht. In der Lunge messen Mechanorezeptoren einerseits die Wandspannung in den Luftwegen und andererseits gibt es Rezeptoren, die Reizstoffe wie Staub registrieren (irritant receptors). Die Informationen aus diesen Rezeptoren werden über den Nervus Vagus an das Gehirn geleitet. Dabei führt eine verminderte Stimulation der Spannungsrezeptoren bei Kompression oder Deformation der Luftwege zum Gefühl der Dyspnoe. Im Gegensatz dazu hat eine vermehrte Stimulation der irritant receptors den gleichen Effekt. Interessant erscheint in diesem Zusammenhang noch ein Versuch von Taguchi et. al.. Dabei wurden Probanden einmal einem externen Atemwiderstand ausgesetzt und beim zweiten Mal einem vergleichbaren, durch Bronchokonstriktion ausgelösten internen Atemwiderstand. Nach Inhalation von Lidocain zur Anästhesie der Luftwege besserte sich das Gefühl der Dyspnoe nur bei den Bronchokonstriktions-Probanden (18). Auch dieses Ergebnis legt nahe, dass die Aktivität vagaler Afferenzen zum Gefühl der Luftnot beiträgt.

Zahlreiche Rezeptoren in den Muskeln, Sehnen und Gelenken der Thoraxwand senden Informationen über die Beweglichkeit und den Dehnungszustand dieser funktionellen Einheit

an das Gehirn. In Experimenten konnte eine erhöhte Toleranz von Hyperkapnie nachgewiesen werden, wenn die Probanden tiefere Atemzüge nehmen durften und somit die Thoraxwand mehr dehnten. Außerdem konnte das Gefühl von Luftnot, durch das Anlegen eines vibrierenden Gegenstandes an die parasternale Region, vermindert werden (17).

Diese derzeit gültigen Überlegungen zeigen, dass Dyspnoe aus einer Vielzahl von Ursachen entstehen kann und dass zur Entstehung dieses Gefühls komplexe neuronale Wege beschritten werden. Dies mag auch erklären, dass die symptomatische Therapie von Dyspnoe keine einfache Angelegenheit ist, man andererseits aber auch mehrere potenzielle therapeutische Ansatzpunkte hat.

1.4.2. *DYSPNOE BEI HERZINSUFFIZIENZ*

Wie bereits oben erwähnt, ist Luftnot ein sehr häufiges Symptom bei Patienten mit Herzinsuffizienz trotz optimaler kausaler medikamentöser Therapie. Für viele Patienten wird dieses Symptom so alltäglich, dass sie verschiedene Strategien entwickeln um es zu vermeiden oder zumindest zu minimieren. Die wichtigsten davon sind wohl, die Aktivitäten im täglichen Leben und darüber hinaus zu minimieren, einige gewöhnen sich an, Atemübungen durchzuführen, Änderungen in der Liegeposition vorzunehmen, oder sie sorgen für viel frische Luft (19). Allerdings kann es nicht erstrebenswert sein, dass sich diese Patienten erstens immer mehr zurückziehen und soziale Tätigkeiten nicht mehr wahrnehmen und zweitens immer mehr auf fremde Hilfe angewiesen sind. Nach Edmonds et. al. gibt es aber nicht nur eine Art von alltäglicher Dyspnoe, sondern auch immer wieder Phasen von durch die individuellen Strategien unkontrollierbarer Atemnot. Diese Phasen treten teilweise in Zusammenhang mit körperlicher Anstrengung auf, aber auch des Öfteren ohne direkten Auslöser „aus heiterem Himmel“, und sie enden häufig mit dem Aufsuchen einer Notaufnahme oder anderen medizinischen Anlaufstelle. Und nicht immer kann diese Atemnot vom medizinischen Personal in ausreichendem Maße therapiert werden. Um die Luftnot gut therapieren zu können, ist es notwendig sich mit den Mechanismen zu beschäftigen, die speziell bei der Herzinsuffizienz zu diesem Gefühl beitragen.

In einigen Studien konnte zum Beispiel gezeigt werden, dass die Schwere der Atemnot schlecht mit dem Schweregrad der linksventrikulären Funktionsstörung korreliert. Verschiedene Interventionen zur Steigerung der linksventrikulären Funktion wie Gabe von

positiv inotropen Substanzen oder β -Blockern, Herztransplantation, oder Klappenoperation konnten in Studien die Leistungsfähigkeit bei Patienten nicht unmittelbar steigern. Im Gegensatz dazu konnte körperliches Training über einen längeren Zeitraum dieses Ziel schon erreichen. Im Allgemeinen konnten die pathophysiologischen Mechanismen zur Entstehung von Luftnot bei Herzinsuffizienz nicht vollständig geklärt werden. Relevant erscheint eine Verringerung der Lungenperfusion was zu ventilierten aber nicht perfundierten Arealen in der Lunge führt. Des weiteren eine verminderte Perfusion der Muskulatur und ein damit verbundener zellulärer Abbau sowie Umbau in den Muskeln mit der Folge zunehmend leichter Ermüdbarkeit (20).

Diese Konstellation zeigt den Teufelskreis in dem sich der Herzinsuffizienz-Patient befindet: Eine verminderte Funktion des Herzens führt zu einer verminderten körperlichen Belastbarkeit. Eine darauf folgende Schonung führt zu weiterem Muskelabbau und noch leichter Ermüdbarkeit. Ein möglicher Ausweg daraus scheint körperliches Training zu sein, das zwar die Herzfunktion nicht wesentlich beeinflusst, dafür aber die Leistungsfähigkeit. Nun muss man den Begriff „Training“ für diese Patientengruppe etwas relativieren. Es geht um die Erhaltung einer Fitness für alltägliche Dinge und darum den Patienten eine Teilnahme am sozialen Leben zu ermöglichen. Dabei könnte eine rein symptomlindernde Therapie, wie sie in dieser Arbeit untersucht wurde, hilfreich sein. Schließlich und endlich kann man zusätzlich erwarten, dass wenn das belastende Symptom Luftnot gelindert wird, sich psychische Symptome wie Angst, Schlaflosigkeit und Depression ebenfalls bessern werden.

1.4.3. *MESSUNG DER DYSPNOE*

Da es sich bei Dyspnoe um eine subjektive Wahrnehmung handelt und nicht um einen objektiv messbaren Parameter wie zum Beispiel Blutlaborwerte, ist die Messung schwieriger und fehleranfälliger. Es gibt keine Goldstandard-Methode zur Messung von Luftnot. In einem Systematic Review versuchten Dorman et al. herauszufinden, welche Messskalen am besten geeignet wären um Luftnot im palliativen Setting zu messen. Dabei fanden sie 6 Skalen zur Messung des Schweregrades der Dyspnoe: die „visuelle Analog Skala“ (VAS) in horizontaler oder vertikaler Form, die „numeric rating scale“ (NRS), die „modifizierte Borg-Skala“ (mBorg), die „global shortness of breath question“ (Global SOB) und die „Faces“-Skala. Die beschriebenen Skalen unterscheiden sich jedoch teilweise nur marginal voneinander (21).

Die visuelle Analog Skala ist normalerweise 100 Millimeter lang und mit verbalen Beschreibungen an jedem Ende versehen, z.B. „keine Atemnot“ bei 0 bis „stärkste vorstellbare Atemnot“ bei 100. Die NRS reicht von 0-10 und hat ebenfalls an jedem Ende verbale Beschreibungen. Auch die mBorg hat ein Spektrum von 0-10. Ursprünglich ging die Borg Skala von 0-20 und wurde entwickelt um den subjektiv wahrgenommenen Grad der Erschöpfung bei körperlicher Aktivität zu messen. Sie wurde mehrfach modifiziert und funktioniert als Verhältnisskala, das heißt 8 sollte zum Beispiel doppelt so schwere Atemnot sein als 4. Auch die mBorg hat verbale Bezeichnungen an beiden Enden. Die Unterschiede zwischen den 4 erwähnten Skalen (inklusive VAS horizontal und vertikal) sind also wie bereits erwähnt äußerst gering. Ein Beispiel für eine Skala, wohl eine Mischung aus mehreren der Aufgezählten, ist in Abbildung 5 dargestellt. Sie wurde aus einer ursprünglich für die Messung von Schmerzen vorgesehenen Skala adaptiert. Eine Seite weist dabei einen von gelb nach rot verlaufenden Balken mit verbaler Beschreibung und Smilies an beiden Enden auf. Die andere Seite besteht aus einem 10 Zentimeter langen Balken mit Unterteilungsstrichen an jedem Millimeter. Man könnte die farbige Seite also dem Patienten anbieten und an der Rückseite einen Zahlenwert ablesen. Diese Art von Skalen eignet sich, wie die „Faces“ Skala, die sechs verschiedene Smilies mit Gesichtsausdrücken von „glücklich“ bis „verzweifelt“ anbietet, auch für Kinder.

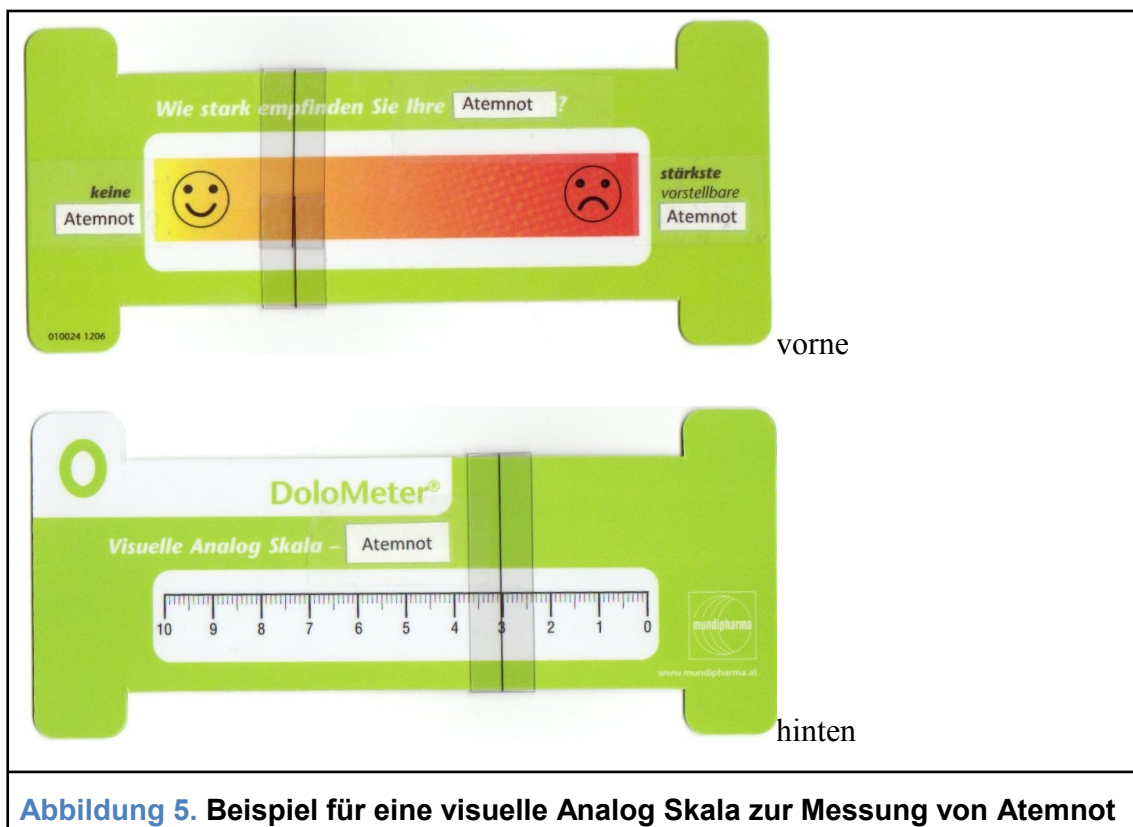


Abbildung 5. Beispiel für eine visuelle Analog Skala zur Messung von Atemnot

1.4.4. *DYSPNOE IN STUDIEN*

Wenn man experimentelle Studien zum Thema Dyspnoe durchführen möchte, stellt sich die Frage wie man dieses Gefühl bei einem Probanden oder Patienten unter standardisierten Bedingungen auslösen kann. Dabei sollte man den natürlichen Umständen, unter denen der Patient sonst Luftnot bekommt möglichst nahe kommen. Um die Luftnot von Asthma- oder COPD-Patienten zu simulieren wäre es eine Möglichkeit mittels Inhalation eines Histamin-Aerosols eine Bronchokonstriktion hervorzurufen, wie Taguchi et. al. dies durchgeführt haben (18). Bei Herzinsuffizienz Patienten wäre dieser Ansatz aber weniger gut geeignet, da deren Luftnot ja keine Bronchokonstriktion zu Grunde liegt. Da Dyspnoe bei diesen Patienten häufig belastungsinduziert auftritt, verwenden viele Autoren standardisierte Ergometerbelastungen am Fahrrad oder Laufband um alltägliche Situationen zu simulieren. Ein solches Belastungsprotokoll ist das Bruce-Protokoll, welches häufig in der Kardiologie, und auch immer wieder in modifizierter Form, in Studien Verwendung findet.

Beim Bruce-Protokoll (Tabelle 2) wird der Patient einer standardisierten Laufband-Belastung ausgesetzt. Am Beginn beträgt die Steigung des Laufbands 10 % und die Geschwindigkeit 1,7 mph (miles per hour) oder 2,7 km/h. Alle 3 Minuten erfolgt eine Erhöhung von sowohl Steigung als auch Geschwindigkeit. Dabei wird der Patient standardmäßig mittels EKG, intermittierenden Blutdruckmessungen sowie respiratorischen Parametern überwacht. Abbruchkriterien umfassen EKG-Veränderungen wie ST-Hebungen, häufige ventrikuläre Extrasystolen, Einsetzen einer ventrikulären oder supraventrikulären Tachykardie, Vorhofflimmern, oder neu aufgetretene Blockbilder sowie Blutdruckanstiege (systolisch \geq 300 mmHg, diastolisch \geq 130 mmHg) oder -abfälle (um \geq 20 mmHg). Außerdem kann es durch Symptome wie starke Ermüdung, Schmerzen im Brustkorb, Dyspnoe, oder Schwindel von Seiten des Patienten zum Abbruch kommen. (22).

Tabelle 2. Laufband-Belastungsprotokoll nach Bruce

Stufe	Zeit	Steigung	Geschwindigkeit
1	3 min	10%	1,7mph (2,7 km/h)
2	6 min	12%	2,5 mph (4,0 km/h)
3	9 min	14%	3,4 mph (5,4 km/h)
4	12 min	16%	4,2 mph (6,7 km/h)
5	15 min	18%	5,0 mph (8,0 km/h)

Die respiratorischen Parameter lassen zwar keinen direkten Schluss auf das Gefühl von Dyspnoe zu, stellen aber interessante Zusatzinformationen zur Belastbarkeit des Probanden dar. Außerdem handelt es sich bei folgenden beiden Parametern um unabhängige Prädiktoren für die Prognose eines Patienten (23): erstens die VO_2 -peak (Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der maximalen Belastung, gemessen in ml/kg/min), und zweitens die Steigung des Verhältnisses von Ventilation zu CO_2 -Abgabe (VE/VCO_2 -slope) als Parameter für die ventilatorische Antwort des Körpers auf Belastung. Je höher die Sauerstoffaufnahme zum Zeitpunkt der maximalen Belastung ausfällt, desto besser sieht die Prognose für den Patienten aus. Bei der VE/VCO_2 -slope verhält es sich so, dass je geringer die respiratorische Antwort auf Belastung ist, desto besser die Prognose. Eine geringere Antwort äußert sich in einer flacheren Steigung der besagten Beziehung.

Bei Studiendesigns, in denen man die Dyspnoe nicht provozieren muss weil der Patient im alltäglichen Umfeld beobachtet wird, tritt diese Frage nicht auf. Allerdings fällt die Beobachtung an sich schwerer und man ist noch abhängiger von dem was der Patient erzählt. Das könnte problematisch werden wenn beispielsweise die Dyspnoe zu Hause noch als sehr schlimm wahrgenommen wird, am nächsten Tag in der Ambulanz beim Kontrolltermin dann aber die bereits überstandene Episode als weniger belastend geschildert wird. Hier ist eine sorgfältige Aufklärung und die Aufforderung schriftliche Aufzeichnungen zu führen sicherlich angezeigt und wichtig um qualitativ gute Daten zu erhalten.

1.4.5. *PHARMAKOLOGISCHE BEHANDLUNG DER DYSPNOE IN DER PALLIATIVMEDIZIN*

Da Dyspnoe ein häufiges Symptom palliativmedizinisch betreuter Patienten darstellt, gleich welche Grunderkrankung besteht, gibt es durchaus etablierte pharmakologische Therapiemöglichkeiten. So kommt der oben bereits zitierte Review von Solano et al. zu dem Ergebnis, dass je nach Studie 10-70% der terminalen Malignompatienten an Luftnot leiden. Die große Spanne erklären sich die Untersucher dadurch, dass methodologisch sehr unterschiedliche Studien in den Review eingeschlossen wurden. Auch bei AIDS-Patienten und Patienten mit terminaler Nierenerkrankung tritt Dyspnoe in 11-62% auf. Am höchsten ist die Prävalenz wie man leicht verstehen kann bei COPD-Patienten im Endstadium, hier kamen die Untersucher auf eine Prävalenz von 90-95%. Wie weiter oben bereits erwähnt, lag die Häufigkeit von Dyspnoe bei Herzinsuffizienzpatienten bei 60-88% (6). Claessens sowie Edmonds verglichen in ihren Arbeiten COPD- mit Lungenkrebspatienten. Dabei kamen sie für Luftnot bei COPD auf folgende Prävalenzen: 56% und 76%. Für Lungenkrebs geben die Autoren 32% beziehungsweise 60% an (24,25). Dudgeon et. al. berichten in einer kanadischen Studie, dass bei folgenden Krebserkrankungen der Anteil an Patienten mit Luftnot mindestens 50% war: Lungenkrebs, maligne Lymphome, Krebserkrankungen im Bereich Kopf/Hals, des Urogenitaltraktes sowie Brustkrebs (26). Soweit die Angaben über die Häufigkeit von Dyspnoe bei Palliativpatienten.

Zum Thema Therapie der Dyspnoe bei terminal erkrankten Patienten verfassten Jennings et al. einen Cochrane Review. Sie zeigten mittels Meta-Analyse auf, dass Opioide einen hoch signifikant positiven Einfluss auf das Gefühl von Atemnot haben (27). Sie verglichen in ihrer Arbeit 8 Studien in denen orale Opioide gegeben wurden mit neun Studien in denen vernebelte Opioide verabreicht wurden. Eine weitere inkludierte Arbeit untersuchte den Effekt von subkutan verabreichtem Morphin. Der positive Effekt dieser Substanzen beschränkte sich allerdings auf orale und parenterale, in diesem Fall subkutan gegebene Opioide. Vernebeltes Morphin zeigte in dieser Meta-Analyse keinen Effekt, ein Umstand der auch in einem neuerlichen Systematic Review gezeigt wurde (28). Diese Arbeit stützt somit die gängige klinische Praxis in der palliativmedizinischen Betreuung. Probleme können entstehen, wenn aufgrund der Grunderkrankung eine orale Einnahme nicht mehr möglich ist. Hier könnten neuere Applikationsformen wie transmukosal oder sublingual, Abhilfe schaffen. Die Aufnahme des Wirkstoffs erfolgt dabei über die Schleimhaut. Derartige Systeme sind in

der Schmerztherapie bereits eingeführt, für die Behandlung von Dyspnoe gibt es bisher allerdings keine über Fallberichte hinausgehende Evidenz (29,30).

2. METHODEN

2.1. DATENBANKEN

Es wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt. Als Quellen dienten die in Tabelle 3 angeführten Datenbanken:

Tabelle 3. Verwendete Datenbanken

Datenbank	Zeitraum
Ovid-CINAHL (Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature)	1982 – 2008 Woche 33
Ovid-EMBASE	1988 – 2008 Woche 33
Ovid-MEDLINE	1950 – 2008 Woche 33
PUBMED-MEDLINE	1964 – 2008 Woche 33

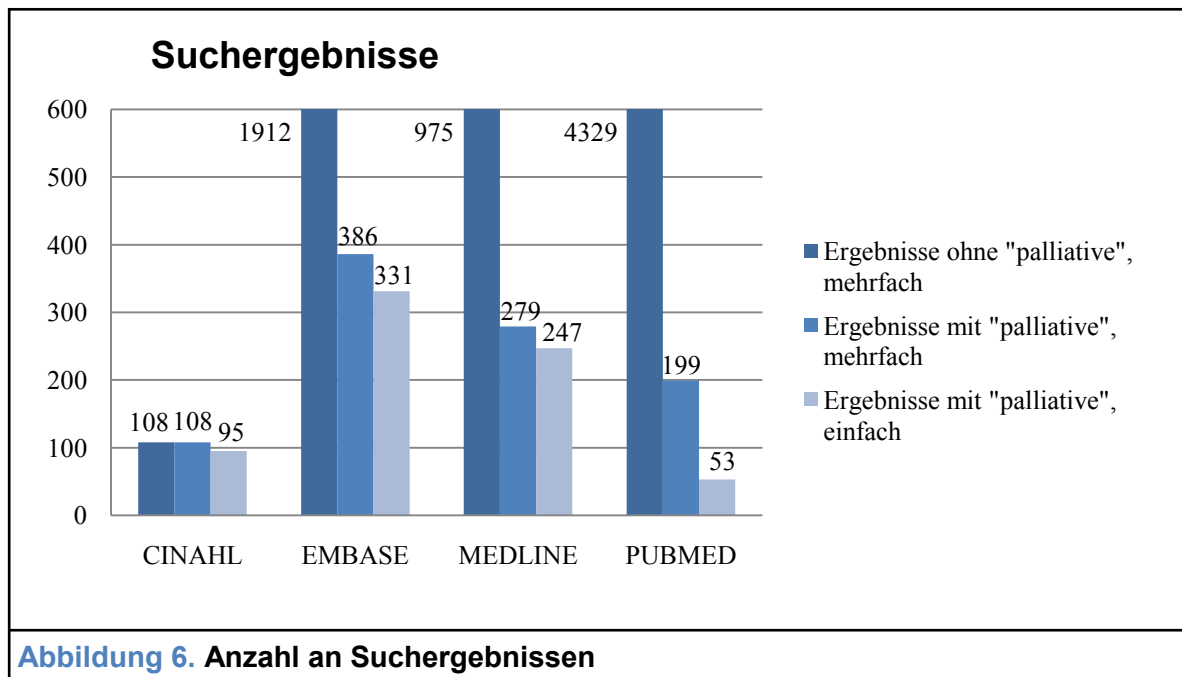
Die Datenbanken CINAHL, EMBASE und MEDLINE wurden über das Portal OVID durchsucht. Dabei wurden die Einstellungen „Advanced Search“ und „No Limits“ verwendet. Bei diesen Einstellungen durchsuchte das Programm die Datenbanken nach den Suchbegriffen in „title, abstract, subject headings, heading words, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer name“. Auf diese Weise konnte eine einerseits beträchtliche aber andererseits auch noch überschaubare Anzahl von Ergebnissen erzielt werden. MEDLINE wurde ein zweites Mal durchsucht, und zwar über das Portal PUBMED. Um keine Verwechslungen zu provozieren wird diese zweite Suche ab hier „PUBMED“ genannt, die erste „MEDLINE“. In PUBMED wurde nach Artikeln in englischer oder deutscher Sprache gesucht und ansonsten keine Limitierungen verwendet. Auch hier ergab die Suche eine ausgiebige Anzahl von Arbeiten.

2.2. SUCHKOMBINATIONEN

Gesucht wurde nach Kombinationen der Begriffe „heart failure“, „breathlessness“, „dyspn(o)ea“ (englische bzw. amerikanische Schreibweise), „treatment“, „opioids“ und „morphine“. Ergab eine einzelne Begriffskombination mehr als 300 Ergebnisse, so wurde der Begriff „palliative“ hinzugefügt. Die verwendeten Kombinationen sind in Tabelle 4 detailliert angeführt. Jede Kombination wurde in jeder Datenbank einzeln gesucht und die Ergebnisse durchgesehen. Bei den Kombinationen 1, 4 und 7 wurde in PUBMED aufgrund zu vieler angezeigter Ergebnisse „palliative“ hinzugefügt. In EMBASE und MEDLINE war diese Einschränkung nur bei Kombination 7 notwendig, in CINAHL bei keiner Kombination. Wie aus Abbildung 6 hervorgeht machte diese Erweiterung um den Begriff „palliative“ durchaus Sinn, da die Anzahl der Suchergebnisse dadurch von beispielsweise unüberschaubaren 4329 bei PUBMED auf 199 schrumpfte. Auffallend war ebenso, dass in PUBMED nach Elimination von Mehrfachergebnissen nur mehr 53 Arbeiten übrigblieben, so wenig wie sonst bei keiner Datenbank. Umso erstaunlicher, dass unter diesen 53 Arbeiten sowohl die drei relevanten Studien, als auch der wichtigste Review vertreten waren. In den Suchergebnissen aller drei anderen Datenbanken fehlte jeweils mindestens eine dieser wichtigsten vier Arbeiten.

Tabelle 4. Verwendete Kombinationen der Suchbegriffe

Suchkombinationen					
1.	heart failure	AND	breathlessness	AND	treatment (AND palliative)
2.	heart failure	AND	breathlessness	AND	morphine
3.	heart failure	AND	breathlessness	AND	opioids
4.	heart failure	AND	dyspnoea	AND	treatment (AND palliative)
5.	heart failure	AND	dyspnoea	AND	opioids
6.	heart failure	AND	dyspnoea	AND	morphine
7.	heart failure	AND	dyspnea	AND	treatment (AND palliative)
8.	heart failure	AND	dyspnea	AND	opioids
9.	heart failure	AND	dyspnea	AND	morphine



2.3. AUSWERTUNG

Sämtliche erzielten Titel wurden in eine Excel-Tabelle kopiert. Nach Sortierung in alphabetischer Reihenfolge konnten Mehrfachergebnisse eliminiert werden. Von anfangs 972 Ergebnissen verringerte sich die Anzahl auf diese Weise auf 518 Arbeiten. Als ersten Auswahlsschritt wurden die Titel der Studien beurteilt. Konnte im Titel davon ausgegangen werden dass die Arbeit von Relevanz sein könnte wurde, falls vorhanden, der Abstract gelesen. Der Abstract war bei allen relevanten Titeln erhältlich, daher musste keine Arbeit wegen fehlendem Abstract ausgeschlossen werden. Diese Selektion erzielte eine erhebliche Fokussierung, es blieben 40 Arbeiten übrig deren Abstracts gelesen wurde. Nach dem Lesen der Kurzzusammenfassungen wurden wieder 19 Arbeiten ausgeschlossen. Die Gründe für den Ausschluss waren folgende:

- Empfehlungen, Diuretika zu geben: Teil einer optimalen kardiologischen Therapie ist eine adäquate Diurese. Zusätzliche Diuretika sind somit im akuten Exazerbationsfall eine Option, nicht aber als palliativmedizinische Langzeitintervention.
- Empfehlungen für Sauerstofftherapie oder Nicht-pharmakologische Strategien: Nicht Thema dieser Arbeit.

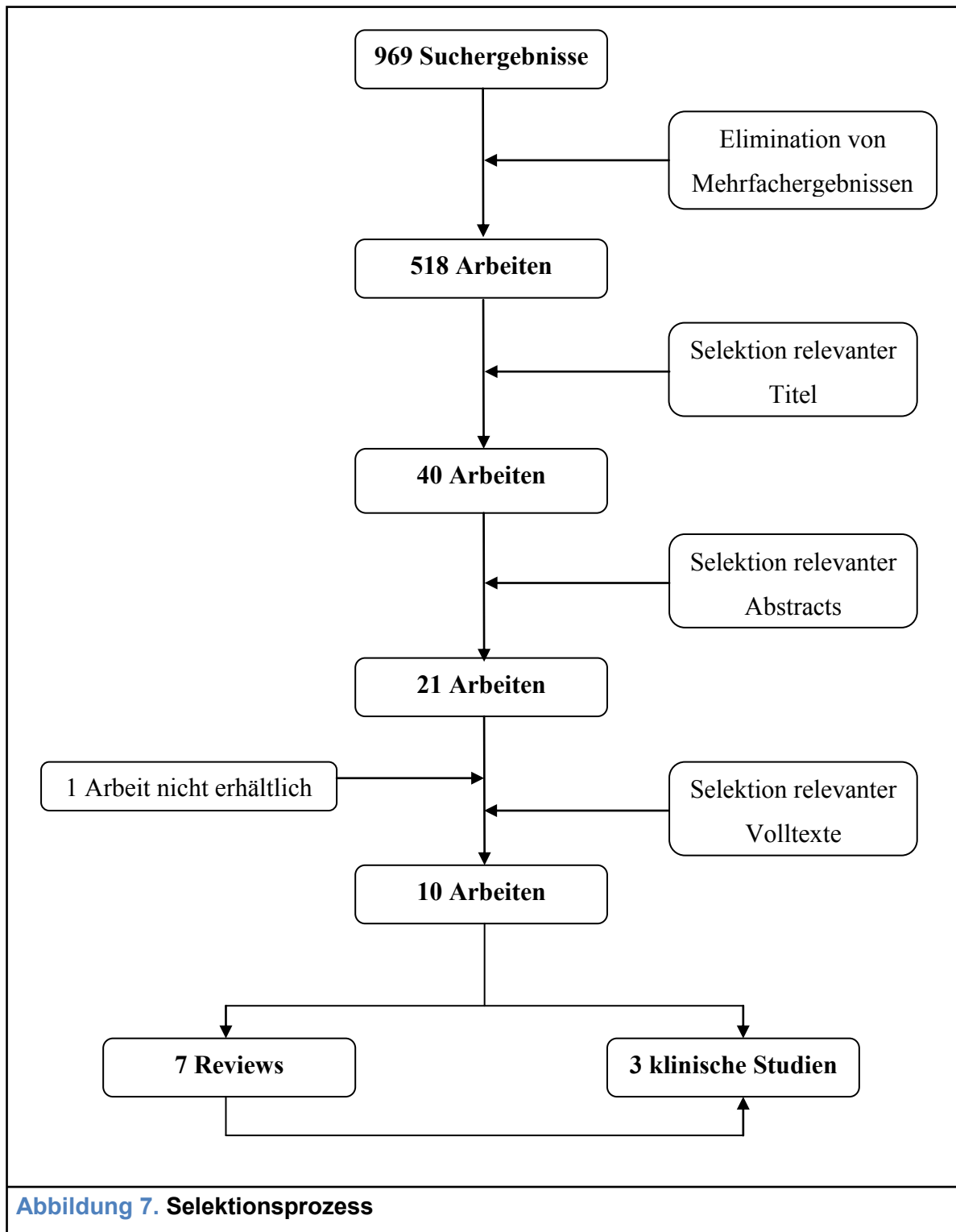
- Grundsatzartikel über Palliativmedizin bei Herzinsuffizienz, die keine konkreten Empfehlungen für die Symptomkontrolle gaben.

Von den verbliebenen 21 Arbeiten wurde der Volltext gelesen, mit Ausnahme einer Arbeit die nicht beschafft werden konnte. Dieser letzte Schritt ergab ein Ergebnis von 10 verwendbaren Studien. Die anderen 10 schieden aus folgenden Gründen aus:

- Empfehlungen zur Behandlung von Dyspnoe bei Herzinsuffizienz ohne eindeutige Referenz: Oft wurden als Grundlage für eine eventuelle Empfehlung Studien verwendet, in welchen man nicht mit Herzinsuffizienzpatienten sondern mit COPD- oder Malignompatienten gearbeitet hatte.
- Verwendung von vernebelten Opioiden: Diese sind aufgrund von Ergebnissen aus einem Systematic Review eigentlich obsolet (27).

Von den nun verbliebenen 10 waren 7 Reviews, Letters oder andere Übersichtsarbeiten die selbst nur aufgrund von anderen Studien Empfehlungen gaben (11,16,31-35). Drei tatsächlich klinische Studien konnten identifiziert werden (36–38). Dieser Selektionsprozess ist in Abbildung 7 dargestellt.

Die 7 ausgewählten Übersichtsartikel wurden gelesen und die Referenzlisten nach weiteren Arbeiten durchsucht. Dabei wurden keine zusätzlich relevant erscheinenden Titel gefunden, alle bezogen sich auf eine oder mehrere der drei bereits durch die Literaturrecherche gefundenen Studien.



3. ERGEBNISSE

Es wurden drei Studien gefunden welche die Kriterien für diese Übersichtsarbeit erfüllen (36–38). Alle drei sind randomisierte, Placebo-kontrollierte Doppelblindstudien. Es konnten keine Fall-Kontroll-Studien, Chart Reviews, Case-Reports oder andere Studien mit niedrigerem Evidenz-Grad gefunden werden. Dieser Umstand überrascht doch etwas, da in der Palliativmedizin oft aus ethischen Überlegungen heraus Hemmungen bestehen, Placebo-Studien durchzuführen. Aus diesem Grund basieren viele Maßnahmen auf oben genannten, wissenschaftlich gesehen, „wackeligen Beinen“. Die drei gefundenen Arbeiten sind also durchaus von guter Qualität, doch wir werden auch noch einige Limitierungen sehen. Ein Überblick über die genannten Arbeiten wird in Tabelle 5 gegeben, die Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst. Es wurden keine anderen Substanzen als Opioide gefunden. Die Gabe von Benzodiazepinen dürfte keinen wissenschaftlich nachweisbaren Effekt auf Dyspnoe haben (39), auch wenn sie in Fällen bei denen Angst mit Dyspnoe im Vordergrund steht von manchen Autoren empfohlen wird (40,32).

Tabelle 5. Überblick über die relevanten Arbeiten

Studie	n*	NYHA	Intervention	Methodik	Endpunkte
Johnson et al. (36)	10	III-IV	Morphin 5 mg/Tag p.o.	Mehrfachdosis, über 4 Tage	VAS 0-100
Chua et al. (37)	12	II-III	Dihydrocodein 1 mg/kg KG p.o.	Einzeldosis vor Belastungstest	mod. Borg-Skala 0-10, Belastungskapazität
Williams et. al (38)	16	n.a.	Diamorphin 1 oder 2 mg i.v.	Einzeldosis vor Belastungstest	Belastungskapazität

* Patientenzahl

3.1. STUDIE 1

3.1.1. *EINLEITUNG UND DESIGN*

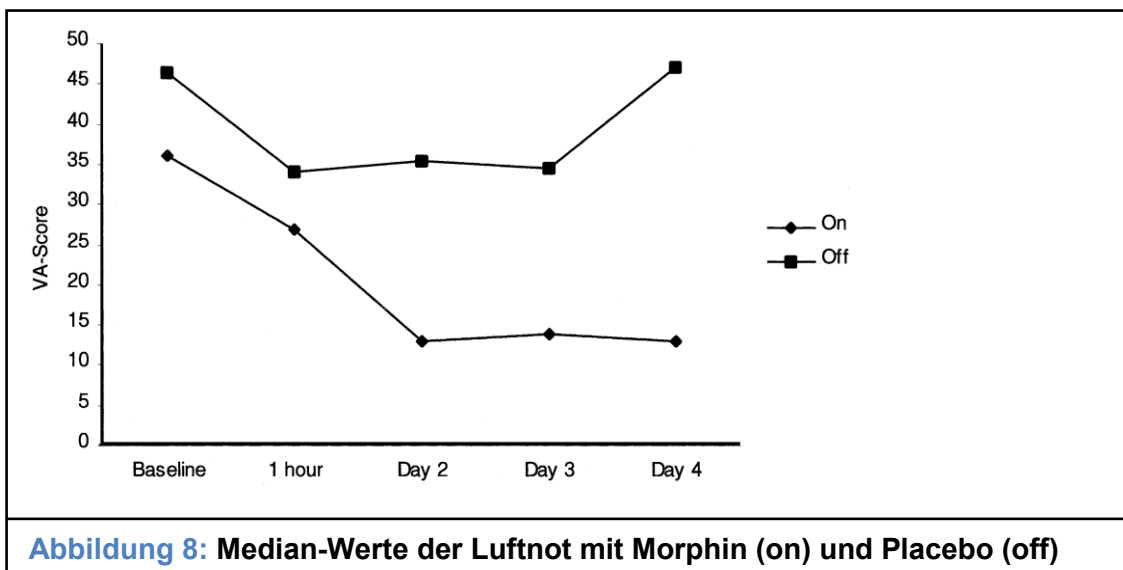
Die erste Arbeit, von Johnson et al, untersuchte die Auswirkungen von Morphin auf die persönliche Wahrnehmung von Luftnot (36). Zu diesem Zweck wurden 10 männliche, klinisch stabile Patienten im NYHA-Stadium III oder IV mit einer echokardiographisch festgestellten LVEF von $\leq 35\%$ ausgewählt. Alle erhielten zu diesem Zeitpunkt optimale kardiologische Therapie, definiert durch Einnahme eines Diuretikums plus ACE-Hemmer oder Losartan, ein Angiotensin II-Rezeptor-Blocker. Das Durchschnittsalter betrug 67 Jahre.

Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder 5 mg orales Morphin oder Placebo über 4 Tage. Zwei Patienten, deren Nierenfunktion eingeschränkt war (Kreatinin ≥ 200 $\mu\text{mol/l}$), erhielten nur die halbe Dosierung, also 2,5 mg. Hauptendpunkte waren Luftnot, Sedierungsgrad und globale Lebensqualität gemessen mittels einer visuellen Analogskala mit Werten von 0 (keine Luftnot oder Sedierung, schlechteste Lebensqualität) bis 100 (maximal vorstellbare Luftnot oder Sedierung, beste vorstellbare Lebensqualität). Nach vier Tagen folgte eine 2 tägige Wash-out Phase gefolgt von einem Cross-Over der Probanden in den jeweils anderen Arm. Alle 10 beendeten die Studie regulär.

3.1.2. *ERGEBNISSE*

Der Grad der Luftnot besserte sich im Morphin-Arm signifikant von VAS 36 (Median) am Tag 1 auf VAS 13 am Tag 4. Der Verlauf der VA-Scores ist in Abbildung 8 dargestellt. Der Grad der Sedierung nahm ebenfalls signifikant zu von VAS 5 am Tag 1 auf VAS 24 am Tag 3, ging aber am Tag 4 wieder zurück auf VAS 18, auch hier handelt es sich um Median-Werte. Im Placebo-Arm kam es zu keiner signifikanten Veränderung der Luftnot und des Sedierungsgrades. Die globale Lebensqualität erfuhr in beiden Armen keine signifikante Veränderung. Nebenwirkungen außer der erwähnten Sedierung betrafen Obstipation, Übelkeit und Erbrechen bei jeweils einem Patienten. Zusätzliche Parameter die gemessen wurden (Plasma-BNP-, Noradrenalin-, und Adrenalinkonzentrationen, Blutdruck, Puls, und Atemfrequenz) erfuhr keine signifikante Veränderung. Sechs der 10 Patienten konnten den Morphin-Arm identifizieren, 4 davon fuhren aufgrund der guten Wirksamkeit nach

Studierende mit der Einnahme fort. Die Autoren berichten, dass diese Patienten ein Jahr später das Medikament immer noch einnahmen, geben aber keinen Kommentar zu Häufigkeit der Einnahme, Dosierung oder Verträglichkeit in diesem Zeitraum ab. Beide Patienten mit der halben Dosierung aufgrund von Nierenschädigungen konnten keinen Effekt wahrnehmen, was aufgrund der sehr niedrigen Dosierung nicht überrascht, und verzichteten daher auch auf eine weitere Einnahme.



Quelle: Johnson et al. (36)

3.1.3. DISKUSSION

Das große Plus dieser Studie ist die Erprobung der Therapie über mehrere Tage. Es ist die einzige Arbeit dieser Art und genau darum könnte es aus palliativmedizinischer Sicht gehen: eine symptomatische Dauermedikation die die Luftnot im Alltag auf ein erträgliches Maß reduziert. Der zweite Vorteil dieser Arbeit liegt darin, dass die Patienten das Medikament im alltäglichen Setting bekamen. Ein Problem dieser Studie ist jedoch die relativ geringe Anzahl an Patienten. Diesem Umstand wurde durch die Wahl des Studiendesigns als Cross-Over Studie Rechnung getragen. Worüber wir leider nichts erfuhren war, zu welcher Tageszeit der Grad der Luftnot jeweils erhoben wurde und wann das Medikament eingenommen wurde.

Auch erscheint die Dosierung mit 5 mg pro Tag eher gering. Um die richtige Dosierung zu finden und Einnahmeschemata zu entwickeln wären also in jedem Fall weitere Studien von Nöten. Thomas empfiehlt beispielsweise für Opioid-naive Patienten mit schwerer Luftnot, 5 mg Morphinsulfat alle 4 Stunden, also deutlich mehr (40). Die Arbeit von Johnson et al. ist nach den Oxford-Centre for evidence based medicine-Kriterien (CEBM, 41) als Evidenzlevel 1b einzustufen, Empfehlungsgrad A. Evidenzlevel 1b bekommt nach diesem Bewertungssystem jede randomisierte kontrollierte Studie mit einem schmalen Konfidenzintervall. Empfehlungsgrad A ergibt sich daraus, dass die Studiensituation der realen, klinischen Situation sehr nahe kommt.

3.2. STUDIE 2

Die anderen beiden eingeschlossenen Arbeiten unterscheiden sich von der ersteren darin, dass sie die Wirkung eines Opioids bei Luftnot bei Patienten mit Herzinsuffizienz anhand eines einmaligen körperlichen Belastungstests untersuchten.

3.2.1. *EINLEITUNG UND DESIGN*

Die Arbeit von Chua et al. (37) ist durch die Tatsache, dass sie in den viel zitierten Review von Jennings et al. (27) aufgenommen wurde, die wahrscheinlich am meisten verbreitete Studie zu diesem Thema. Darin wurden 12 männliche Patienten mit Durchschnittsalter 65,5 Jahren, NYHA-Klasse II oder III und einer LVEF von $\leq 39\%$ (Mittelwert $21,3 \pm 3,0\%$), festgestellt mittels einer „multigated acquisition radionuklid“-Ventrikulographie, getestet. Alle Patienten standen zu diesem Zeitpunkt unter Diuretika- plus ACE-Hemmer- Therapie.

Die Probanden wurden randomisiert und erhielten entweder 1 mg/ kg Körpergewicht orales Dihydrocodein oder Placebo, gefolgt von einem Laufband-Belastungstest nach modifiziertem Bruce-Protokoll. Eine Stunde später wurden die hypoxische und hyperkapnische Chemosensitivität gemessen, der Sauerstoffverbrauch bei Abbruch der Belastung (VO_2 peak), der VE-VCO₂-slope als Parameter für die ventilatorische Antwort auf die Belastung, die Belastungsdauer und die respiratory exchange ratio. Außerdem wurden die Probanden

aufgefordert den Grad der Luftnot und der Ermüdung am Ende jeder Belastungsstufe (alle 3 Minuten) sowie am Ende der Belastung anhand einer modifizierten Borg-Skala von 0-10 anzugeben. An einem zweiten Tag erfolgte ein cross-over und die Probanden unterzogen sich dem gleichen Test noch einmal.

3.2.2. *ERGEBNISSE*

Die Ergebnisse zeigten eine signifikante Verringerung der hypoxischen und der hyperkapnischen Chemosensitivität nach Dihydrocodein. Dies bedeutet, dass die Probanden zunächst sowohl weniger Sauerstoffangebot als auch, in einer zweiten Versuchsanordnung, eine erhöhte Kohlendioxidkonzentration in der Atemluft tolerierten. Es steigerte sich außerdem die VO_2 peak, also der Sauerstoffverbrauch am Ende der Belastung, von 18,0 ml/kg/min (Placebo) auf 19,7 ml/kg/min (Dihydrocodein) assoziiert mit einer signifikant verlängerten Belastungsdauer. Die Antwort des Atemzentrums auf Belastung, gemessen als die Steigung der Beziehung zwischen Minutenventilation (VE) und Kohlendioxidabatemung pro Minute (VCO_2), verringerte sich signifikant. Die Minutenventilation verringerte sich signifikant aufgrund einer Reduktion der Atemfrequenz, das Atemzugvolumen blieb unverändert. Keine Unterschiede zwischen Placebo und Dihydrocodein gab es beim Sauerstoffverbrauch während der Belastung, bei der respiratory exchange ratio, der arteriellen Sauerstoffsättigung sowie bei Herzfrequenz und Blutdruck. Schließlich und endlich äußerten sich diese objektiven Messparameter auch in der subjektiven Wahrnehmung als signifikant reduzierte Luftnot unter Dihydrocodein bei submaximaler Belastung im Vergleich zu Placebo (Borg-Score 2,91 vs. 3,60). Im Gegensatz dazu gab es keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen beim Grad der Ermüdung. Abbruchkriterium war unter Placebo in 10 von 12 Fällen Luftnot, unter Dihydrocodein in 8 von 12.

3.2.3. *DISKUSSION*

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Dihydrocodein die körperliche Belastbarkeit bei diesen Patienten eindeutig steigerte. Dieser Effekt könnte für viele Patienten sehr hilfreich sein, wenn sie dadurch im täglichen Leben besser zu recht kommen. Eine eindeutige Limitierung dieser Studie besteht darin, dass die Gabe nur einmal erfolgte. Eventuelle

Nebenwirkungen die sich erst nach längerem Gebrauch einstellen, Toleranz oder Wirkungsverlust konnten nicht erhoben werden. Außerdem ist zu bedenken, dass es sich bei Dihydrocodein um ein schwaches Opioid handelt. Auf jeden Fall kann angenommen werden, dass die getestete Substanz bei Personen die vorwiegend unter Belastungsdyspnoe leiden eine geeignete Behandlungsoption darstellt. Auch diese Studie hat nach dem CEBM Evidenz-Level 1b, Empfehlungsgrad A (Belastungsdyspnoe). Für Ruhedyspnoe, die hier nicht untersucht wurde, gilt maximal Empfehlungsgrad B wenn man die vorliegenden Ergebnisse für NYHA IV Patienten extrapoliert.

3.3. STUDIE 3

3.3.1. *EINLEITUNG UND DESIGN*

Die dritte Arbeit von Williams et al. (38) untersuchte die Sicherheit und den potentiellen Nutzen von niedrig dosiertem Diamorphin bei einem Belastungstest. Zu diesem Zweck wurden 16 Patienten (davon 1 weibliche) mit, laut Autoren, „stabiler“ chronischer Herzinsuffizienz, einem Durchschnittsalter von 61 Jahren, und einer LVEF von $\leq 45\%$ (Mittelwert 35,3%) rekrutiert. Die Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder 1 oder 2 mg intravenöses Diamorphin, oder Placebo an 2 unterschiedlichen Tagen. Darauf folgte ein maximaler cardiopulmonaler Belastungstest nach modifiziertem Bruce-Protokoll, also auf dem Laufband. Nach dem Test wurde die Diamorphin-Wirkung durch Injektion von 0,4 mg Naloxon antagonisiert. Gemessen wurden Standardparameter eines Belastungstests, aber keine subjektive Empfindung von Luftnot. Alle Patienten konnten die Studie ohne Nebenwirkungen regelrecht beenden.

3.3.2. *ERGEBNISSE*

Die Sauerstoffaufnahme bei Belastungsmaximum (VO_2 peak) und im submaximalen Bereich (nach 6 Minuten) war in der Diamorphin-Gruppe signifikant erhöht. Ebenso ergab sich eine Erhöhung des Atemzugvolumens über die gesamte Dauer der Belastung. Die respiratorische

Antwort auf die Belastung (VE-VCO₂-slope) fiel in der Diamorphin Gruppe signifikant geringer aus. Keine Unterschiede konnte man bei der Belastungsdauer, der RER, der Herzfrequenz, dem Blutdruck, und der Atemfrequenz feststellen.

3.3.3. *DISKUSSION*

Die Autoren interpretieren das Ergebnis als eine signifikante Verbesserung der anaeroben Belastungskapazität durch Reduktion der respiratorischen Antwort auf Belastung und einem gesteigerten Atemzugvolumen, vor allem im submaximalen Bereich. Diese Studie liefert also einen weiteren Hinweis auf die Wirksamkeit von Opioiden bei Luftnot bei Herzinsuffizienz, hat aber auch einige Limitierungen. Erstens ist das Patientenkollektiv mit „stabiler chronischer Herzinsuffizienz“ nur unscharf umrissen. Auch die rein technisch-objektive Erfassung von Effekten limitiert die Aussagekraft für unsere Fragestellung. Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass Diamorphin, auch bekannt unter dem Namen Heroin, aufgrund des extrem hohen Suchtpotentials, der Notwendigkeit zur intravenösen Anwendung und wegen rechtlicher Probleme für eine palliativmedizinische Behandlung nicht in Frage kommt. Da aus der Studiensituation also nicht direkt auf den klinischen Alltag zu schließen ist, erreicht diese Studie nur Empfehlungsgrad B, wenn auch der gleiche Evidenz-Level 1b wie bei den anderen beiden angebracht ist.

Tabelle 6. Signifikante Ergebnisse

Studie	VAS/Borg-Skala	VO ₂ ml/kg/min	VE-VCO ₂ -slope	Chemosensitivität	Belastungsdauer	Nebenwirkungen
Johnson et al (36)	36 → 13 *	-	-	-	-	Sedierung (häufig, v.a. anfangs), Obstipation, Übelkeit, Erbrechen (jeweils in 1 von 10)
Chua et al (37)	3,60 → 2,91 †	↑‡	↓	-	↑	Übelkeit (in 1 von 12)
Williams et al (38)	-	↑§	↓	↓	↔	- (Antagonisierung mit Naloxon nach Belastung)

* VAS 0-100, Medianwerte Tag 1→Tag 4 im Morphin-Arm
† mod. Borg Skala 0-10, Mittelwerte, Placbo→Dihydrocodein bei submaximaler Belastung,
‡ peak
§ peak und submaximale Belastung

4. DISKUSSION

Ein Problem dieser Arbeit ist mit Sicherheit die geringe Anzahl an gefundenen relevanten Artikeln. Dabei stellt sich die Frage, ob nun die Suchstrategie fehlerhaft war oder ob einfach nicht mehr zu finden war. Überraschenderweise wurden keine Fallberichte, Pilotstudien oder Chart Reviews gefunden. Wenn es solche Arbeiten gibt, dann haben sie offenbar den Weg in die großen Datenbanken nicht gefunden und sind somit unter den Tisch gefallen. Da diese Arbeit eine limitierte systematische Literaturrecherche darstellte, könnte man lediglich durch eine aufwändigere Recherche innerhalb der ‚grey literature‘ diesem Problem nahe kommen.

Es ist durchaus möglich, dass es Arbeiten mit niedrigem wissenschaftlichem Evidenzgrad gibt, da gerade in der Palliativmedizin kontrollierte klinische Studien schwieriger durchzuführen sind als in anderen Bereichen der Medizin. Erstens bestehen Hemmungen unheilbar Erkrankten oder Sterbenden Placebos zu verabreichen. Zweitens ist es schwierig an schwerkranken, instabilen Patienten zu forschen da eine ausreichende Vergleichbarkeit oft nicht garantiert werden kann. Drittens handelt es sich bei aus palliativmedizinischer Sicht relevanten Outcome-Parametern wie Dyspnoe oder Schmerzen um schwierig messbare, sehr subjektive Empfindungen. Ein Umstand der ebenfalls die Vergleichbarkeit von Daten erschwert. Und natürlich kann es bei palliativmedizinischen, wie auch bei anderen Fragestellungen, immer wieder vorkommen dass gut geplante Studien aus undurchsichtigen Gründen von Geldgebern wieder abgesagt werden wie die im Vorwort erläuterte Entstehungsgeschichte dieser Arbeit zeigt.

Dass die Suchstrategie an sich innerhalb der Datenbanken relativ effektiv war, zeigt die Veröffentlichung eines Reviews nach meiner bereits durchgeführten Recherche im Sommer 2008 zu genau dieser Thematik. Auch die englischen Autoren Stephen G. Oxberry und Miriam J. Johnson konnten keine anderen Arbeiten als die hier besprochenen ausfindig machen (42).

Die als relevant empfundenen Arbeiten wurden im Einzelnen schon im Ergebnisteil diskutiert. Eine Vergleichbarkeit der Studien untereinander ist allerdings nur bedingt möglich. Das Studiendesign, die Interventionen und die Outcome-Parameter sind doch recht unterschiedlich.

Zusammenschauend kann man nun die Gabe von Opioiden bei Patienten mit Herzinsuffizienz empfehlen, wenn sie unter einer durch die kardiologische Therapie nicht beherrschbaren

Dyspnoe leiden. Und auch wenn sie nicht darunter leiden sollte man als behandelnder Arzt nachfragen, ob sie vielleicht nur nicht unter Dyspnoe leiden weil sie ihre Aktivitäten als Reaktion auf die geringe Belastbarkeit massiv eingeschränkt haben. Es kann erwartet werden, dass eine Therapie mit Opioiden die Lebensqualität von Patienten mit Herzinsuffizienz steigert. Unklar ist allerdings wie eine solche Therapie im Detail aussehen sollte um den Bedürfnissen des Patienten möglichst nahe zu kommen. Brauchen die Patienten eine Dauermedikation oder Bedarfsmedikation, welches Opioid ist am besten geeignet, welche Darreichungsform und in welcher Dosierung? Diese Fragen sind derzeit mit wissenschaftlichen Mitteln nicht beantwortbar. Dafür sind kontrollierte Studien notwendig.

Es ist zu erwarten dass die Dosierungen im Vergleich zu Tumorpatienten eher gering ausfallen werden, zumindest zu Therapiebeginn. Dies ergibt sich aus der Tatsache dass Herzinsuffizienzpatienten in den allermeisten Fällen Opioid-naiv sind und seltener unter Schmerzen leiden welche zusätzlich mit dieser Substanzgruppe therapiert werden müssen. Diese Vermutung wird auch durch Studie 1 unterstützt, in der eine sehr geringe Dosierung von 5 mg Morphin pro Tag bereits zu einer signifikanten Besserung der Symptomatik führte.

Über die beste Art der Darreichung geben uns die 3 Arbeiten keine wirklichen Aufschlüsse. Im Allgemeinen kann man aber eine intravenöse Gabe wie sie in Studie 3 erprobt wurde ausschließen, genauso wie die Inhalation von vernebelten Opioiden. Aber ob nun am besten oral, subkutan, transdermal, intranasal oder tranmukosal, das kann man aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht klären und ist unter Umständen auch eine Frage die der Arzt individuell mit dem Patienten klären müsste. Direkt in Zusammenhang mit der Darreichungsform steht die Frage nach Dauer- oder Bedarfsmedikation. Am schnellsten von den 5 genannten wirken intranasale und transmukosale Systeme, sie könnten eine Möglichkeit zur Soforttherapie akuter Dyspnoe darstellen. Allerdings ist in dieser Form nur das Opioid Fentanyl auf dem Markt, von dem noch nicht geklärt ist ob es zur Therapie der Dyspnoe überhaupt gut geeignet ist. Da es das Ziel einer eventuellen Opioidtherapie ist die Lebensqualität dauerhaft und verlässlich zu verbessern, ist anzunehmen dass eine Dauermedikation häufig von Vorteil sein wird. Eine Basistherapie mit der Möglichkeit bei außergewöhnlichen Belastungen durch Zusatzdosen Spitzen abzufangen könnte die Ideallösung darstellen. Eine derartige Therapie ist allerdings etwas kompliziert und verlangt viel Kenntnis über den eigenen Zustand, über Nebenwirkungen sowie Gefahren der Therapie von Seiten des Patienten. Ein Bewusstsein also, das vermutlich bei Tumorpatienten aufgrund der offensichtlicheren Lebensbedrohung häufig noch stärker ausgeprägt ist als bei Herzpatienten.

Unklar ist des Weiteren bis dato noch welches Opioid bei Herzinsuffizienzpatienten am besten geeignet wäre. Unter den drei Erprobten, nämlich Morphin, Dihydrocodein und Diamorphin, wären auf jeden Fall erstere beide zu favorisieren. Wobei Dihydrocodein ein vergleichsweise eher schwaches Opioid ist, mit Morphin aber gute Erfahrungen in der Behandlung von Dyspnoe bestehen. Über die Problematik von Diamorphin wurde weiter oben bereits geschrieben.

Eine wissenschaftliche Bearbeitung dieser zahlreichen offenen Fragen ist also dringend von Nöten. Dabei bedarf es wie in der Patientenbetreuung einer Zusammenarbeit von Kardiologen und Palliativmedizinern, was für beide Seiten noch relativ ungewohnt sein wird. Da aber Kardiologen mit dieser Art der Therapie nahezu keine Erfahrung haben, werden verständlicherweise Hemmungen bestehen sie selbständig einzuführen. Bei wissenschaftlich gesehen noch relativ dünnem Eis auf dem wir uns bewegen, ist die Erfahrung von Palliativmedizinern in der Behandlung von Dyspnoe also umso wichtiger.

Eine Erweiterung des Horizontes für beide Seiten, Kardiologie und Palliativmedizin, bedeuten diese fächerübergreifenden Arbeiten aber in jedem Fall. Schließlich achten erstere vermehrt auf eine mögliche Leistungssteigerung des Patienten, zweitere wollen meist vor allem eine Symptomlinderung erreichen. Für die Patienten ist aber beides wichtig, und sie sind es auch die von derartigen Kooperationen profitieren werden. Es wäre wünschenswert, dass diese Zusammenarbeit eine Modellfunktion für andere sich überschneidende Gebiete in der Medizin hat.

5. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJ. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail*; 2001; 3 (3): 315–322
- 2 Murray-Thomas T, Cowie MR. Epidemiology and clinical aspects of congestive heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*; 2003; 4 (3): 131–136
- 3 Cowie MR, Mosterd A, Wood DA, Deckers JW, Poole-Wilson PA, Sutton GC, et al. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J*; 1997; 18 (2): 208–225
- 4 Kannel WB. Incidence and epidemiology of heart failure. *Heart Fail Rev*; 2000; 5 (2): 167–173
- 5 Bonneux L, Barendregt JJ, Meeter K, Bonsel GJ, van der Maas PJ. Estimating clinical morbidity due to ischemic heart disease and congestive heart failure: the future rise of heart failure. *Am J Public Health*; 1994; 84 (1): 20–28
- 6 Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage*; 2006; 31 (1): 58–69
- 7 Blinderman CD, Homel P, Billings JA, Portenoy RK, Tennstedt SL. Symptom distress and quality of life in patients with advanced congestive heart failure. *J Pain Symptom Manage*; 2008; 35 (6): 594–603
- 8 Remme WJ, McMurray JJ, Rauch B, Zannad F, Keukelaar K, Cohen-Solal A, et al. Public awareness of heart failure in Europe: first results from SHAPE. *Eur. Heart J.*; 2005; 26 (22): 2413–2421
- 9 Doyle D. *Oxford textbook of palliative medicine*. 3. ed. Oxford: Oxford University Press ; (2004).
- 10 Krumholz HM, Phillips RS, Hamel MB, Teno JM, Bellamy P, Broste SK, et al. Resuscitation preferences among patients with severe congestive heart failure: results from the SUPPORT project. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Circulation*; 1998; 98 (7): 648–655
- 11 Goodlin SJ, Hauptman PJ, Arnold R, Grady K, Hershberger RE, Kutner J, et al. Consensus statement: Palliative and supportive care in advanced heart failure. *J Card Fail*; 2004; 10 (3): 200–209

- 12 Beattie JM, Murray RG, Brittle J, Catanheira T. Palliative care in terminal cardiac failure. Small numbers of patients with terminal cardiac failure may make considerable demands on services. *BMJ*; 1995; 310 (6991): 1411
- 13 Jones S. Palliative care in terminal cardiac failure. *BMJ*; 1995; 310 (6982): 805
- 14 Murray SA, Boyd K, Kendall M, Worth A, Benton TF, Clausen H. Dying of lung cancer or cardiac failure: prospective qualitative interview study of patients and their carers in the community. *BMJ*; 2002; 325 (7370): 929
- 15 Gott M, Small N, Barnes S, Payne S, Seamark D. Older people's views of a good death in heart failure: Implications for palliative care provision. *Soc Sci Med*; 2008 (article in press): doi:10.1016
- 16 Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, Shugarman LR, Wilkinson A, Mularski RA, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med*; 2008; 148 (2): 147–159
- 17 Manning HL, Schwartzstein RM. Pathophysiology of dyspnea. *N Engl J Med*; 1995; 333 (23): 1547–1553
- 18 Taguchi O, Kikuchi Y, Hida W, Iwase N, Satoh M, Chonan T, et al. Effects of bronchoconstriction and external resistive loading on the sensation of dyspnea. *J. Appl. Physiol.*; 1991; 71 (6): 2183–2190
- 19 Edmonds PM, Rogers A, Addington-Hall JM, McCoy A, Coats AJ, Gibbs JS. Patient descriptions of breathlessness in heart failure. *Int J Cardiol*; 2005; 98 (1): 61–66
- 20 Witte KK, Clark AL. Why does chronic heart failure cause breathlessness and fatigue? *Prog Cardiovasc Dis*; 2007; 49 (5): 366–384
- 21 Dorman S, Byrne A, Edwards A. Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. *Palliative medicine*; 2007; 21 (3): 177–191
- 22 Hill J, Timmis A. Exercise tolerance testing. *BMJ*; 2002; 324 (7345): 1084–1087
- 23 Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Scapellato F, Imparato A, Giannuzzi P. Ventilatory response to exercise improves risk stratification in patients with chronic heart failure and intermediate functional capacity. *Am. Heart J.*; 2002; 143 (3): 418–426
- 24 Claessens MT, Lynn J, Zhong Z, Desbiens NA, Phillips RS, Wu AW, et al. Dying with lung cancer or chronic obstructive pulmonary disease: insights from SUPPORT. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *J Am Geriatr Soc*; 2000; 48 (5 Suppl): S146-53

- 25 Edmonds P, Karlsen S, Khan S, Addington-Hall J. A comparison of the palliative care needs of patients dying from chronic respiratory diseases and lung cancer. *Palliative medicine*; 2001; 15 (4): 287–295
- 26 Dudgeon DJ, Kristjanson L, Sloan JA, Lertzman M, Clement K. Dyspnea in cancer patients: prevalence and associated factors. *Journal of pain and symptom management*; 2001; 21 (2): 95–102
- 27 Jennings A, Davies AN, Higgins JP, Gibbs JS, Broadley KE. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. *Thorax*; 2002; 57 (11): 939–944
- 28 Strohscheer I. Nebulized opioids for cancer-related dyspnoea - is there evidence? *Abstractbook of the 5th EAPC Research Forum Trondheim 2008 (Poster 204)*: 461–462
- 29 Gauna AA, Kang SK, Triano ML, Swatko ER, Vanston VJ. Oral transmucosal fentanyl citrate for dyspnea in terminally ill patients: an observational case series. *Journal of palliative medicine*; 2008; 11 (4): 643–648
- 30 Benitez-Rosario MA, Martin AS, Feria M. Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of dyspnea crises in cancer patients. *Journal of pain and symptom management*; 2005; 30 (5): 395–397
- 31 Arolker MS, Johnson MJ. Palliative care in non-malignant disease. *Medicine*; 2008; 36 (2): 96–99
- 32 Brown DJ. Palliation of breathlessness. *Clinical medicine (London, England)*; 2006; 6 (2): 133–136
- 33 Johnson MJ. Management of end stage cardiac failure. *Postgraduate medical journal*; 2007; 83 (980): 395–401
- 34 Keenleyside G, Ahmedzai SH. Breathlessness in advanced disease. *Medicine*; 2008; 36 (2): 82–87
- 35 Stuart B. Palliative care and hospice in advanced heart failure. *Journal of palliative medicine*; 2007; 10 (1): 210–228
- 36 Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, McKay SE, Dargie HJ. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure--a pilot study. *Eur J Heart Fail*; 2002; 4 (6): 753–756
- 37 Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, Webb-Peploe K, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Effects of dihydrocodeine on chemosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 1997; 29 (1): 147–152

- 38 Williams SG, Wright DJ, Marshall P, Reese A, Tzeng B, Coats AJ, et al. Safety and potential benefits of low dose diamorphine during exercise in patients with chronic heart failure. *Heart*; 2003; 89 (9): 1085–1086
- 39 Simon S. Effectiveness of Benzodiazepines for the Relief of Breathlessness – a Systematic Review. Abstractbook of the 5th EAPC Research Forum Trondheim 2008 (Poster 202): 461
- 40 Thomas JR, Gunten CF von. Clinical management of dyspnoea. *Lancet Oncol.*; 2002; 3 (4): 223–228
- 41 CEBM: Levels of Evidence [Internet]. Oxford: Centre for Evidence Based Medicine; 2001 [cited 2008, Sep 23]. Available from: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1047>.
- 42 Oxberry SG, Johnson MJ. Review of the evidence for the management of dyspnoea in people with chronic heart failure. *Curr Opin Support Palliat Care*; 2008; 2 (2): 84–88