

Aus dem Zentrum für Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Sven Gottschling

**Die palliative Therapie von Dyspnoe mit transdermal
appliziertem Buprenorphin**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2018

vorgelegt von: Fabian Rings

geboren am 12.01.1993 in Linz am Rhein

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung (Deutsch und Englisch)	I
1.1 Zusammenfassung	I
1.2 Summary	IV
2 Einleitung	1
2.1 Ziel der Untersuchung	1
2.2 Grundlagen der Beobachtung	1
2.2.1 Pharmakologie und Wirkweise der Opioide	1
2.2.2 Dyspnoe	4
2.2.3 Buprenorphin und transdermale Applikation	4
2.3 Ausgangslage und vorausgegangene Studien	10
2.4 Fragestellungen	13
3 Methodik und Material	14
3.1 Wie wurde therapierefraktäre Dyspnoe in der Beobachtung behandelt?	14
3.2 Beobachtungsdesign	14
3.3 Gemessene Parameter	16
3.4 Verwandte Messgeräte und Programme	18
3.4.1 Messgeräte	18
3.4.2 Verwandte Programme	18
3.5 Kriterien zur Auswahl der Patienten	18
3.5.1 Einschlusskriterien	19
3.5.2 Ausschlusskriterien	19

4. Ergebnisse	20
4.1 Gesamtanalyse der eingeschlossenen Patienten	20
4.1.1 Allgemeine Patientendaten	20
4.1.2 Welche Grunderkrankung hatten die Patienten?	21
4.2 Wie hoch war der Leidensdruck durch Dyspnoe initial?	24
4.3 Wie stark war die Dyspnoe vor und nach Beginn der Behandlung?	27
4.3.1 Veränderung gemessen auf der NAS unter TD BUP	28
4.3.2 Vegetative Veränderungen unter TD BUP	32
4.4 Welche Nebenwirkungen traten unter der Therapie auf?	37
4.4.1 Veränderung von Nausea	38
4.4.2 Veränderung des Stuhlganges	40
4.4.3 Veränderungen des Schlafes	42
4.4.4 Veränderungen der Tagesmüdigkeit	44
4.4.5 Mobilität vor und unter TD BUP	45
4.4.6 Subjektiv neu empfundene Nebenwirkungen unter TD BUP	47
4.5 Wer profitiert besonders von TD BUP?	48
4.6 Subjektiv empfundene Wirksamkeit der Behandlung	50
5 Diskussion	54
5.1 Diskussion des initialen Leidensdruckes durch Dyspnoe	54
5.2 Diskussion der Wirksamkeit und Sicherheit von TD BUP	54
5.3 Ausblick	58
6 Literaturverzeichnis	59

7	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	63
7.1	Abbildungsverzeichnis	63
7.2	Tabellenverzeichnis	64
8	Abkürzungsverzeichnis	65
9	Publikationen und Dank	67
9.1	Publikationen	67
9.2	Dank	68
10	Lebenslauf	69
11	Anlagen	70

1 Zusammenfassung (Deutsch und Englisch)

1.1 Zusammenfassung

In der Arbeit haben wir die Wirkung von transdermal appliziertem Buprenorphin auf die Reduktion von Dyspnoe untersucht.

Nach aktuellem Wissensstand sind Opioide erste Wahl in der Behandlung von Dyspnoe. Dabei kommen unterschiedliche Substanzen und Applikationsarten zum Einsatz, die jeweils Vor- und Nachteile mit sich bringen. Buprenorphin zeichnet sich dabei als langwirksam und wirkstark aus, transdermale Applikation als nicht-invasiv und einfach in der Handhabung. Die Arbeit untersucht als Pilotversuch transdermal appliziertes Buprenorphin im Hinblick auf Effektivität und Sicherheit und schließt daraus, ob es sich als vorteilhafte Alternative zu den bereits etablierten medikamentösen Behandlungsoptionen einsetzen lässt.

Dazu wurden ab Januar 2016 bis März 2017 Patienten mit therapierefraktärer Dyspnoe befragt, die stationär am Universitätsklinikum Homburg behandelt wurden. Alle Patienten waren opioidnaiv, um die Ergebnisse nicht zu verzerren. Erhoben wurden neben einer allgemeinen Anamnese den üblichen statistischen Kenngrößen:

- numerische Analogskalen für Ruhedyspnoe und maximale Dyspnoe
- die Medical-Research-Council Breathlessness-Scale
- Vitalzeichen (Atem- und Pulsfrequenz, periphere Sauerstoffsättigung)
- mögliche neue auftretende Nebenwirkungen (Sedierung, Obstipation, Übelkeit)

Zu Beginn wurde so ihre Dyspnoe erfasst und darauf ein Buprenorphinplaster der Stärke 2,5µg/h bzw. 5µg/h appliziert. Falls notwendig, wurde die Behandlung durch ein kurz-wirksames Opioid zur Durchbrechung von Dyspnoeattacken ergänzt. Diese Kombination ist zurzeit Standard der Dyspnoetherapie durch das Zentrum für Palliativmedizin Homburg. In einem Zeitraum von 48 bis 72 Stunden nach Applikation wurde die Symptomlast erneut gemessen und die subjektive Zufriedenheit erfragt. Diese einfach gehaltene Messung war trotz des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums (MRC 4: 11.5%, MRC 5: 88.5%) geeignet, um die Dyspnoe zu erfassen.

Von insgesamt N=26 Patienten, die die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten, konnten N=21 im Zeitraum vom 29.01.2016 bis 06.03.2017 erneut anamnestiziert werden. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug im Mittel 70,04 Jahre (SD± 8,9 Jahre). Der durchschnittliche BMI betrug 24,93 kg/m² (SD ± 5,54 kg/m²). Die Beobachtung wurde also hauptsächlich an relativ alten, normalgewichtig bis prädiabösen Patienten mit einer malignen Erkrankung (19 von 21 Patienten) erhoben.

Initial hatten die Patienten mit einem durchschnittlichen Wert von 6,24 Punkten auf der numerischen Analogskala eine hohe Symptomlast durch Ruhedyspnoe. Postinterventionell konnten wir eine signifikante Reduktion (p<,000) der basalen Dyspnoe um durchschnittlich 3,1 Punkte auf einen Wert von 3,14 Punkten erfassen, auch die Intensität der Dyspnoeattacken konnte signifikant (p<,001) reduziert werden. Zusätzlich konnten wir Veränderungen der Vitalparameter erfassen: Die Atemfrequenz fiel signifikant (p<,000) von 27,29 pro Minute auf 20,1 pro Minute in hochnormale Bereiche, die Pulsfrequenz fiel um 7,3 Schläge pro Minute (p<,001). Dabei stieg die periphere Sauerstoffsättigung signifikant (p<,009) an.

Wir schließen daraus einen positiven Effekt der Behandlung sowohl auf die subjektiv empfundene Dyspnoe, als auch auf die Pathophysiologie: Durch die Verminderung stressinduzierter Hyperventilation und Tachykardie lässt sich der Sauerstoffverbrauch senken und die kardiopulmonale Situation verbessern. Unterstützt wird dies durch die angegebene Zufriedenheit der Patienten: Ein Großteil (85,7%) war zufrieden mit der Behandlung und würde diese in gleicher Form noch einmal wählen (81,0%). Dies ist besonders angesichts der palliativen Therapieintention von großem Stellenwert. Es traten keine schweren Nebenwirkungen (Atemdepression, Vigilanzminderung) auf, die einen Abbruch der Therapie erforderlich gemacht hätten. Die typischen Opioidnebenwirkungen wie Übelkeit und Obstipation traten nur selten auf und waren mit den gängigen Methoden und Medikamenten gut beherrschbar. Manche Patienten verspürten Mundtrockenheit oder leichten Schwindel, 85,7% der Patienten blieben jedoch im Beobachtungszeitraum frei von Nebenwirkungen.

Besonders profitiert haben Patienten mit initial starker basaler Dyspnoe. Diese ging mit hohen Atem- und Pulsfrequenzen einher. Die Zusammenschau dieser Parameter in Kombination mit der subjektiven Einschätzung ist zur Bewertung des Behandlungserfolges sinnvoll.

Nachteilig waren die unzureichende Reduktion der Dyspnoeattacken und der lange Zeitraum bis zum Wirkeintritt. Hier eignet sich transdermal appliziertes Buprenorphin unserer Meinung nach nicht bzw. nur in Kombination mit einem schnell wirksamen Opioid. Da keine gravierenden Nebenwirkungen im beobachteten Zeitraum auftraten, können wir von einer sicheren Behandlung sprechen. Entgegen der vorhandenen Möglichkeit erhalten zu viele Patienten immer noch zu lange keine adäquate Versorgung ihrer Dyspnoe: Auch wir konnten in unserer Untersuchung zeigen, dass die Patienten trotz hoher Symptomlast bis zum Kontakt mit dem palliativen Konsiliardienst bzw. bis zur Behandlung auf der Palliativstation zuvor keine symptomatische Therapie erhalten hatten.

Abschließend halten wir fest, dass transdermal appliziertes Buprenorphin geeignet ist, Ruhedyspnoe effizient zu senken. Dazu sollte es frühzeitig angewandt werden, da es für schwerste Formen der Dyspnoe aufgrund seiner Pharmakokinetik und -dynamik nicht geeignet ist. Eine Kombination mit einem schnell wirksamen Opioid ist dann effizienter und sinnvoll, um auch Dyspnoeattacken suffizient zu behandeln. Die Verwendung von transdermal appliziertem Buprenorphin zur Behandlung der Ruhedyspnoe ist gegenüber anderen Behandlungsformen teils von Vorteil und bietet daher vielversprechende Aussichten für die ambulante palliativmedizinische Versorgung. Angesichts der immer noch vorhandenen, ungerechtfertigten Zurückhaltung in der Therapie von Dyspnoe zeigt diese Untersuchung, dass wirksame und sichere Methoden verfügbar sind.

Weitere Untersuchungen über einen längeren Zeitraum, gegen ein Placebo und im Vergleich mit den etablierten Methoden sind nötig. Dazu müssen mehr Patienten beobachtet werden bzw. mehr Ärzte eine konsequente Behandlung von therapieresistenter Dyspnoe mit Opioiden durchführen.

1.2 Summary

This clinical investigation measures the effect of transdermal applied buprenorphine on the reduction of dyspnea.

Until now opioids are used as first-line drugs for the treatment of refractory dyspnea. Therefore different agents and routes of application are used. Each one has several advantages and disadvantages. Buprenorphine is a potent and long-acting opioid, transdermal application is non-invasive and easy in use. We investigated, if transdermal applied buprenorphine is a safe and efficient possibility to treat terminal dyspnea. It might could be a helpful option instead of using the established ways.

From January 2016 to March 2017 we included all adult terminal ill patients with refractory dyspnea at University Hospital of Saarland, Homburg, Germany. They had to be opioid-naïve because we used low-dose TD-BUP. Otherwise results would have been distorted/biased. Among a general anamnesis following parameters were assessed:

- NAS (numerical analogue scale) from 0 to 10 points for base-line and maximum dyspnea, even though for symptom-burden
- MRC-breathlessness-scale
- Vital signs: breathing frequency (BF), pulse frequency (PF) and peripheral oxygen saturation (SpO₂)
- Possible side effects like nausea, constipation and fatigue

Afterwards the therapy with low-dose TD BUP (Norspan® 2.5µg/h or 5.0µg/h) was started. Only if necessary, 100µg oral fentanyl for treatment of maximum dyspnea-attacks was added (19.2% of cases). Between 48 and 72 hours later the patients were surveyed again. Among the assessed parameters of the first anamnesis the patients should additionally give their own opinion about the treatment and if they felt relieved. For this we used Likert-scales. This simple way of assessment was appropriate for most of the patients, although they have been compromised by their dyspnea.

After five patients had to be excluded from the study (e.g. because of death or palliative sedation), we could include N=21 patients, thereof 53.8% women. Most patients (92%) have been cancer patients, 61.9% had primary lung cancer. The other

cancer patients had pulmonary metastases or other reasons for dyspnea like e.g. massive ascites. There was no causal therapy available, so that there was no further bias. The mean age was 70.04 years (SD ± 8.9 years), the mean body mass index 24.93 kg/m² (SD ± 5.54 kg/m²) and the mean time between the assessments was 57.8h (SD ± 11.6 h). All our patients had severest base-line dyspnea (MRC 4: 11.5%, MRC 5: 88.5%) and a high symptom burden. Taken together we treated mainly elderly, terminal ill cancer patients.

Under treatment with a TD BUP we detected a decrease of base-line dyspnea to an acceptable level (-3.10 points, ($p < .000$)). Most of the patients (90.5%) benefited from treatment. Even the symptom burden ($p < .000$) and the severity of dyspnea attacks could be reduced ($p < .001$) but not as strong as base line dyspnea. Furthermore we could show an optimized cardiopulmonary status of our patients: The BF could be downscaled by 7.2 per minute ($p < .000$) to roughly 20 per minute, which is nearly physiological. Thereby the PF decreased ($p < .001$) while SpO₂ increased ($p < .009$). We conclude a positive effect on the subjective feeling of dyspnea as well as on its pathophysiology: reducing the stress-induced tachycardia and hyperventilation leads to less oxygen consumption. Assessing how our patients themselves thought about this treatment, 85.7% of them answered to feel (rather) relieved, 81.0% would decide again for TD BUP. There have not been any severe complications like breathing depression or sedation. 85.7% of our patients did not have any side effects, 14.3% had light new upcoming symptoms like nausea or tiredness. These have not been reasonable for canceling our treatment, these patients continued with supportive therapy (e.g. anti-emetics).

Patients with a high base-line dyspnea before treatment had a significant ($p < .004$) better reduction. Furthermore a high initial BF correlated significantly ($p < .001$) with a high base-line dyspnea. Accordingly it is important to assess these parameters.

Our investigation shows, that dyspnea despite all medical achievements is still a very distressing symptom of many terminal ill patients. For most patients the symptom burden is very high (physical as well as mental). The therapy often starts too late (no therapy for patients with MRC grade 4 and 5 until getting in contact with the palliative care team. With low-dose TD BUP we could reach a good and effective

symptom-control for base-line dyspnea. The doses of 2.5µg/h and 5µg/h might have to be raised for opioid-adapted patients or in case of a progressing symptom burden. Starting with low-dose TD BUP offers therapy-escalation. We could measure a positive effect on the cardiopulmonary status of our patients: BF and PF decreased while SpO₂ increased. Most of our patients had a benefit and would decide for TD BUP again because they felt better with this therapy. We would like to point out, that in this setting TD BUP was a safe and efficient way of breathlessness treatment. Restraint against the usage of opioids has not been reasonable. Patients with a high base-line dyspnea and a high BF as a central pathomechanism profited most; the assessment of these parameters is important. Our results offer another interesting alternative for out-patients in opposite to traditional dyspnea treatment with e.g. subcutaneous or oral morphine: TD BUP is especially for out-patients easier to apply and in our opinion safer to use. Clearly, it should be tested against these other forms of therapy. For the future randomized controlled trials with a higher case number are needed. Patients in an ambulant setting should be treated and surveyed (e.g. by a specialized ambulant palliative care team). However, recruitment is difficult, because many physicians are still restrained against opioids. Additionally an objective assessment and measurement is sometimes difficult due to the compromised and old patients.

There is poor control of maximum dyspnea attacks. This is the reason, why the symptom burden did not decrease to an acceptable level. Therefrom a short acting opioid still has to be added, treatment has still to be improved. A combination seems to be useful. Follow-up time has been short in this pilot trial and should be increased. It is unclear, how long the effect of relief lasts and when there will be an opioid-dose adaption necessary. Safety and side effects have to be assessed again for higher doses and a higher number of patients. Most patients have been cancer patients. It is not clear, if TD BUP has the same positive effects on non-oncologic patients. That should be further investigated.

2 Einleitung

Vorbemerkung: Der Übersichtlichkeit halber und zur Vereinfachung wird im Folgenden lediglich im männlichen Genus gesprochen. Damit sind dennoch ausdrücklich auch die weiblichen Patientinnen gemeint.

2.1 Ziel der Untersuchung

Ziel der Untersuchung war die Qualitätsmessung der Therapie von therapierefraktärer Dyspnoe mit transdermal applizierten Opioiden.

Die Untersuchung war beschränkt auf Patienten mit palliativmedizinischer Betreuung im stationären Bereich des Universitätsklinikums Homburg. Es sollte gezeigt werden, wie effektiv und wie sicher diese Methode ist und welche Konsequenzen sich daraus für den klinischen Gebrauch ergeben.

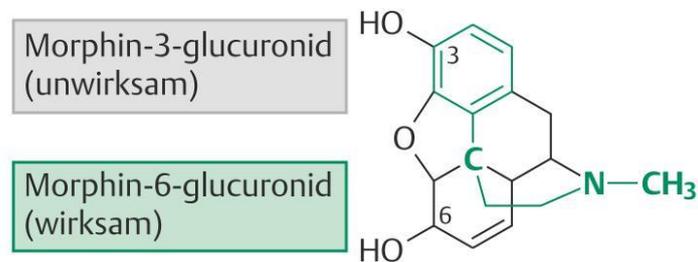
2.2 Grundlagen der Beobachtung

2.2.1 Pharmakologie und Wirkweise der Opioide

Seit dem Altertum ist die Wirkung des Mohnsaftes (Opium) bekannt. Erstmals wurde das analgetisch wirkende Hauptalkaloid Morphin 1805 von F.W.A. Sertürner in Reinform hergestellt. Seither kann es therapeutisch genutzt werden, später wurden außerdem Derivate entwickelt (Lüllmann et al. 2010).

Morphin (Abbildung 1) ist die Leitsubstanz der in der Medizin verwandten Opioide. Sie wirken vor allem analgetisch, atemdepressiv und euphorisierend. Ihre Nebenwirkungen können vor allem Übelkeit, Erbrechen, Obstipation und Juckreiz sein. Außerdem besitzen sie ein unterschiedlich starkes Abhängigkeitspotential. Eine Übersicht über die jeweiligen Rezeptoren und ihre vermittelten (Neben-) Wirkungen zeigt die Abbildung 2.

Morphin wird in der Leber zu unten gezeigten wirkaktiven bzw. wirkinaktiven Verbindungen verstoffwechselt, außerdem erreichen nach oraler Aufnahme nur lediglich 15-20% der Dosis den Blutkreislauf (bedingt durch den First-Pass-Effekt). Eine unretardierte, orale Aufnahme führt also zu schwankenden Wirkspiegeln. Umgeht man jedoch den Pfortaderkreislauf durch eine parenterale Applikation (i.v., s.c. oder transdermal), kann die Plasmakonzentration erhöht und bei kontinuierlicher Applikation auch besser konstant gehalten werden. Außerdem werden die Nebenwirkungen im Magendarmtrakt reduziert, da die dort ständigen Opioidrezeptoren weniger mit Wirkstoff in Kontakt kommen. (Lüllmann et al. 2010).



Morphin

Abbildung 1: Die Wirkform von Morphin (Lüllmann et al. 2010)

Rezeptor- typ	δ	κ	μ	σ (zählt heute nicht mehr zu den Opioid-Rezeptoren)
Effekt	analgetische Wirkung			Dysphorie Halluzinationen Stimulierung von Kreislauf- und Atemzentrum
		Atemdepression		
		Sedierung	Euphorie	
			Sucht	
	Hemmung durch Naloxon			keine Hemmung durch Naloxon

Abbildung 2: Opioidrezeptoren und (Neben-) Wirkungen (Lüllmann et al. 2010)

Die einzelnen (synthetischen) Opiode verhalten sich an den o.g. Rezeptoren unterschiedlich stark agonistisch, teils auch antagonistisch. So entstehen eine komplexe Pharmakodynamik und unterschiedliche Wirkstärken. Die Wirkstärke eines Opioids

wird daher immer relativ zu der Ausgangssubstanz Morphin angegeben. Humanmedizinisch relevante (synthetische) Opioide sind z.B. Fentanyl, Piritramid, Tilidin und Loperamid (siehe Tabelle 1: Einsatz und Wirkstärken der Opioide gem. der jew. FI).

Wirkstoff	Potenz vergl. mit Morphin	Anwendungsbeispiel
Fentanyl	120	starkes Schmerzmittel in Akutsituationen, stärkste Dauerschmerzen
Piritramid	0,7	postoperative Schmerztherapie
Tilidin	0,1	chronische Schmerztherapie
Loperamid	0	nicht ZNS-gängig, Wirkung nur peripher, daher am Darmmotilitätshemmend eingesetzt z.B. bei Diarrhoe

Tabelle 1: Einsatz und Wirkstärken der Opioide gem. der jew. FI

Wichtig zu erwähnen ist hier noch der klinisch relevante reine Opioid-Antagonist Naloxon, durch den die Wirkungen unter Berücksichtigung der Halbwertszeiten und Affinitäten aufgehoben werden können. Dies kann z.B. bei Überdosierung oder Intoxikation notwendig sein.

Opioid-Sucht wird einerseits durch den μ -Rezeptor vermittelt (vgl. Abbildung 2) als auch durch ein rasches Anfluten begünstigt („Heroin-Kick“). Günstig sind also partielle Agonisten bzw. Antagonisten am μ -Rezeptor. Die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe sind neben Buprenorphin Pentazocin und Nalbuphin (Lüllmann et al. 2010). Außerdem ist ein konstanter, langsam aufdosierter Wirkspiegel protektiv, um in der Langzeitbehandlung mit Opioiden keine Sucht hervorzurufen. Die Wirkung von Opioiden auf die Atmung wird unter Punkt 2.2.3 genauer besprochen.

2.2.2 Dyspnoe

Dyspnoe ist ein häufiges und belastendes Symptom bei terminal kranken Patienten (Campbell 2012). Dabei sind alle Altersklassen betroffen; so erfahren auch Kinder z.B. im Rahmen einer malignen Grunderkrankung Dyspnoe bzw. Phasen davon (Meyer et al. 2004). Die Pathophysiologie und die Quantifizierung sind komplex (Parshall et al. 2012). Dabei geht ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium z.B. einer COPD oder idiopathischer Lungenfibrose (IPF) mit einer starken Reduktion der Lebensqualität durch die Dyspnoe einher (Okutan et al. 2013; Martinez Frances et al. 2008), woraus sich die Notwendigkeit der Behandlung ergibt.

Die Prävalenz von Dyspnoe in der häuslichen Palliativversorgung wurde bereits gemessen und liegt für Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung bei 35%. Knapp 80% dieser Patienten erleiden regelmäßig Dyspnoeattacken (Mercadante et al. 2017). So werden ca. 12% aller Krebspatienten (neben Symptomen wie Schmerzen und Fieber) aufgrund von Dyspnoe hospitalisiert (Serrano et al. 2009), bei Lungenkrebspatienten ist Dyspnoe mit 53% einer der häufigsten Gründe für eine Krankenhausaufnahme. Die Intensität kann dabei so stark sein, dass eine palliative Sedierung notwendig wird: 39 % der Patienten mit terminaler Dyspnoe mussten aus diesem Grund in einer Studie der Universitätsklinik Mainz (Hopprich et al. 2016) palliativ sediert werden. Gemeinsam mit anderen Symptomen soll Dyspnoe am Lebensende adäquat und konsequent behandelt werden (Lim 2016). Dies gilt sowohl für Krebspatienten als auch für andere Patienten mit nicht malignen Atemwegserkrankungen wie z.B. COPD oder IPF (O'Donnell et al. 2016; Rajala et al. 2016).

2.2.3 Buprenorphin und transdermale Applikation

Da sich, wie oben beschrieben, die Opiode auch in ihrer Wirkstärke und in ihren Nebenwirkungen quantitativ unterscheiden, wurde zur Behandlung der Patienten aus folgenden Gründen das Opioid Buprenorphin ausgewählt: Buprenorphin, das 1968 als starkes Analgetikum durch Coleman und Reckitt patentiert wurde (Römpp 1996), wirkt im Mittel mit 6-8 Stunden Wirkdauer deutlich länger als Morphin. Auch die

Wirkstärke ist höher; dabei sind 0,3mg Buprenorphin etwa äquivalent mit 10mg Morphin, also ca. dreißigfach stärker (Lüllmann et al. 2010). Die lange Wirkdauer und die gute Wirkstärke sind günstig für eine, wie hier gewünschte, langfristige Therapie. Allerdings besteht dadurch auch ein Nachteil, da Buprenorphin nicht vollständig durch Naloxon antagonisiert werden kann. Naloxon ist weniger affin und hat eine kürzere Halbwertszeit, sodass es zum Antagonisieren von Buprenorphin als Dauerinfusion gegeben werden muss. Durch die langsame und sehr niedrigdosierte Anwendung im stationären Bereich können wir dies jedoch in Kauf nehmen. Zudem erwarten wir bei den von uns verwandten Dosen keine Notwendigkeit der Antagonisierung.

Außerdem hat Buprenorphin Vorteile hinsichtlich seiner Sicherheit: Dahan et al. haben 2006 Buprenorphin pharmakologisch untersucht. Dabei konnten sie einen s.g. Ceiling-Effekt für das Risiko einer Atemdepression nachweisen: Obwohl den Probanden im Gegensatz zu den von uns verwandten Dosen deutlich mehr Wirkstoff als Bolus (0,2mg / 70kgKG bzw. 0,4mg / 70kgKG) intravenös verabreicht wurde, unterschied sich die Reduktion des Atemminutenvolumens nicht signifikant in den beiden Gruppen. Gleichzeitig konnte jedoch eine mit der Dosis gesteigerte Wirksamkeit für das Schmerzempfinden gezeigt werden. Die Sicherheit in Bezug auf eine Atemdepression scheint für Buprenorphin in den von uns verwandten Dosen also besonders günstig zu sein. (Vgl.: Im Rahmen unserer Behandlung erhielten die Patienten maximal 120µg also 0,12mg in 24h.)

Auch eine langfristige Anwendung scheint mit Buprenorphin besonders gut möglich. Es wirkt nur partiell agonistisch bzw. antagonistisch an dem für die Sucht verantwortlichen μ -Rezeptor und bietet so ein geringeres Abhängigkeitspotential als andere Opioide. Die transdermale Applikation verhindert außerdem das Auftreten von Spitzen im Serumspiegel, die zur Suchtinduktion beitragen (vgl. Abbildung 5).

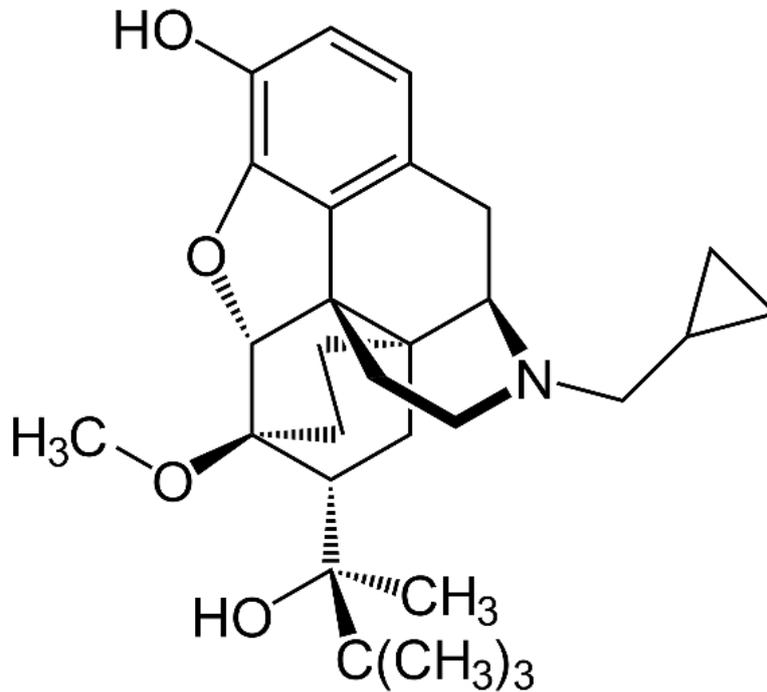


Abbildung 3: Buprenorphin (Pub Chem 2016)

Für unser Setting haben wir die transdermale Applikation von BUP gewählt. Dies hat folgende Gründe: Über ein Pflastersystem lassen sich konstante und gut kontrollierbare Wirkspiegel erreichen (Leimüller 2006). Das System umgeht den First-Pass-Effekt und vermindert die Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt. Es ist einfach in der Handhabung und in der Anwendung für den Patienten nicht schmerzhaft. Es kann gut von Patienten selber, von Angehörigen oder von Fachpersonal aufgeklebt werden und eignet sich somit besser als i.v. oder s.c. Injektionen hinsichtlich der Handhabung. Es ist darauf zu achten, das Pflaster auf die intakte, saubere Haut zu kleben. Der Hersteller garantiert eine konstante Wirkstoffabgabe über einen Zeitraum von ca. sieben Tagen, sodass das Pflaster lediglich einmal wöchentlich gewechselt werden muss (Grünenthal 2016).



Abbildung 4: Buprenorphinpflaster an einer Patientin (regio deltoidea)

Die Pharmakokinetik von transdermal appliziertem Buprenorphin ($5\mu\text{g}/\text{h}$) ist durch Al-Tawil et al. 2013 beschrieben worden. Den Patienten wurde eine Woche lang in o.g. Dosis und Darreichungsform Buprenorphin verabreicht und danach ein zweites Pflaster ebenfalls für eine Woche verabreicht. Die Grafik (Abbildung 5) zeigt die gemessenen Plasmakonzentrationen nach der zweiten Applikation (in Stunden). Dabei wurde noch zwischen älteren und jungen Patienten unterschieden.

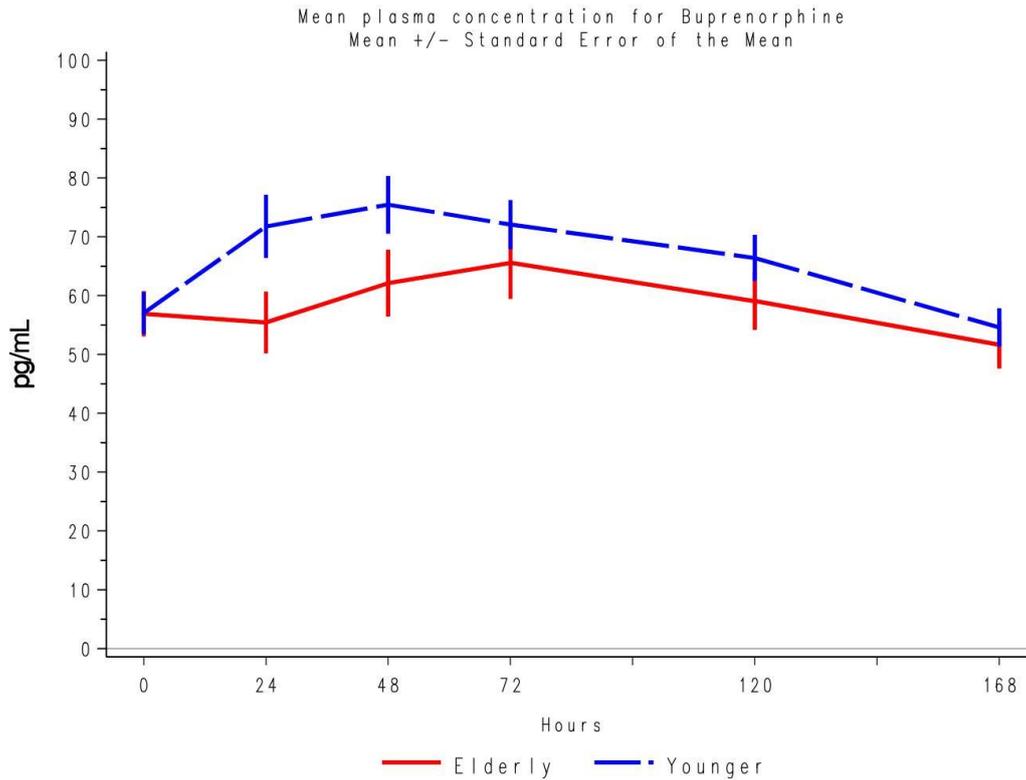


Abbildung 5: Plasmakonzentrationsverlauf von TD BUP nach Al-Tawil et al.

Zu erkennen ist hier der gewünschte konstante Wirkspiegel über einen Zeitraum von sieben Tagen und eine maximale Konzentration im Zeitraum 24 Stunden bis 72 Stunden nach Applikation. Außerdem kommt die Studie zu dem Schluss, dass keine Dosisanpassung in der Behandlung von älteren Patienten hinsichtlich der erreichten Plasmakonzentrationen notwendig ist. Dies ist ebenfalls von Vorteil.

Die Vorteile von TD BUP gegenüber einer kurzfristigen oralen Gabe zeigt die Studie von Margetts & Sawyer (2007). Ein Pflaster mit der Wirkstärke 35µg/h wurde mit der repetitiven Gabe (alle acht Stunden) von 400µg Buprenorphin verglichen:

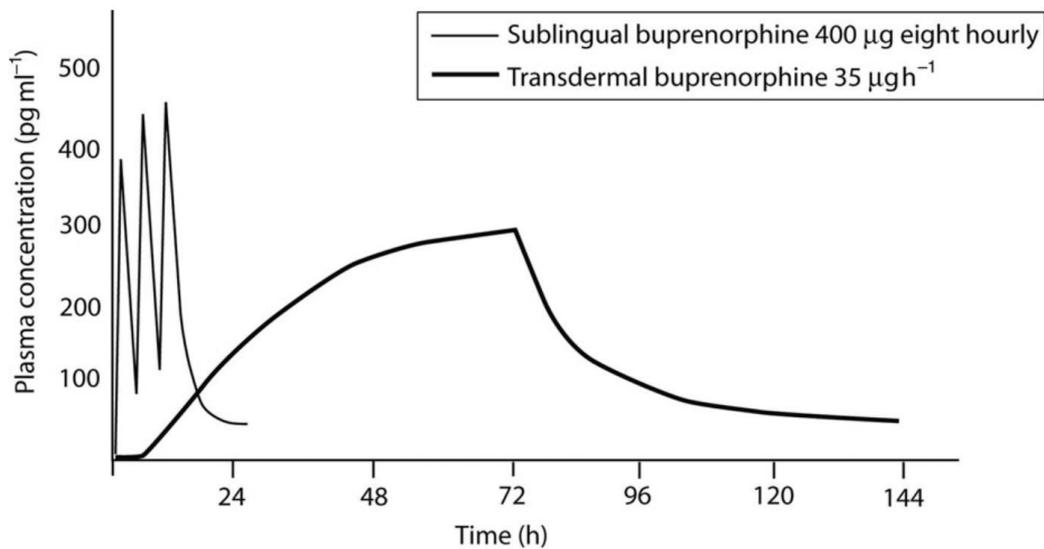


Abbildung 6: PKV orales vs. TD BUP nach Margetts & Sawyer È

Die transdermale Applikation zeigt im Gegensatz zur oralen Form keine schwankenden Wirkspiegel. Außerdem flutet der Wirkstoff wie gewünscht langsam an. In der Konsequenz wird aber auch deutlich, das TD BUP aufgrund seiner Pharmakokinetik schon nicht geeignet sein kann, um akut aufgetretene Dyspnoe schnell zu lindern. Aufgesättigt ist der Spiegel nämlich erst nach max. 72 h. Das Pflaster wurde hier nach 72h entfernt, danach folgt die Elimination ebenfalls über einen Zeitraum von ca. 72h.

Die von uns verwandten Dosen betragen entweder 2,5 µg/h oder 5 µg/h. Letztere ist die geringste am deutschen Markt verfügbare Dosis. Entsprechend wurde ein Pflaster halbiert, um eine noch geringere Abgaberate zu erzielen. Wir haben bewusst möglichst geringe Dosen angewandt, um Nebenwirkungen zu minimieren und zu erfahren, ab wann wir einen Effekt messen können.

Beispielrechnung: $5\mu\text{g/h TD BUP} \cdot 24\text{h} \cdot 30 = 3600\mu\text{g MÄ} = 3,6\text{mg MÄ in 24h}$

Gemäß aktueller Leitlinie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2015) erfahren die meisten Patienten mit einer Dosis von 10 - 30mg *oralem* Morphin (entspricht nach Firstpass z.B. von 20mg · 20% = **4mg bioverfügbarem, wirksamen Morphin**) eine Linderung ihrer Dyspnoe. Mit einem Pflaster der Stärke 5µg/h erreichen wir also in etwa die Dosierungen, die auch die Leitlinie zur Therapie in etwa vorschlägt.

2.3 Ausgangslage und vorausgegangene Studien

Opioide sind bisher nur zu Therapie von starken Schmerzen gemäß WHO-Stufenschema (ab Stufe 2) zugelassen (Am Schulte Esch & Bause 2011). Die von uns durchgeführte Therapie von Dyspnoe mit Opioiden erfolge also, wie alle anderen bisher durchgeführten Untersuchungen auch, im off-label-use, also ohne gültige Zulassung für diese Indikation.

Es ist jedoch bereits bekannt, dass Opioide gut geeignet sind, um Dyspnoe zu lindern. So konnte bereits z.B. durch Cohen et al. 1991 oder auch Takeyasu et al. 2016 gezeigt werden, dass eine intravenöse Dauerinfusion von Morphin oder auch die subkutane Dauerinfusion von Oxycodon (Kawabata & Kaneishi 2013) bei Krebspatienten mit schwerer Dyspnoe deren Intensität signifikant reduzieren kann. Auch andere Opioide wurden schon auf diese Fragestellung hin getestet. In einer doppelblind randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) konnte gezeigt werden, dass eine Opioidgabe (hier nasal appliziertes Fentanyl) das Auftreten von akuter Dyspnoe signifikant reduzieren kann: Dafür erhielten atemnotige Krebspatienten nach einem 6MWT (sechs-Minuten Gehstest) Fentanyl bzw. ein Placebo. Danach wurde ein zweiter 6MWT durchgeführt. Sowohl die Dyspnoe gemessen auf der NAS (verringert) als auch die Gehstrecke (erhöht) veränderten sich signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (Hui et al. 2016). Eine weitere RCT lieferte zuvor ähnliche Ergebnisse für s.c. appliziertes Fentanyl (Hui et al. 2014). Darin ist jedoch auch ein ausgedehnter Placebo-Effekt für eine solche Behandlung (Pinna et al. 2015) beschrieben. Auch das von uns verwandte Studiendesign ist anfällig für einen solchen Placeboeffekt.

Kombiniert werden Opioide mit anderen supportiven Maßnahmen wie Akupunktur (Minchom et al. 2016) und Medikamenten wie Benzodiazepinen (Simon et al. 2016) oder Corticosteroiden (Maeda & Hayakawa 2016; Mori et al. 2016). Auch wenn sich so die Wirksamkeit teils weiter verbessern lässt, bleiben Opioide die Grundlage in der Behandlung von therapierefraktärer Dyspnoe (Bausewein 2016).

Es existieren, neben den schon erwähnten Studien, diverse weitere Untersuchungen, die den Einsatz von Opioiden für unterschiedliche Grunderkrankungen im Endstadium zur Behandlung von therapierefraktärer

Dyspnoe empfehlen. So ist der gewissenhafte und kontrollierte Einsatz bei COPD-Patienten empfohlen (Vozoris & O'Donnell 2016) und auch die Effizienz zumindest über einen kurzen Zeitraum schon gezeigt worden (Smallwood et al. 2015). Schließlich wurde eine S3-Leitlinie geschaffen, die den Einsatz von opioiden nach ausgeschöpfter kausaler Therapie für Palliativpatienten empfiehlt (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF 2015).

Es kommen verschiedene Applikationsformen in Betracht, die unterschiedliche Vor- und Nachteile mit sich bringen. So ist z.B. die subcutane oder auch orale Applikation von Morphin geeignet, um die Dyspnoe signifikant zu senken. (Gamborg et al. 2013). Allerdings bringt die Behandlung von Dyspnoe mit Opioiden auch den Nachteil mit sich, dass sie bei Überdosierung zu einer Atemdepression (Lüllmann et al. 2010) und somit äußerst ernststen Nebenwirkungen führen kann. Außerdem können die klassischen Nebenwirkungen von Opioiden eintreten. Die Gefahr einer Überdosierung ist, verglichen mit anderen Darreichungsformen, bei der oralen und subkutanen Applikation eher hoch. Außerdem ist eine subkutane Applikation invasiv und kann nur selten von Patienten selbst durchgeführt werden. Diese Darreichungsformen sind daher vor allem für hospitalisierte und überwachte Patienten geeignet.

Für TD BUP liegen außerdem Hinweise vor, dass der missbräuchliche bzw. suizidale Gebrauch verglichen mit anderen stark- und lang-wirksamen Opioiden weniger häufig ist (Coplan et al. 2016). Es ist also wichtig, zwischen hospitalisierten und ambulanten Patienten hinsichtlich des geeigneten Medikaments und der geeigneten Applikationsform zu unterscheiden. Daten dazu sind jedoch nur wenige vorhanden (Cabezón-Gutierrez et al. 2016).

Bereits erfolgte Studien haben gezeigt, dass die Applikation eines Opioids mittels PCA-Pumpe (patientenkontrollierte Analgesie) therapierefraktäre Dyspnoe bei Palliativpatienten ebenfalls effektiv lindern kann (Schmitz et al. 2016). Eine Überdosierung wird durch korrekte Einstellung und die Sicherheitsmechanismen in einem solchen System verhindert. Allerdings ist ein solches, ebenfalls invasives System kein etablierter Standard in der ambulanten Versorgung, zudem muss es durch Ärzte und Pflegepersonal appliziert bzw. bedient werden.

Aktuelle Cochrane-Reviews durch Barnes et al. (2016) haben die Datenlage zur Verwendung von Opioiden bei akuter Dyspnoe untersucht. Sie zeigen, dass es

bereits low-quality Evidenz über den Nutzen gibt. Allerdings müssen weitere doppelblinde RCTs mit größeren Patientenzahlen durchgeführt werden, um die Datenlage zu verbessern. Dabei sollen standardisierte Protokolle verwandt werden. Unsere Beobachtung kann hier also auch nur eine weitere Vorstudie für z.B. doppelblinde RCTs sein.

Für das Universitätsklinikum des Saarlandes existierte zur Qualitätssicherung bereits zuvor eine durch das Zentrum für Palliativmedizin erstellte Standard-operating-procedure (SOP) zur Behandlung von akuter Dyspnoe: Behandelt wurde mit TD BUP, ggf. erfolgte orale Gabe von Fentanyl im Rahmen von akuten Dyspnoeattacken. Daneben wurde in schweren Fällen bisher z.B. Morphin i.v. eingesetzt. Durch diese, in der Literatur bisher nicht beschriebene transdermale Applikation ergeben sich eventuell Möglichkeiten, die Sicherheit, die Effektivität und den Anwendungsbereich zu verbessern bzw. zu erweitern.

Vergleichbare Studien bei Schmerzpatienten zur transdermalen Opioidapplikation haben die Sicherheit und Wirksamkeit eines transdermalen Systems gegenüber einer klassischen intravenösen PCA nach operativen Eingriffen verglichen. Dabei ergab sich für das transdermale System die gleiche Wirksamkeit bei geringerer Invasivität. Durch die fehlende Invasivität ergab sich zudem eine einfachere Handhabung (Lindley et al. 2015; Pergolizzi et al. 2016; Viscusi et al. 2016). Transdermale Systeme scheinen also bei guter Wirksamkeit Vorteile gegenüber den o.g. anderen Applikationsarten in ihrer Sicherheit und Handhabung zu haben.

In der Praxis werden Opioide dennoch zu wenig oder zu spät verschrieben. Hauptgründe dafür sind eine ablehnende Haltung der Patienten („Morphium bekommt derjenige, der sowieso bald stirbt“) und die Angst der Ärzte vor Nebenwirkungen wie z.B. einer Atemdepression. Dies führt dazu, dass Hausärzte mit wenig palliativmedizinischer Erfahrung nur sehr ungerne und zurückhaltend Opioide verschreiben (Young et al. 2012). Dies ist jedoch kritisch zu sehen, da eben auch sie diejenigen Ärzte sind, die terminal kranke Menschen tagtäglich betreuen. Dabei gibt es bereits Studien, die belegen, dass eine sichere Therapie von Dyspnoe z.B. von COPD Patienten möglich ist und die richtig dosierte Anwendung von Opioiden keine Komplikationen verursacht. Dennoch konnte sich diese Behandlung bisher nicht als

Standard etablieren (Varkey 2010). Auch in der Akutmedizin ist der Einsatz von Opioiden zu Therapie von Dyspnoe aufgrund der oben beschriebenen Unsicherheit der Ärzte kein Standard (Wiese et al. 2009).

Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass transdermal appliziertes Buprenorphin eine effiziente Art der Behandlung darstellt. Zwar gibt es bisher keine Erfahrungen mit dieser Art der Behandlung, dennoch handeln wir leitlinienorientiert. Die Pharmakokinetik und –dynamik sind gegenüber anderen Verfahren ebenfalls von Vorteil.

2.4 Fragestellungen

Die Untersuchung beinhaltet folgende wesentliche Hauptaspekte:

1. Wie stark ist die Dyspnoe der Patienten einerseits vor und andererseits nach der Therapie; haben die Patienten eine messbare Reduktion der Dyspnoe durch die Versorgung mit dem transdermalen Applikationssystem? Ist demnach ein transdermales Opioidpflaster geeignet, um Dyspnoe zu lindern?
2. Können wir die vorliegenden Aussagen nach Campbell (2012), Okutan et al. (2013) und Martinez Frances et al. (2008) zur Prävalenz von Dyspnoe und dem damit verbundenen Leidensdruck am Lebensende bestätigen?
3. Welche Patienten haben besonders profitiert und welche weiteren Fragestellungen sollten untersucht werden?

3 Methodik und Material

3.1 Wie wurde therapierefraktäre Dyspnoe in der Beobachtung behandelt?

Die Beobachtung wurde durch das Zentrum für Palliativmedizin am Universitätsklinikum Homburg in Zusammenarbeit mit den einzelnen Kliniken durchgeführt. Als Basismedikation wurde transdermal appliziertes Buprenorphin (Norspan®) gewählt, das zusätzlich durch ein kurz wirksames orales Opioid (Abstral®) gemäß SOP ergänzt werden konnte. Die entsprechende Empfehlung erfolgte hierbei konsiliarisch durch das Palliativteam, die Umsetzung und die Anordnung erfolgte ggf. durch den behandelnden Arzt.

3.2 Beobachtungsdesign

Nachdem durch den behandelnden Arzt bei einem Patienten therapierefraktäre Dyspnoe diagnostiziert wurde, erfolgte eine Visite durch einen Palliativarzt; ggf. wurde konsiliarisch die Empfehlung zur Therapie mit einem Opioidpflaster durch das Palliativteam ausgesprochen und der Patient unverzüglich vor Therapiebeginn ergänzend durch den Doktoranden visitiert. Dabei enthielt diese Visite neben der Besprechung patientenspezifischer Fragen folgenden Inhalt:

1. Ausfüllen eines Fragebogens, der vor Beobachtungsbeginn durch den Doktoranden entworfen worden war (als Anlage beigefügt)
2. Messung verschiedener Vitalparameter und Dokumentation auf einem Datenblatt, das vor Beobachtungsbeginn durch den Doktoranden entworfen worden war (als Anlage beigefügt)
3. Ausfüllen des Saint-George-Respiratorey-Questionnaire (SGRQ), einem etablierten Fragebogen zur objektiven Messung von Dyspnoe
4. Durchführung eines Sechs-Minuten-Gehtests (falls möglich)

Danach wurde das Opioidpflaster durch den behandelnden Arzt bzw. auf Anordnung durch das Pflegepersonal verabreicht.

Nach einem definierten Zeitfenster von 48 bis 72 Stunden nach Applikation erfolgte eine weitere Visite durch den Doktoranden, bei der die gleichen Parameter erhoben bzw. gemessen wurden. Zusätzlich konnten die Patienten ihre Zufriedenheit mit der Therapie angeben.

Wie nachfolgend gezeigt, haben sich über den Beobachtungszeitraum hinweg einige Parameter als geeignet erwiesen, Dyspnoe einfach und angemessen an den Zustand des Patienten zu messen und so auch den Therapieerfolg quantifizieren zu können. Andere Methoden erschienen für dieses Setting ungeeignet: Bei der Visite ergaben sich verschiedene Probleme, die eine objektive Messung erschwerten. So machte das in der Regel fortgeschrittene Krankheitsstadium und die damit verbundene Dyspnoe die verbale Kommunikation besonders schwer für die Patienten. Eine lange Anamnese mit ausführlichem Gespräch war daher teilweise nur schwierig durchzuführen. Auch das größtenteils hohe Alter der Patienten machte eine eigenständige Bearbeitung oder das zunächst angedachte Führen eines Dyspnoeprotokolls unmöglich. Dadurch konnten einige Daten nicht erhoben werden. Der SGRQ beinhaltet nicht die passenden Items für stationäre Patienten, um das Ausmaß ihrer Dyspnoe differenziert zu erfassen. Außerdem war er zu umfangreich, um durch höchst atemnotige und schwerstkranke Patienten vollständig beantwortet werden zu können. Der angedachte Sechs-Minuten-Gehtest war außerdem nur selten bei den Patienten durchführbar; in der Regel waren die Patienten durch ihre Erkrankung immobil. Für weniger kompromittierte Patienten, z.B. in einem ambulanten Setting, könnten sich der SGRQ oder der Sechs-Minuten-Gehtest allerdings durchaus zur Erfassung der Dyspnoe eignen.

Das folgende Flussschema fasst die Methodik noch einmal zusammen.

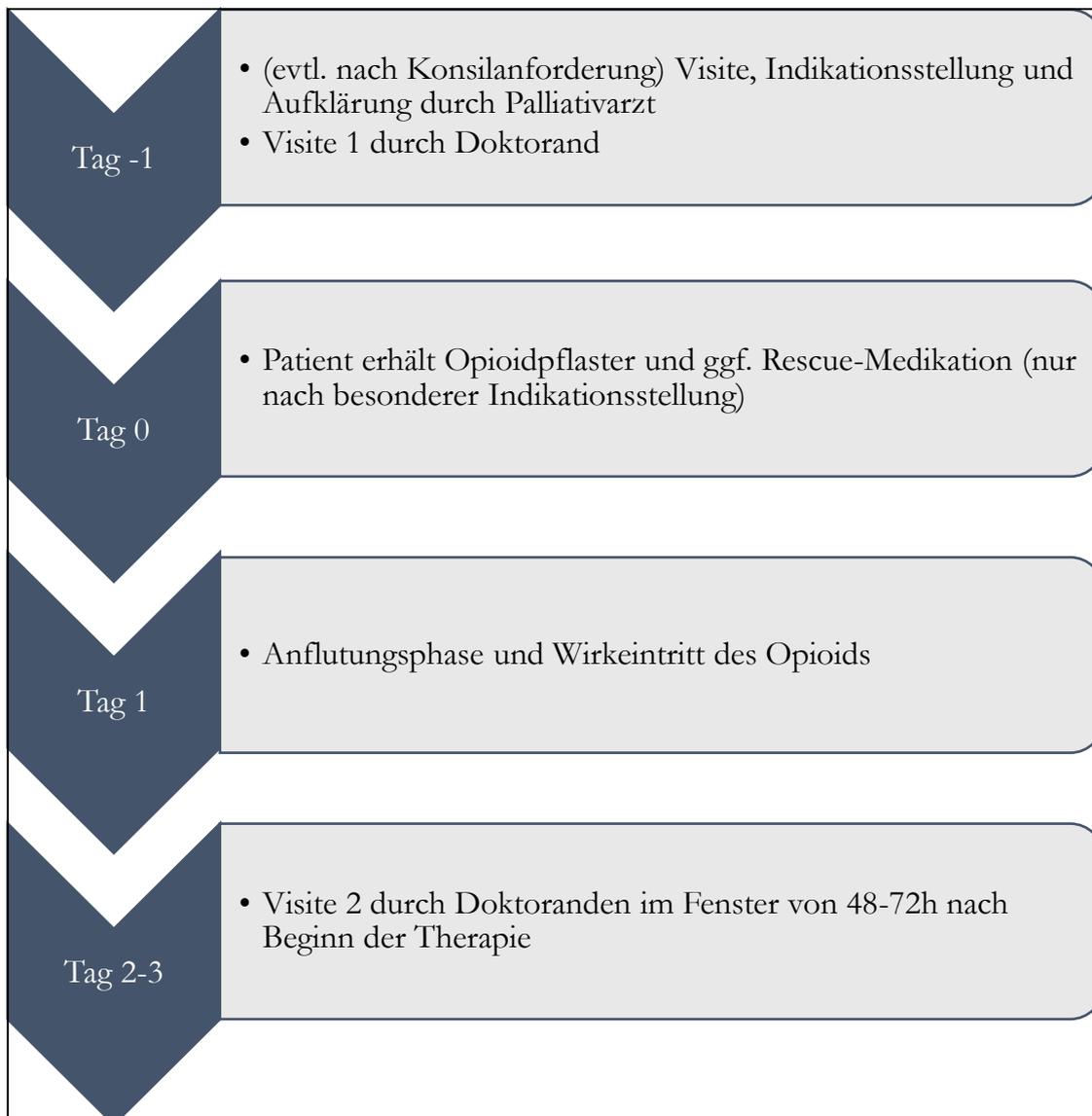


Abbildung 7: Beobachtungsdesign

3.3 Gemessene Parameter

Neben den üblichen statistischen Kenngrößen (Alter, Geschlecht etc.) haben wir speziell für diese Untersuchung jeweils in beiden Visiten folgende Parameter erhoben:

- Eingruppierung des Patienten in eine Gruppe: Dabei wurde zwischen Malignom- und nicht-Malignom-Patienten unterschieden, außerdem wurde der Raucherstatus erhoben.

- Messung von peripherer Sauerstoffsättigung (SpO₂), Pulsrate, Atemfrequenz und Blutdruck zur Messung der vegetativen Auswirkungen der Dyspnoe
- Erhebung diverser numerischer Analogskalen, die quantitativ z.B. die basale und maximale Dyspnoe des Patienten erfassen
- den Medical Research-Council-Score (MRC-Score): Dieser ist ein validierter Score, der Dyspnoe zwar nicht quantitativ, dafür jedoch die damit verbundene Einschränkung der Lebensqualität und die Symptomlast misst (Stenton 2008).
- Erhebung eventueller Einflussfaktoren wie Sauerstofffluss und (medikamentöser) kausaler Therapie
- Erhebung der Befunde typischer Opioidnebenwirkungen wie Übelkeit, Obstipation und Juckreiz

-1- UKS

Datendokumentationsbogen 1: palliative Therapie von akuter Atemnot mit Opioiden

Daten 1 (D1)

(Prof. Dr. med. Sven Gottschling, Dr. med. Benjamin Gronwald, Fabian Rings)

Lfd.-Patienten Nr.: _____

Datum und Uhrzeit der Visite, Visitenummer: _____/_____

1. Geschlecht: männlich weiblich

2. Geburtsdatum: _____

3. Größe: _____ cm

4. Gewicht: _____ kg

5. Kategorie: nicht-Malignompatient Malignompatient

6. Raucher: ja nein

7. SpO₂: _____ %

8. AF: _____ /min

9. MRC-Scale: _____

10. GMWT:

10.1. Puls vor: _____ bpm

10.2. RR vor: _____ mmHg

10.3. Puls nach: _____ bpm

10.4. RR nach: _____ mmHg

10.5. Distanz: _____ m

10.6. NICHT DURCHFÜHRBAR

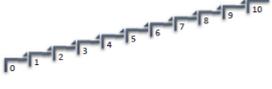
10.7. ABBRUCH

-2- UKS

3. Verspüren Sie Atemnot; wenn ja, in welchen Situationen

	Grad der Luftnot bezogen auf körperliche Aktivitäten
<input type="checkbox"/>	keine Luftnot mit Ausnahme von anstrengendem Ausgleichssport
<input type="checkbox"/>	Kurzatmigkeit bei schnellem Gehen auf flacher Ebene oder bei Spaziergang an einem flachen Hügelanstieg
<input type="checkbox"/>	langsames Gehen als die meisten Menschen auf flacher Ebene oder notwendige Pause nach einem Kilometer (Meile) oder nach 15 Minuten Spaziergang bei eigener Geschwindigkeit
<input type="checkbox"/>	Pausen zum Lüfteln nach Gehen von 100 m oder nach wenigen Minuten auf ebener Fläche
<input type="checkbox"/>	zu kurzatmig um das Haus zu verlassen, oder Kurzatmigkeit beim Umkleiden

3.1. Wo ordnen Sie **aktuell** die Stärke der Atemnot ein, wenn sie am **geringsten** ist? (0 = keine; 10 = stärkste)



3.2. Wo ordnen Sie **aktuell** die Stärke der Atemnot ein, wenn sie am **stärksten** ist? (0 = keine; 10 = stärkste)



Abbildung 8: Auszug aus dem angewandten Fragebogen

3.4 Verwandte Messgeräte und Programme

3.4.1 Messgeräte

Verwandt wurden manuelle bzw. automatische Blutdruckmessgeräte, ein handelsübliches Pulsoxymeter (Nellcor OxyMax N-65) zur Messung der Sauerstoffsättigung und des Pulses und eine Stoppuhr zur Messung der Atemfrequenz. Durch dieses einfache Design konnten wir invasive Tests bei den Patienten vermeiden und die Untersuchungen auf ein notwendiges Minimum beschränken.

3.4.2 Verwandte Programme

- Textverarbeitung: Microsoft, Office Word 2013 ®
- Datenverarbeitung, Statistik und Diagrammerstellung: IBM, SPSS Statistics Version 23 ®
- Literaturverwaltung: Swiss Academic Software, Citavi 5.4 ®
- Patientenverwaltung: Microsoft, Office Excel 2013 ®

3.5 Kriterien zur Auswahl der Patienten

Bei der Beobachtung handelte es sich um medizinische Forschung auf Grundlage einer bereits angewandten Versorgung von Patienten. Es wurden keine Studiengruppen mit unterschiedlichen Therapieoptionen geschaffen, alle in die Beobachtung eingeschlossenen Patienten hätten diese Behandlung unabhängig von dieser Arbeit erhalten. Dennoch wurde ein Ethikantrag bei der zuständigen Ethikkommission gestellt und bewilligt; (Nummer 182/17).

Beobachtet und in die Datenbank eingeschlossen wurden alle Patienten, die die Diagnose einer therapierefraktären Dyspnoe erhalten hatten, zz. keine kurative Therapieoption hatten und gemäß o.g. Flussschema durch das Zentrum für Palliativ-

medizin sowohl auf der eigenen Palliativstation als auch konsiliarisch auf anderen Stationen des Klinikums aufgrund dieser Diagnose behandelt wurden. Dabei mussten folgende Kriterien gegeben sein:

3.5.1 Einschlusskriterien

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- Alter \geq 18 Jahren
- Indikation für eine Opioid-Therapie im Rahmen der Standard-Behandlung zur Symptomkontrolle der Dyspnoe
- Einwilligungsfähigkeit
- Opioidnaivität

3.5.2 Ausschlusskriterien

Keines der folgenden Ausschlusskriterien durfte zutreffen:

- Alter $<$ 18 Jahren
- Kognitive, körperliche und/oder sprachliche Einschränkung
- Allergie, bekannte Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für Opioide
- Hochgradige Niereninsuffizienz
- Respiratorische Azidose $\text{pH} < 7,35$

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtanalyse der eingeschlossenen Patienten

4.1.1 Allgemeine Patientendaten

Insgesamt konnten wir N=26 Patienten, davon 14 Frauen (53,8%) befragen. N=5 Patienten schieden aus der Beobachtung aus (verstorben, Indikation zur raschen i.v. Therapie/ palliativer Sedierung).

Verblieben und damit in die Beobachtung eingegangen sind demnach N=21 Patienten, im Zeitraum vom 29.01.2016 bis 06.03.2017. Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug im Mittel 70,04 Jahre (SD± 8,9 Jahre). Der durchschnittliche BMI betrug 24,93 kg/m² (SD ± 5,54 kg/m²).

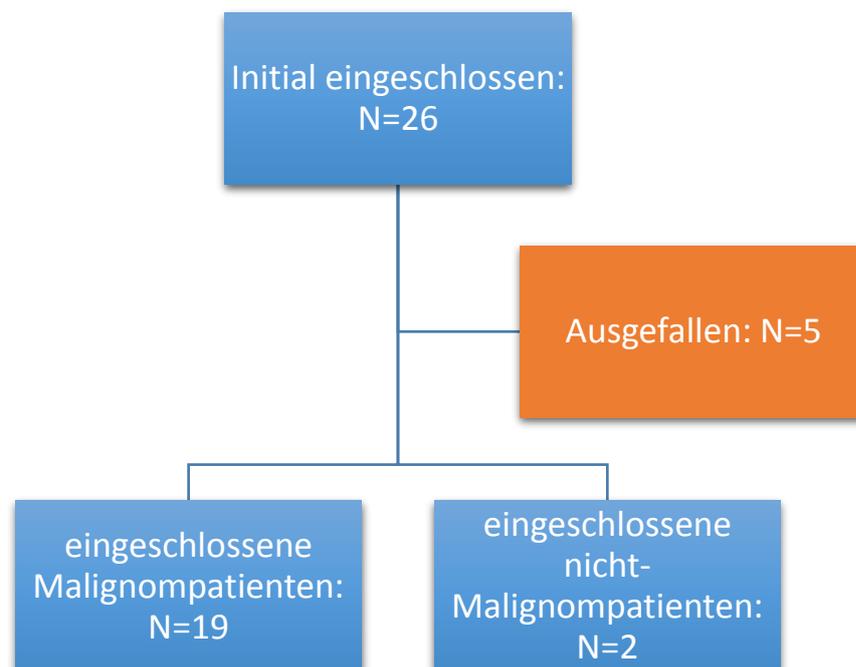


Abbildung 9: Beobachtete Patienten

4.1.2 Welche Grunderkrankung hatten die Patienten?

Abbildung 10 zeigt die geschlechtsspezifische Verteilung in die Gruppen Malignom- und Nicht-Malignompatienten. Hatte ein Patient z.B. ein fortgeschrittenes Bronchi-alkarzinom bei bestehender COPD wurde er in die Gruppe Malignompatient aufgenommen, also möglichst so, dass die Hauptursache der Dyspnoe korrekt erfasst wurde. Dies war nicht immer vollständig zu differenzieren.

Hospitalisiert waren die Patienten aufgrund ihrer zunehmenden Dyspnoe. Die Malignompatienten hatten (wenn nicht der Primärtumor pulmonal lokalisiert war) zumeist pulmonale Metastasen, die Nicht-Malignom-Patienten hatten ein terminales Krankheitsstadium (z.B. COPD Gold IV). Eine begonnene (palliative) Chemotherapie wurde teils parallel weitergeführt, teilweise aber auch abgebrochen. Der Einfluss kausaler Behandlungen innerhalb des Beobachtungszeitraumes war also weitestgehend gering (evtl. Antibiose oder Diurese).

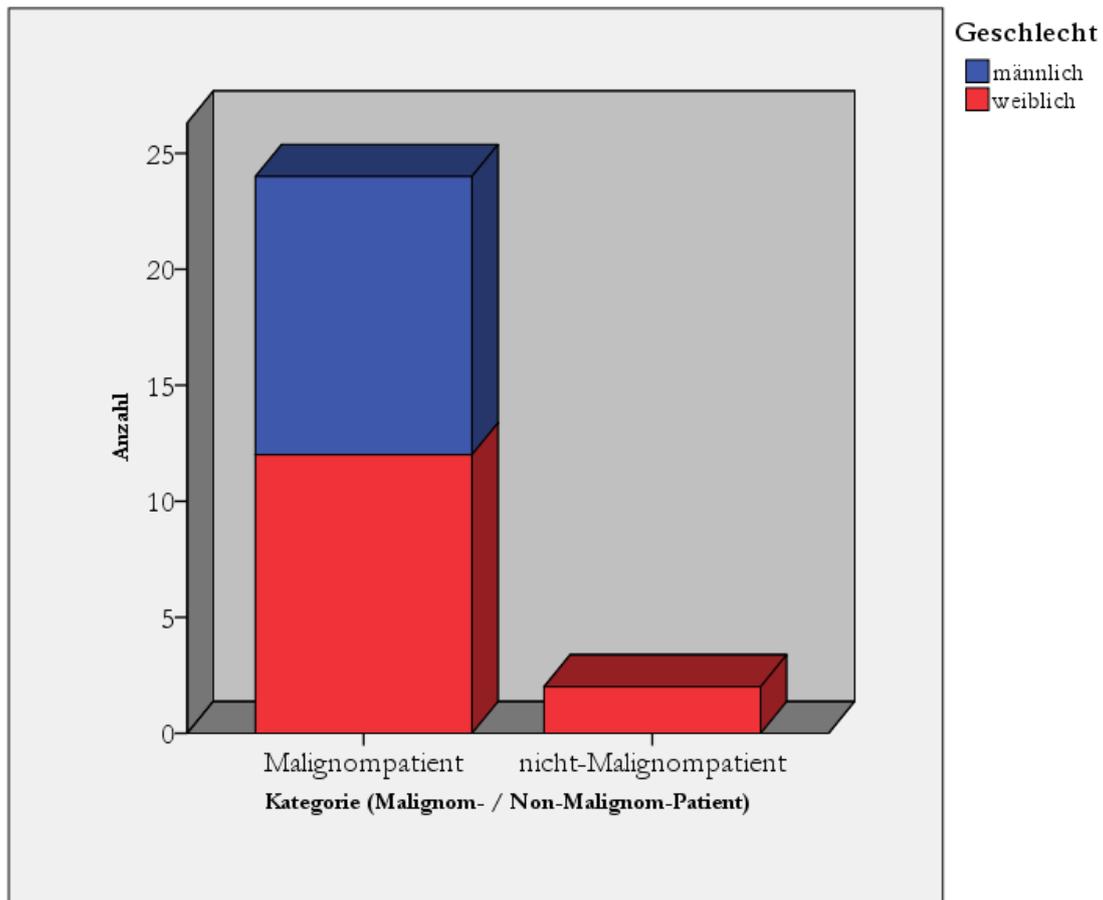


Abbildung 10: Patientenverteilung (N=26)

Zu erkennen ist hier, dass wir deutlich mehr Patienten mit Dyspnoe behandelt haben, die als Grunderkrankung einen malignen Tumor hatten, als Patienten mit nicht neoplastischen Grunderkrankungen. Dies bestätigt die Aussagen nach Campbell (2012): Demnach erleiden Malignompatienten erst kurz vor ihrem Tod eine deutliche Steigerung der Dyspnoe, während Nicht-Malignompatienten oft lange vorher dieses Symptom verspüren. Das stationäre Setting begünstigt erstens diese Verteilung, da viele terminal kranke Patienten mit malignen Tumoren stationär behandelt und somit erfasst werden; zweitens ergibt sich für die unterschiedlichsten Malignomentitäten zusammen genommen (25,6%) eine deutlich erhöhte Mortalität gegenüber den nicht-neoplastischen Erkrankungen der Atemwege wie z.B. COPD oder idiopathischer Lungenfibrose mit 6,7% (Statistisches Bundesamt 2014).

Zusätzlich haben wir die Grunderkrankungen erfasst. Abbildung 11 zeigt, dass ca. zwei Drittel der Patienten eine pulmonale Grunderkrankung (blau gefärbt) hatten; davon wiederum zum Großteil Bronchialkarzinome (50% aller Patienten). Alle anders gefärbten Areale in Abbildung 11 stellen maligne Neoplasien der übrigen Organsysteme dar, die zum Teil pulmonal metastasiert waren, teilweise aber auch durch andere Mechanismen zur Dyspnoe führten (z.B. Aszites bei einem HCC). Die Beobachtung wurde also hauptsächlich an relativ alten, normalgewichtigen bis prädiabösen Patienten mit einer malignen Erkrankung erhoben.

Grunderkrankungen der Patienten

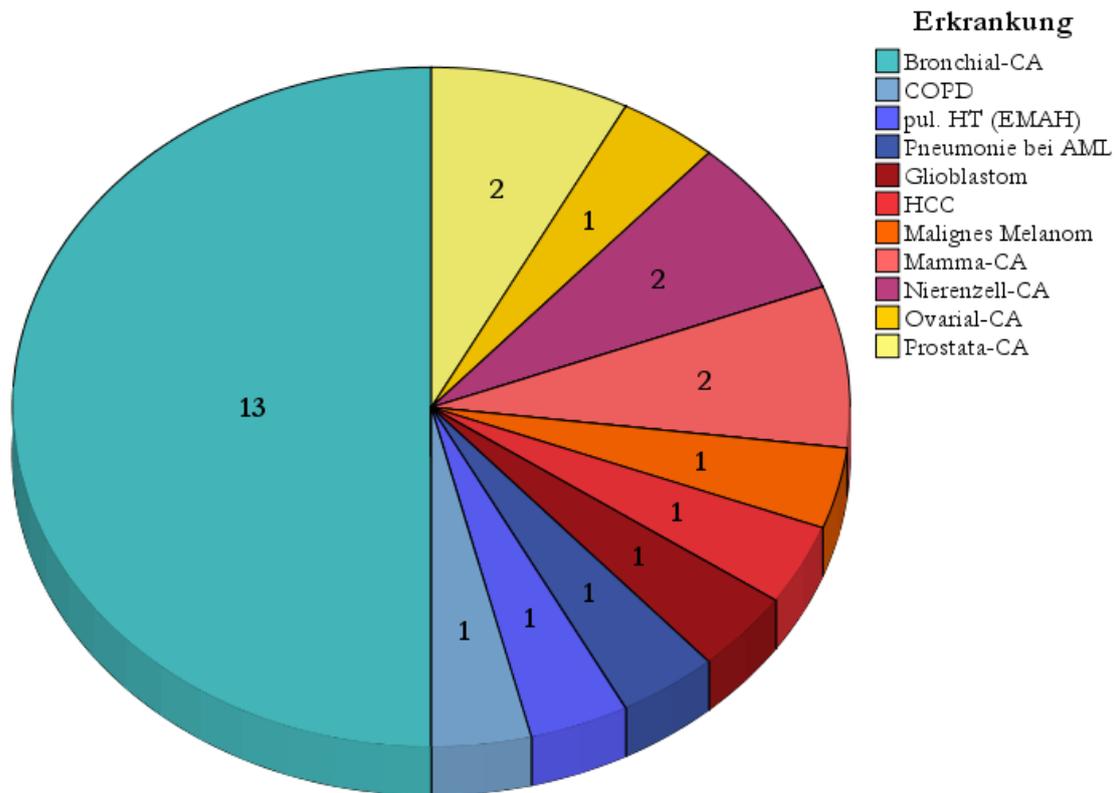


Abbildung 11: Grunderkrankungen der Patienten (N=26)

Dyspnoe ist also terminales Symptom von malignen (Bronchial-CA) als auch nicht malignen Erkrankungen der Lunge, aber auch von Tumoren anderer Organsysteme.

Ursprünglich sind wir insgesamt von einer höheren Fallzahl ausgegangen. Bei einer oft schnell progredienten Aggravation der Dyspnoe eines Patienten ist die transdermale Gabe eines Opioids jedoch aufgrund der Zeit bis zum Wirkeintritt nicht sinnvoll. Die bereits etablierten Versorgungsmethoden (Fentanyl sublingual bzw. Morphin über Perfusor i.v.) wurden hier aufgrund des raschen Wirkeintritts vorrangig angewandt, danach waren die Patienten nicht mehr opioidnaiv. N=5 Patienten verstarben noch vor der zweiten Visite, verschlechterten sich im Allgemeinzustand besonders schnell (keine Anamnese mehr möglich / i.v. Therapie notwendig) oder wurden (z.B. in ein Hospiz) entlassen oder verlegt.

Außerdem sind die Angst vor Nebenwirkungen durch Opiode (Atemdepression) und die nicht vorhandene Zulassung zur Therapie von Dyspnoe sicherlich

Gründe dafür, dass viele Patienten dieses Symptom lange aufweisen, bevor es behandelt wird (vgl. S. 52).

4.2 Wie hoch war der Leidensdruck durch Dyspnoe initial?

Anmerkung: Eingeschlossen in diese Fragestellung wurden alle erfassten Patienten, also auch diese, die nicht ein zweites Mal befragt werden konnten.

Wir haben quantitativ den Leidensdruck mit einer numerischen Analogskala gemessen. Die Frage lautete hierbei: „Wie sehr belastet Sie aktuell dieses Symptom in Ihrer Lebensqualität? (0 = gar nicht; 10 = in höchstem Maße, mehr als alles andere)“.

In folgendem Histogramm ist der Leidensdruck durch das Symptom Dyspnoe vor Beginn der Therapie auf einer NAS dargestellt. Ca. 80% (!) der Patienten geben an, dass sie das Symptom maximal vorstellbar belastet. Dyspnoe stand also in Regel im Vordergrund vor Schmerzen, Übelkeit oder anderen Symptomen. Die Patienten gaben überwiegend an, dass die Angst zu ersticken bzw. nichts dagegen tun zu können, besonders schlimm sei.

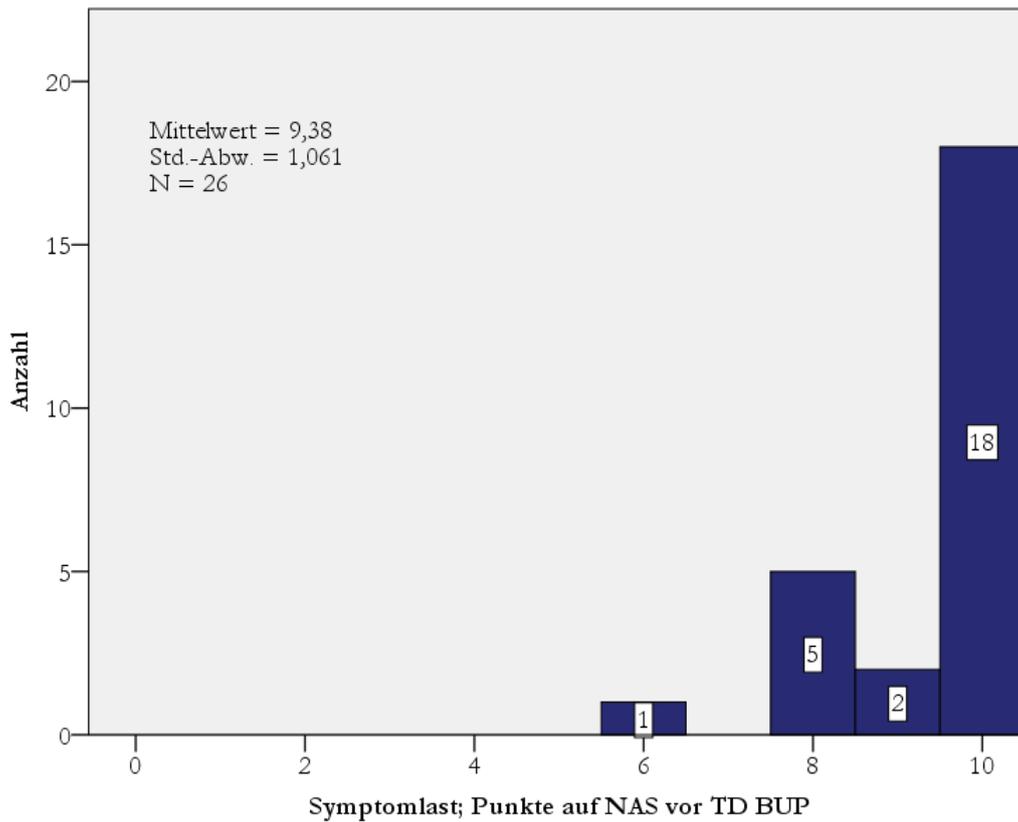


Abbildung 12: Histogramm Symptomlast vor Opioidgabe (N=26)

Diese Daten gehen mit der Einschränkung der Lebensqualität gemessen auf der MRC-Scale einher. Auch hier wiesen unsere Patienten folgende eindrückliche Verteilung auf, die auf eine starke Symptomlast und die damit verbundene Notwendigkeit der Behandlung schließen lässt. Zur Verdeutlichung zeigt dieses Diagramm (Abbildung 13) noch einmal, dass unsere Patienten hauptsächlich den MRC-Score 5 hatten. Sie waren also durch die Dyspnoe so eingeschränkt, dass sie nicht in der Lage waren, die Station zu verlassen, sich selbstständig anzukleiden oder zu waschen.

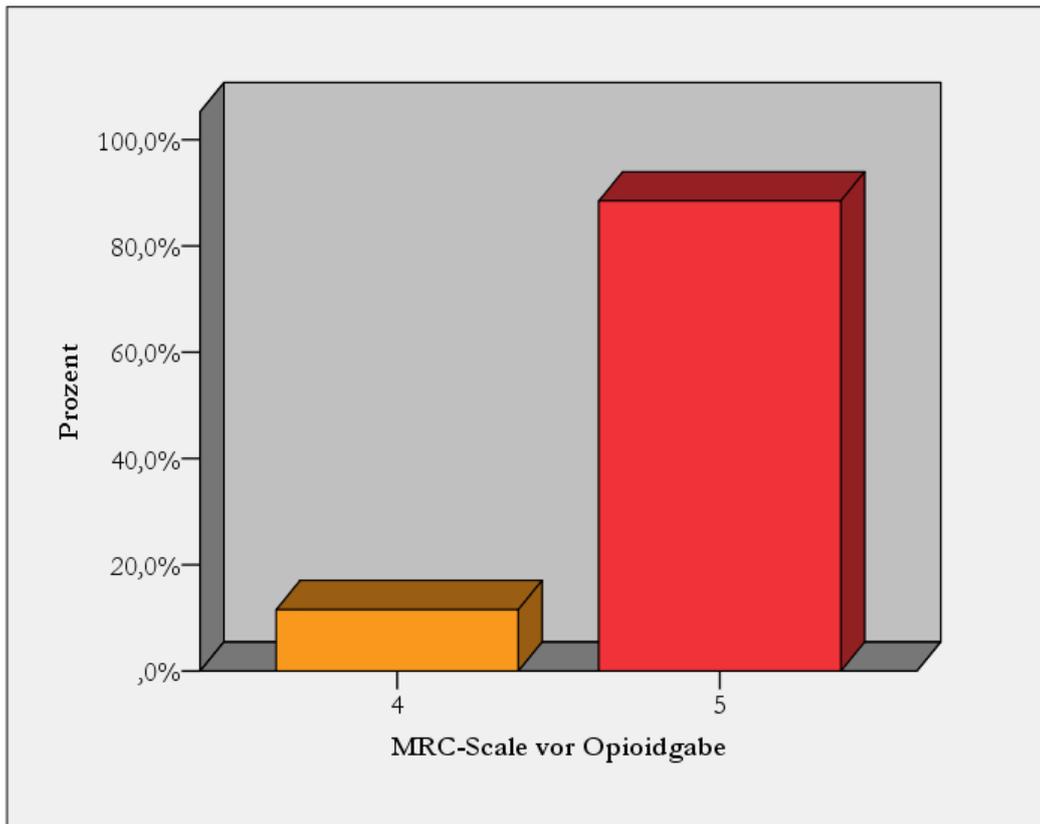


Abbildung 13: Verteilung der Patienten auf der MRC -Scale initial (N=26)

Darüber hinaus konnten wir im Zuge der Visite auch (weniger gut messbare) Eindrücke erhalten: Viele Patienten waren von Beginn an sehr aufgeschlossen und sehr dankbar darüber, dass ihr Leidensdruck besonders ernst genommen wurde. Die Bereitschaft, die Fragen zu beantworten war trotz des meist terminalen Krankheitsstadiums besonders hoch. Die Patienten zeigten sich froh darüber, dass sich Ärzte mit ihren Mitarbeitern speziell um ihre Symptome wie Schmerzen, Luftnot und Angst kümmern und zu verbessern versuchten. Schließlich ist es Ziel der palliativmedizinischen Versorgung, dem Patienten eine möglichst aktive Teilnahme an seinem Umfeld (sei es nur z.B. das Gespräch mit Angehörigen oder der Gang über den Flur/ in den Garten) zu ermöglichen.

Ebenfalls ausgewertet wurde der Raucherstatus der Patienten. Patienten wurden als Raucher erfasst, wenn sie entweder bis dato oder vorher in ihrem Leben Nikotin konsumierten. Es ergab sich folgende Verteilung:

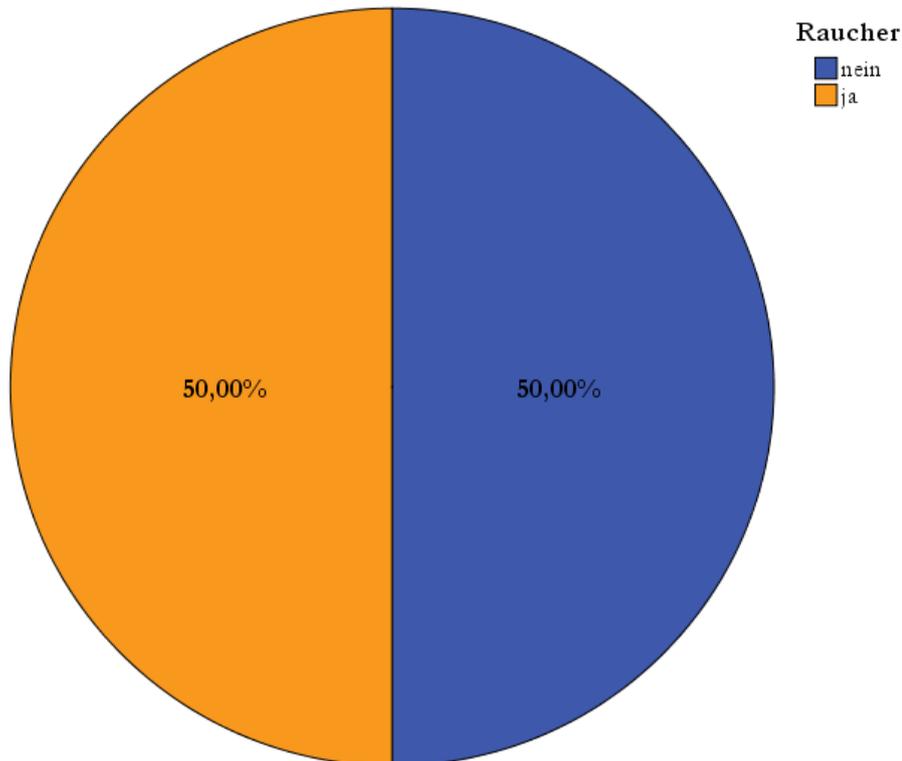


Abbildung 14: Raucherstatus der eingeschlossenen Patienten (N=21)

Zu erkennen ist hier, dass sowohl (ehemalige) Raucher als auch Nichtraucher gleichermaßen verteilt (je 50%) schwere Dyspnoe erleiden. Ausschlaggebend dafür ist der Verlauf der jeweils zu Grunde liegenden Erkrankung, unabhängig davon, ob diese nikotinassoziiert ist oder nicht. Schwere Dyspnoe als terminales Symptom ist also unabhängig vom Raucherstatus.

4.3 Wie stark war die Dyspnoe vor und nach Beginn der Behandlung?

Für den folgenden Teil der Arbeit wurden nur Daten von Patienten ausgewertet, die zweimal visitiert werden konnten, also N=21.

4.3.1 Veränderung gemessen auf der NAS unter TD BUP

Um die Dyspnoe bei unseren Patienten zu quantifizieren, haben wir numerische Analogskalen verwandt und folgende Fragen gestellt: „Wo ordnen Sie aktuell die Stärke der Dyspnoe ein, wenn sie am geringsten ist? (0 = keine; 10 = stärkste)“. Damit haben wir die basale Dyspnoe in Ruhe erfasst. Analog dazu haben wir nach der maximalen Stärke, also bei Anstrengung oder im Rahmen von Attacken gefragt. So konnten wir die subjektiv empfundene Dyspnoe messen, außerdem unterscheiden wir die Situation in Ruhe und unter Anstrengung bzw. Dyspnoeattacken.

Auch die vegetativen Komponenten der Dyspnoe haben wir untersucht. Wie in den Grundlagen beschrieben, führt Dyspnoe zu einer ungünstigen Stressreaktion und somit zu einem nochmals erhöhten O_2 -Verbrauch. Es ist also von Bedeutung, diese Reaktion zu durchbrechen und die Parameter über den Behandlungsverlauf zu erfassen.

Tabelle 2 zeigt die NAS-Mittelwerte jeweils vor und nach Behandlungsbeginn, Tabelle 3 die Veränderungen und ihr jeweiliges Signifikanzniveau. Als signifikant wurde ein Niveau für $p < 0,05$ angenommen.

	Mittelwert	N	Standardabweichung
Basale Dyspnoe auf NAS vor TD BUP	6,24	21	1,578
Basale Dyspnoe auf NAS unter TD BUP	3,10	21	1,513
Maximale Dyspnoe auf NAS vor TD BUP	9,19	21	1,470
Maximale Dyspnoe auf NAS unter TD BUP	7,52	21	2,542

Tabelle 2: Mittelwerte auf der NAS vor / nach TD BUP

	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		p
				Untere	Obere	
Δ Basale Dyspnoe auf NAS vor/unter TD BUP	-3,143	1,652	,360	-3,895	-2,391	,000
Δ Maximale Dyspnoe auf NAS vor/unter TD BUP	-1,667	1,880	,410	-2,522	-,811	,001

Tabelle 3: t-Test der Veränderungen auf der NAS vor /nach TD BUP

Die Messung der subjektiv empfundenen Dyspnoe zeigt sich hierbei signifikant reduziert. In dem im Beobachtungsdesign gewählten Zeitfenster von 48-72 Stunden konnte der Wert der basalen Dyspnoe gemessen auf der NAS im Mittel um 3,1 Punkte reduziert werden. Auch der Wert für die maximal empfundene Dyspnoe ließ sich senken, allerdings um nur 1,7 Punkte. Der folgende Boxplot zeigt die entsprechenden Werte.

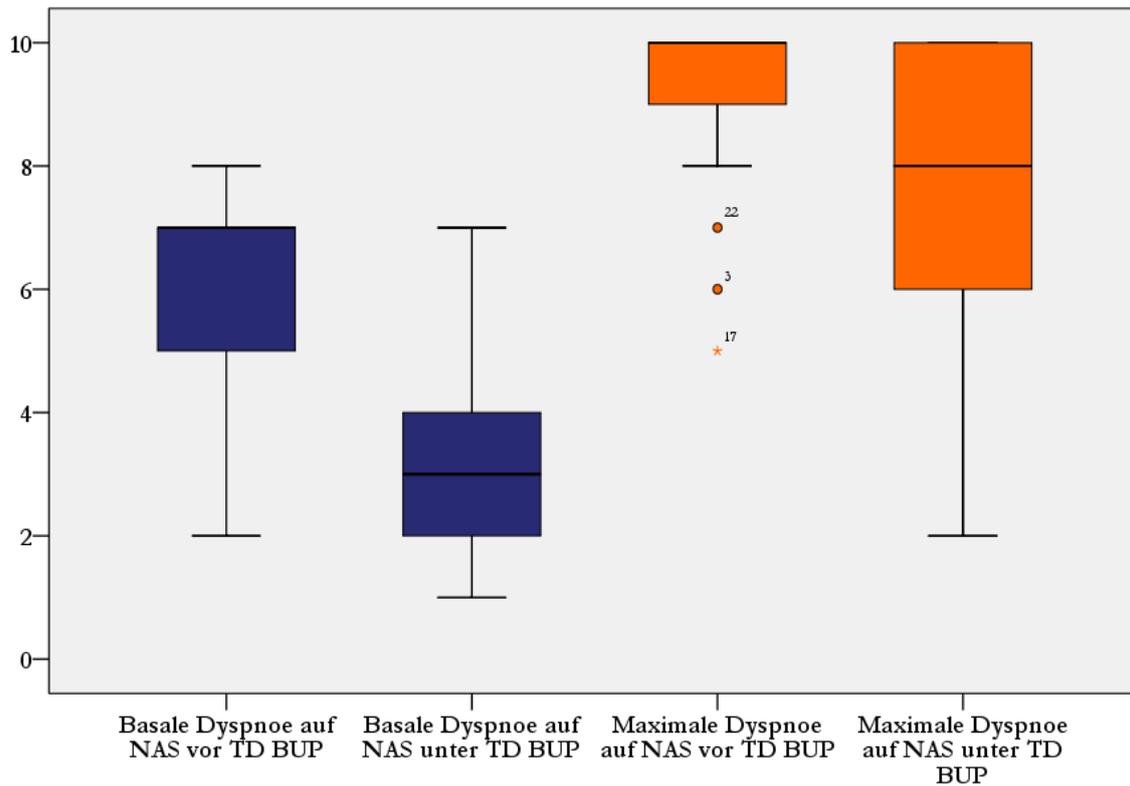


Abbildung 15: Veränderung der Dyspnoe auf der NAS (N=21)

Begonnen auf einem Mittelwert von ca. 6 Punkten auf der NAS ist die Ruhedyspnoe auf einen Wert von ca. 3 Punkten gesunken. Betrachtet man die hier verwandten Dosen von 2,5 µg/h bzw. 5 µg/h TD BUP, lässt dies auf eine gute Wirksamkeit von TD BUP bereits in geringen Dosierungen schließen. Ein Wert von 3 Punkten ist annähernd dauerhaft akzeptabel, lässt sich durch eine Dosisanpassung bzw. Kombinationstherapie aber evtl. individuell noch weiter verbessern.

Betrachtet man die subjektiv empfundene Schwere der Dyspnoe in Ruhe gemessen auf der NAS und trägt die Werte zu Beginn gegen die Werte unter Behandlung auf, ergibt sich folgende Verteilung für die einzelnen Fälle. Dabei wurde zusätzlich noch die angewandte Dosis berücksichtigt.

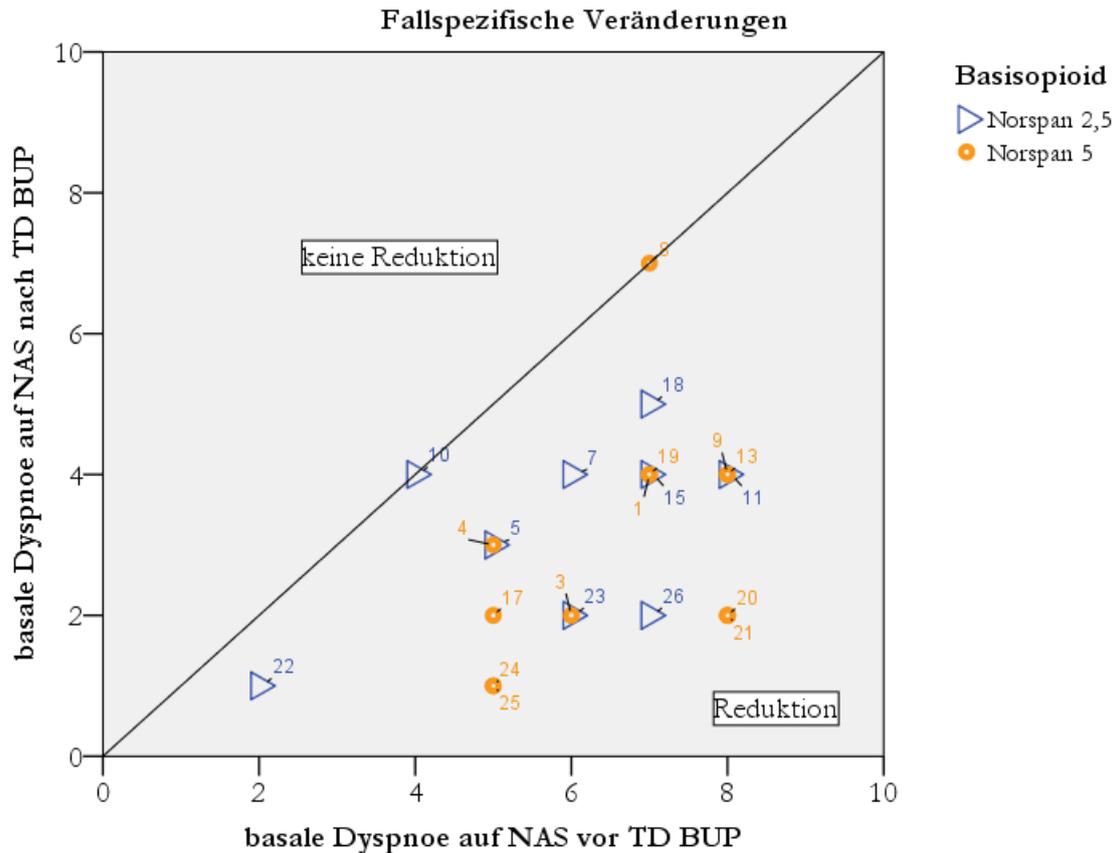


Abbildung 16: Dosisabhängige Veränderung der Dyspnoe in Ruhe (N=21)

Zu erkennen ist hierbei die Reduktion der Ruhedyspnoe in den meisten Fällen, unabhängig von der Dosis. Lediglich zwei von 21 Patienten haben keine Reduktion erfahren (Fall 8 und 10). Auffallend ist die etwas stärkere Reduktion unter 5µg TD BUP/h.

Anders verhält es sich mit der Stärke der Dyspnoe in maximaler Ausprägung. Auch hier konnten wir eine Reduktion messen. Ein Endwert von ca. 7,5 Punkten auf der NAS ist aber sicherlich nicht ausreichend, um hier von einem annehmbaren Ergebnis zu sprechen. Vermutlich ist zudem dieses Ergebnis durch die Erwartung der Patienten fehlerbehaftet und eine Reduktion falsch positiv ausgefallen. Inwieweit sich die Anzahl der Dyspnoeattacken bzw. ihre Dauer verändert hat, konnten wir in unserem Design aus o.g. Gründen nicht erfassen. Hierzu müsste jedes Ereignis von einer Hilfsperson erfasst und gezählt werden. Die Patienten waren dazu aus verschiedenen Gründen nicht in der Lage.

4.3.2 Vegetative Veränderungen unter TD BUP

Auch in der vegetativen Ausprägung der Dyspnoe konnten wir Veränderungen messen. Hier liegen Werte der Kategorien Atemfrequenz, Puls und Sauerstoffsättigung vor.

	Mittelwert	N	Standardabweichung
AF/min vor Opioidgabe	27,29	21	4,039
AF/min nach Opioidgabe	20,10	21	2,644
Puls vor Opioidgabe in bpm	95,86	21	19,665
Puls nach Opioidgabe in bpm	88,43	21	16,684
Sauerstoffsättigung vor Opioidgabe in %	95,43	21	2,712
Sauerstoffsättigung nach Opioidgabe in %	97,10	21	1,895

Tabelle 4: Mittelwerte der vegetativen Parameter vor / nach TD BUP

	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		p
				Untere	Obere	
Δ AF/min vor bzw. nach TD BUP	-7,190	3,124	,682	-8,613	-5,768	,000
Δ Puls vor/ nach TD BUP (bpm)	-7,429	8,863	1,934	-11,463	-3,394	,001
Δ Sauerstoffsättigung vor/ nach TD BUP (%)	+1,667	2,652	,579	,459	2,874	,009

Tabelle 5: t-Test der Veränderung der veg. Parameter vor / nach TD BUP

Hervorzuheben ist hier die signifikante ($p < 0,000$) Reduktion der Atemfrequenz von ca. 27/min auf 20/min. Dies ist insofern für den Therapieerfolg wichtig, da die unphysiologische stressinduzierte Hyperventilation behoben werden muss, um den Sauerstoffverbrauch zu senken. Dies konnte hier gezeigt werden (eine Atemfrequenz von 20/min ist ein annähernd physiologischer Wert). TD BUP wirkt also, wie erwartet, senkend auf die Atemfrequenz.

Obwohl die AF gesenkt wurde, verminderte sich die periphere Sauerstoffsättigung im Mittel nicht, sie stieg stattdessen signifikant ($p < 0,009$) an. Dies ist durch den oben beschriebenen Mechanismus zu erklären. In Zusammenschau mit AF und PF ist die gestiegene periphere Sauerstoffsättigung Indikator für eine positiv beeinflusste kardiopulmonale Situation der Patienten. Als möglicher Einflussfaktor wurde die Sauerstoffflussrate des nasal applizierten Sauerstoffes (falls vorhanden) gemessen. Sie musste i.d.R. nicht erhöht werden. Einige Fälle zeigen sogar eine Reduktion des Sauerstoffflusses um bis zu 3 l/min; lediglich ein Patient hat vermehrt Sauerstoff erhalten.

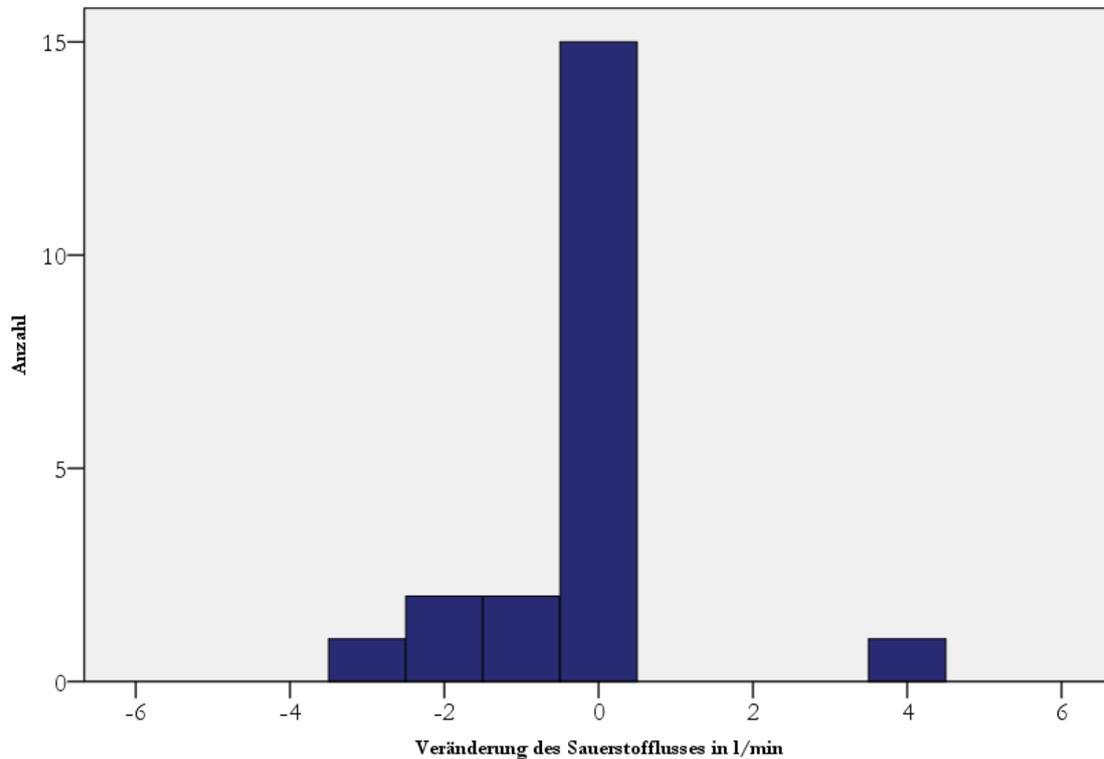


Abbildung 17: Fallabhängige Veränderung des Sauerstoffflusses (N=21)

Eine weitere Messgröße für die vegetative Begleitkomponente der Dyspnoe ist die PF des Patienten. Auch sie kann als Parameter für die Stressreaktion gewertet werden: Ist ein Patient tachycard ($> 100\text{bpm}$) kann dies auf Stress durch Dyspnoe hinweisen. Außerdem hat die PF wie die Atemfrequenz auch einen Einfluss auf den Sauerstoffverbrauch: Eine erhöhte PF wirkt sich durch den erhöhten kardialen Sauerstoffbedarf ungünstig aus, sodass ein Absenken von Vorteil sein kann. Auch dies konnten wir durch unsere Behandlung mit TD BUP in signifikantem Ausmaß ($p < 0,001$) erreichen.

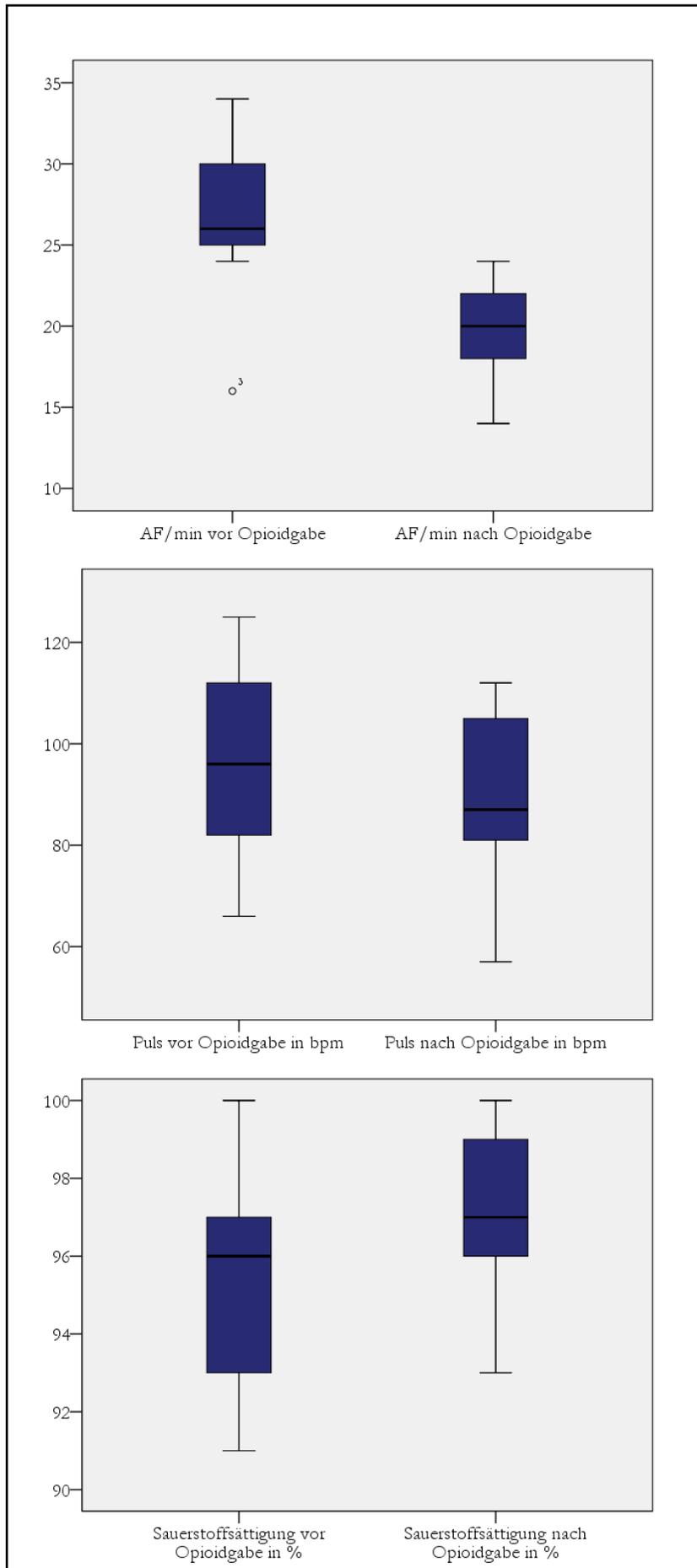


Abbildung 18: Vegetative Veränderungen unter TD BUP (N=21)

Abbildung 18: Vegetative Veränderungen unter TD BUP (N=21) zeigt die Veränderungen der einzelnen Vitalparameter: Zu erkennen sind die leicht gestiegene Sauerstoffsättigung bei reduzierter Atemfrequenz und reduzierter Pulsfrequenz. TD BUP wirkt also messbar der Pathophysiologie der Dyspnoe entgegen.

Wir können also darauf schließen, dass TD BUP geeignet ist, die Schwere der Dyspnoe in Ruhe zu senken: Erstens sprechen die Daten der NAS (also die subjektiv empfundene Dyspnoe) dafür, zweitens hat sich die vegetative Begleitsymptomatik messbar verbessert. Für die Dyspnoe in Ruhe scheint TD BUP ein geeignetes Medikament zu sein; für die Dyspnoe unter Last sind die Daten nicht zufriedenstellend genug bzw. sind wir nicht in der Lage eine Veränderung (z.B. veränderte Anzahl von Attacken) zu messen.

Unterstützen lassen sich diese Aussagen durch die Frage, wie sehr die Dyspnoe den Patienten belastet. Gemessen auf der NAS entsprach ein Wert von 10 dem aktuell schlimmsten und stärksten Problem. Es lässt sich auch hier eine Veränderung zeigen: Verglichen mit dem Ausgangsbefund sank die Symptomlast um durchschnittlich 1,5 Punkte ($p < 0,001$). Ein postinterventioneller Wert von ca. 8/10 Punkten auf der NAS kann jedoch nicht als ausreichender Behandlungserfolg gewertet werden. Besser verstehen lässt sich dieser Wert wie folgt: Viele Patienten haben vor allem die Dyspnoeattacken und die damit einhergehende Angst zu ersticken als besonders belastend empfunden. Diese wurden durch die Medikation mit TD BUP jedoch nicht so gut behandelt wie die Dyspnoe in Ruhe. Der Leidensdruck kann durch die Reduktion der Ruhedyspnoe alleine bei gleich bleibend schweren Attacken also nicht wesentlich gesenkt werden. Folglich wird man alleine durch die Behandlung mit TD BUP wohl keine vollständige Reduktion der Symptomlast erreichen können.

	Gepaarte Differenzen					Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		
				Untere	Obere	
Symptomlast; Punkte auf NAS vor/unter TD BUP -	-1,476	1,601	,349	-2,205	-,748	,000

Tabelle 6: t-Test der Veränderung der Symptomlast vor / nach TD BUP

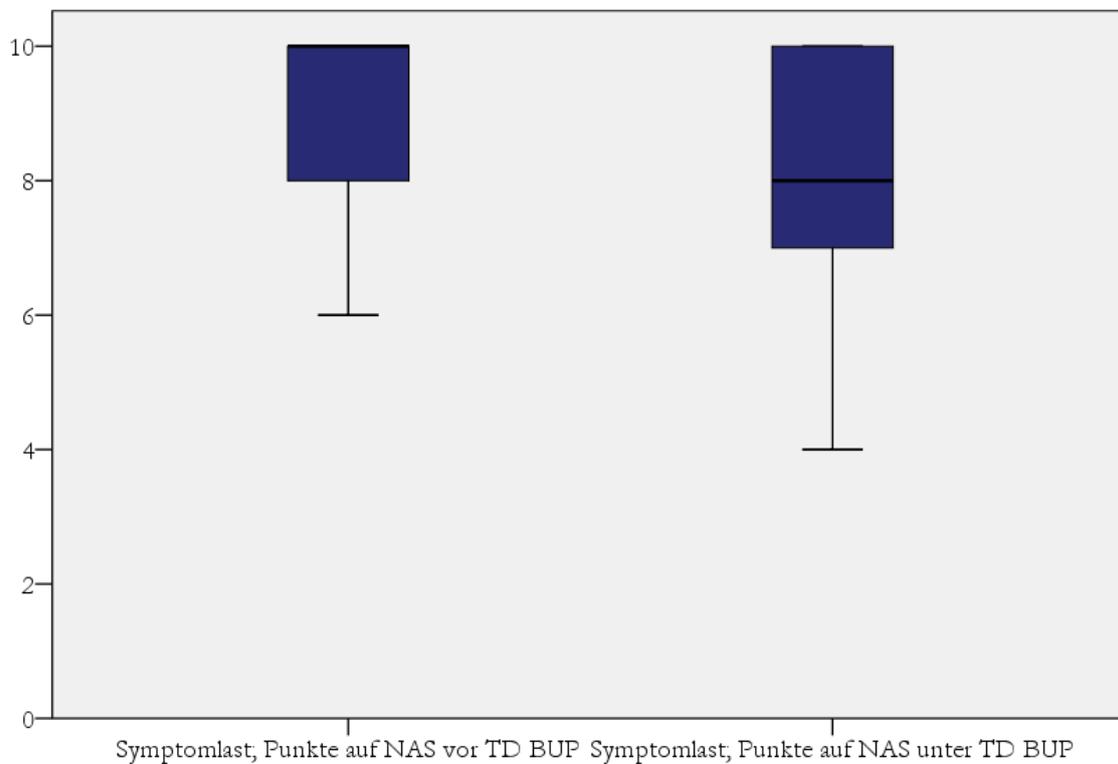


Abbildung 19: Veränderung der Symptomlast unter Behandlung (N=21)

4.4 Welche Nebenwirkungen traten unter der Therapie auf?

Um neu aufgetretene Nebenwirkungen zu erkennen, haben wir im Beobachtungsdesign festgelegt, folgende Symptome sowohl initial als auch nach dem Behandlungsbeginn abzufragen:

- **Übelkeit:** wird oft durch Zytostatika induziert, besonders relevant bei der Gruppe der Malignompatienten
- **Stuhlqualität:** Obstipation ist eine wichtige Nebenwirkung von Opioiden, kann aber auch multifaktoriell durch Dehydration, Multimedikation oder einen Tumor bedingt sein (Blinderman & Billings 2015). Eine Differenzierung ist auch hier sehr wichtig.
- **Schlafqualität und Tagesmüdigkeit:** Sedierung ist eine wichtige (Neben-) Wirkung von Opioiden. Sedierung kann von Vorteil bezogen auf die Schlafqualität sein. Allerdings ist es nicht das Ziel, den Patienten so sehr zu sedieren, dass er permanent schläft (dies spräche für eine Überdosierung). Eine bereits bestehende chronische Müdigkeit oder ein Fatigue-Syndrom müssen daher vorher erkannt werden.

Außerdem wurde die **Mobilität** erfasst, da Dyspnoe oft der limitierende Faktor war.

Die folgenden Balkendiagramme zeigen jeweils das Auftreten der Symptome abhängig vom Vorbefund. Auf der x-Achse sind die Symptomsschweregrade nach Behandlungsbeginn spaltenförmig aufgetragen, auf der y-Achse die absoluten Fallzahlen. Farbkodiert ist der Ausgangsbefund. Wichtige Veränderungen werden im Text hervorgehoben. Verbesserte Befunde werden in den Tabellen blau gekennzeichnet, verschlechterte Befunde rot.

4.4.1 Veränderung von Nausea

Wie oben beschrieben, ist es wichtig, opioidinduzierte Übelkeit von der bereits vorbestehenden Symptomatik (induziert z.B. durch Zytostatika) abzugrenzen. Folgende Daten ergaben sich für den Beobachtungszeitraum bei unseren Patienten:

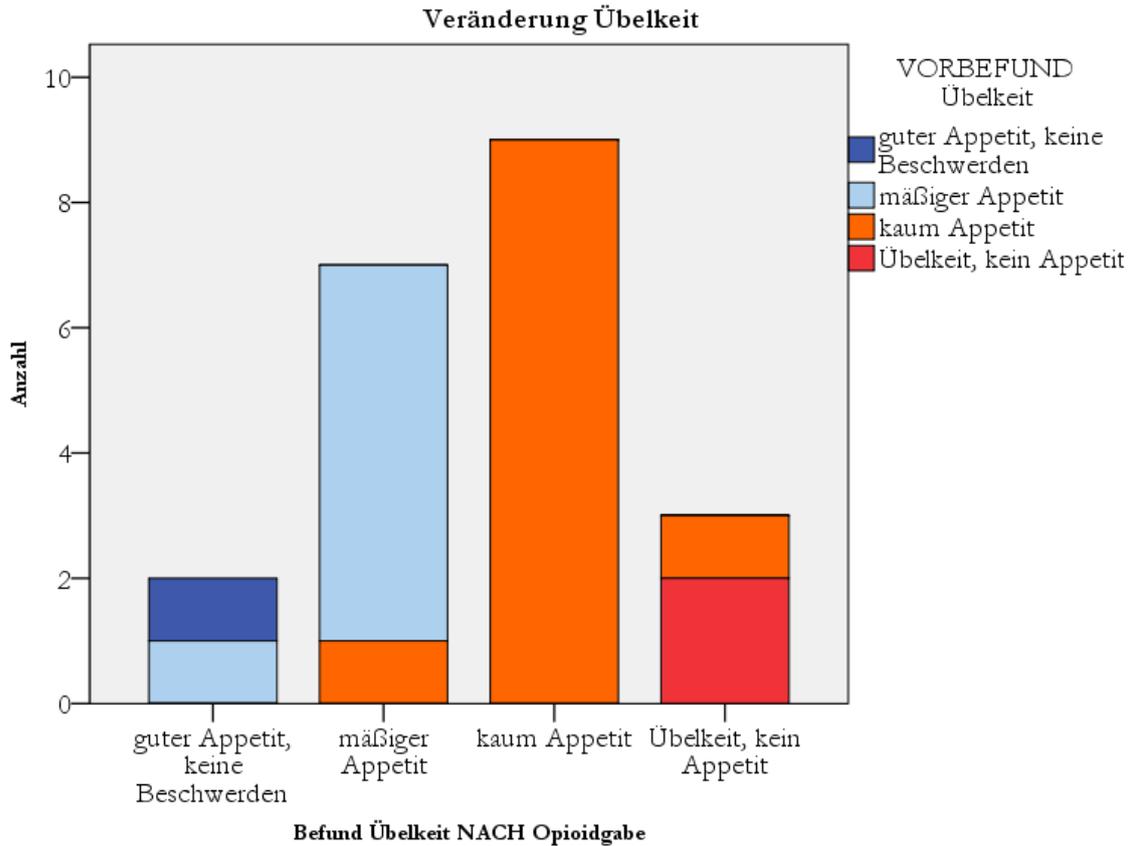


Abbildung 20: Befundveränderungen Nausea (N=21)

		VORBEFUND Übelkeit				
		keine Be- schwerden	mäßiger Appetit	kaum Ap- petit	Übelkeit, kein Appe- tit	Σ
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Befund Übelkeit NACH Opioid- gabe	keine Beschwerden	1	1	0	0	2
	mäßiger Appetit	0	6	1	0	7
	kaum Appetit	0	0	9	0	9
	Übelkeit	0	0	1	2	3
	Σ	1	7	11	2	N=21

Tabelle 7: Befundveränderungen Nausea vor / nach TD BUP

Zu erkennen ist die schon initial hohe Prävalenz von Appetitlosigkeit und Übelkeit (addiert $N=(11+2 = 13/21)$) bei unseren Patienten. Wir können also die Aussagen

nach Blinderman & Billings (2015) bezogen auf unsere terminal kranken Patienten bestätigen. Auch nach Opioidgabe ändert sich dieser Zustand nicht wesentlich. Zu erkennen ist, dass die Symptome bei den Patienten größtenteils vorbestehend waren. Lediglich N=1 Patient ist existent, der initial kaum Appetit hatte und im Beobachtungszeitraum schließlich über Übelkeit klagte und sich somit das Symptom verstärkte. Andererseits verbesserte sich bei zwei Patienten die Symptomlast und der Appetit steigerte sich von kaum nach mäßig bzw. von mäßig zur Beschwerdefreiheit. Nach der Beobachtung hatten N=12/21 Patienten Appetitlosigkeit bzw. Nausea.

Die Veränderungen der Symptomlast waren also recht gering und es gab sowohl leichte Gewinner als auch Verlierer. Wir schlussfolgern hieraus, dass TD BUP in der von uns verwandten Dosis (2,5µg/h bzw. 5µg/h) innerhalb von 72h nach Behandlungsbeginn nur wenig neue Übelkeit induziert. Pharmakokinetik und –dynamik erscheinen günstig. Das Ausmaß war demnach kein Grund, TD BUP nicht anzuwenden; vor allem, da es wirksame Optionen gibt, Übelkeit zu behandeln.

4.4.2 Veränderung des Stuhlganges

Das folgende Diagramm zeigt eventuelle Veränderungen des Stuhlverhaltens nach zwei Tagen Behandlung mit TD BUP. Alle Patienten mit Obstipation (N=6/21) hatten diese bereits zuvor als Befund aufgewiesen. Keiner der Patienten klagte im Zeitraum von 48-72h nach Behandlungsbeginn über neu aufgetretene Obstipation. Eine bereits bestehende Obstipationsprophylaxe wurde fortgeführt bzw. neu begonnen. So konnte bei zwei Patienten die Obstipation trotz TD BUP verbessert werden.

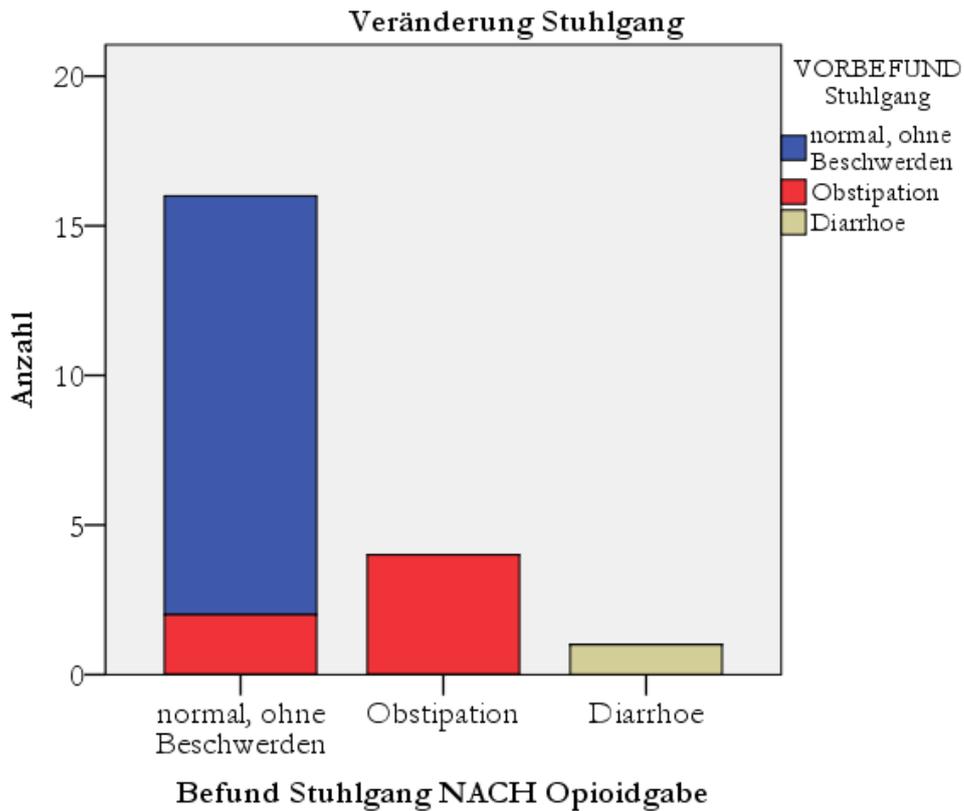


Abbildung 21: Befundveränderungen Stuhlgang (N=21)

		VORBEFUND Stuhlgang			
		normal, ohne Beschwerden	Obstipation	Diarrhoe	Σ
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Befund Stuhlgang NACH Opioidgabe	normal, ohne Beschwerden	14	2	0	16
	Obstipation	0	4	0	4
	Diarrhoe	0	0	1	1
	Σ	14	6	1	21

Tabelle 8: Befundveränderungen des Stuhlganges vor / nach TD BUP

Für den beobachteten Zeitraum scheint TD BUP das Neuaufreten von Obstipation also nicht zu begünstigen, es zeigten sich keine akuten Veränderungen. Allerdings ist das Auftreten von opioid-induzierter Obstipation (OIO) in diesem Zeitraum auch

nur sehr schlecht zu messen, sodass die hier angeführten Daten nur begrenzt aussagekräftig sind. Ein längerer Beobachtungszeitraum ist dazu nötig. Dennoch konnte bei zwei der Patienten unter Behandlung eine normale Stuhlqualität nach vorausgegangener Obstipation erreicht werden (supportive Therapie), sodass wir davon ausgehen, OIO unter TD BUP gut behandeln zu können.

4.4.3 Veränderungen des Schlafes

Insgesamt berichten die Patienten in unserer Beobachtung initial häufig (etwa 50%) von einer durch die Dyspnoe bedingten (eher) schlechten Schlafqualität. Nach Behandlung mit TD BUP konnte bei $N = 4/21$ Patienten eine Verbesserung der Schlafqualität gezeigt werden. Diese fiel teils leicht aus, in zwei Fällen berichteten die Patienten jedoch, nun ungestört durchgeschlafen zu haben, obwohl sie zuvor noch aufgrund der Dyspnoe keinen Schlaf fanden. Die Behandlung mit TD BUP hat also in einigen Fällen einen positiven Effekt auf die Schlafqualität gezeigt. In ähnlicher Weise wurde dies auch durch eine Studie von Martins et al. 2016 beschrieben: Hier konnte die Schlafqualität von Patienten mit Dyspnoe durch die Gabe von Morphin verbessert werden, da die Unterbrechungen verringert wurden. TD BUP zeigt hier eine ähnliche Wirkung.

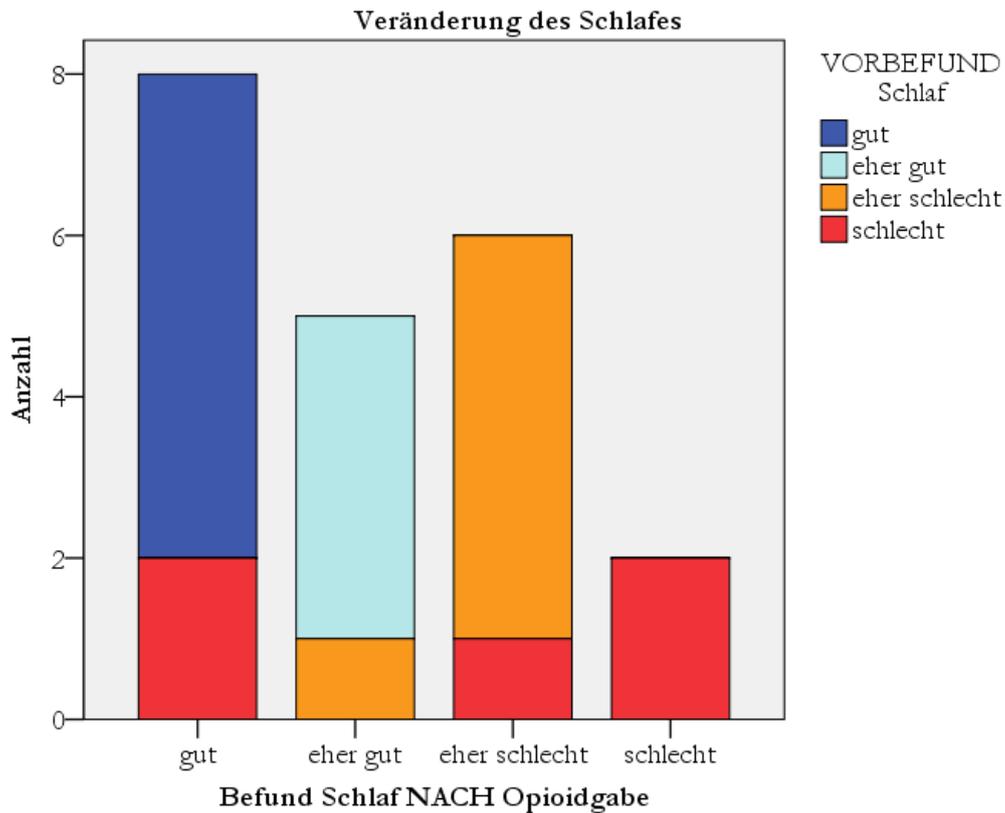


Abbildung 22: Befundveränderungen Schlaf (N=21)

		VORBEFUND Schlaf				Gesamt
		gut	eher gut	eher schlecht	schlecht	
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	
Befund Schlaf NACH Opioidgabe	gut	6	0	0	2	8
	eher gut	0	4	1	0	5
	eher schlecht	0	0	5	1	6
	schlecht	0	0	0	2	2
	Σ	6	4	6	5	21

Tabelle 9: Befundveränderungen des Schlafes vor / nach TD BUP

Wir können damit die Aussagen nach Martins et al. 2016 untermauern und von einem positiven Einfluss von TD BUP auf die Schlafqualität sprechen. Der Effekt kann durch Dosisanpassung und Kombination evtl. noch verbessert werden, sodass mehr als $N = 4/21$ Patienten eine Verbesserung ihrer Schlafqualität erfahren.

4.4.4 Veränderungen der Tagesmüdigkeit

Ein häufiges Symptom bei terminal kranken Menschen ist die s.g. Fatigue, also eine ausgeprägte Schwäche, begleitet von Tagesmüdigkeit und Schläfrigkeit. Ziel bei der Behandlung mit TD BUP ist es nicht, die Patienten so sehr zu sedieren, dass sie eben solche Symptome verspüren, sondern durch eine angepasste Dosis lediglich die Dyspnoe zu senken. Daher haben wir sowohl initial also auch im Verlauf die Tagesmüdigkeit erfasst, um Veränderungen hierbei zu erkennen. Es ergaben sich folgende Daten:

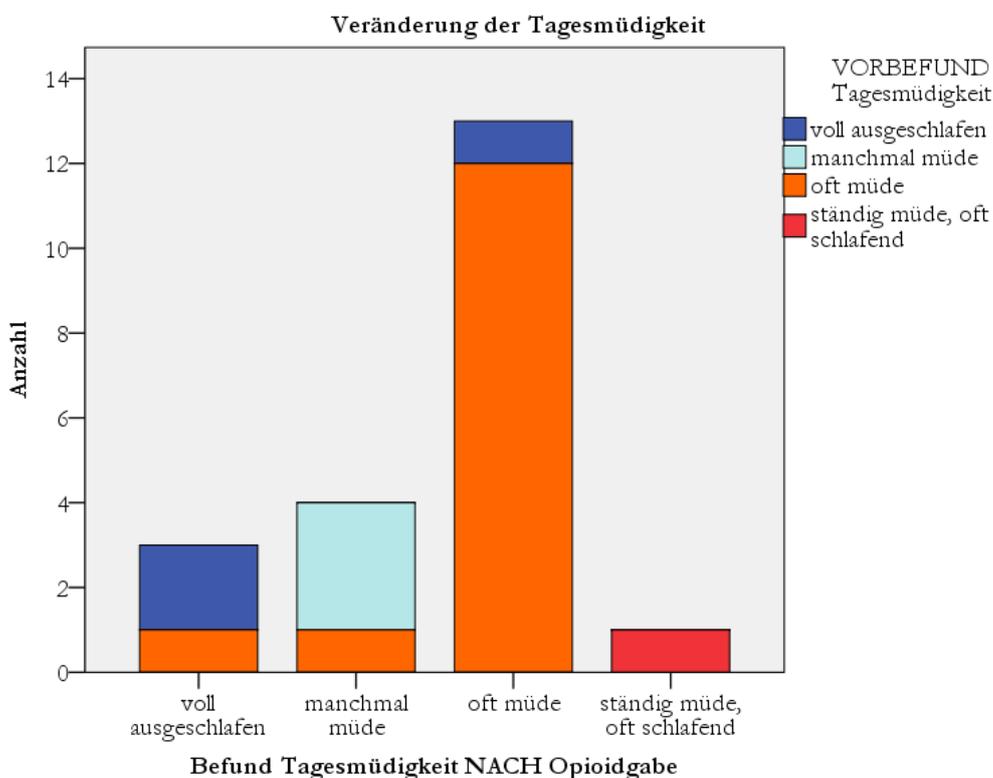


Abbildung 23: Befundveränderungen Tagesmüdigkeit (N=21)

		VORBEFUND Tagesmüdigkeit				
		voll ausgeschlafen	manchmal müde	oft müde	schlafend	∑
		Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
Befund Tagesmüdigkeit NACH Opioidgabe	voll ausgeschlafen	2	0	1	0	3
	manchmal müde	0	3	1	0	4
	oft müde	1	0	12	0	13
	schlafend	0	0	0	1	1
	∑	3	3	14	1	21

Tabelle 10: Befundveränderungen der Tagesmüdigkeit vor / nach TD BUP

Grafik und Tabelle zeigen, dass viele unserer Patienten „oft müde“ waren. Dabei trat dies bei einem Patient neu nach der Opioidgabe auf, alle anderen Patienten wiesen diese Symptomstärke bereits vorher auf. Inwieweit TD BUP die neu aufgetretene Müdigkeit verursacht hat oder der Krankheitsprogress selbst dazu geführt hat, ließ sich nicht sicher klären, es bestanden jedoch keine Anzeichen für eine Überdosierung. Zwei andere Patienten haben unter Behandlung von einem leichten Rückgang der Müdigkeit berichtet. Auch diese Verbesserung lässt sich nicht sicher auf eine Stressreduktion durch TD BUP bzw. einen anderen Einfluss zurückführen.

Wichtig und zusammenfassend ist jedoch zu erkennen, dass die Dosen von 2,5µg/h bzw. 5µg/h TD BUP bei Reduktion der Dyspnoe jedoch nicht zu einer übermäßigen, ungewollten Sedierung führen.

4.4.5 Mobilität vor und unter TD BUP

Veränderungen zwischen Ausgangsbefund und dem Befund nach Behandlung haben sich auch bezogen auf die Mobilität unserer Patienten ergeben. Ein vollständiger 6MWT (wie im Ablaufprotokoll ursprünglich vorgesehen) war jedoch bei keinem der Patienten durchzuführen. Die Messung erfolgte (wenn möglich) anhand einer individuell geeigneten Strecke (z.B. vom Bett zum Gemeinschaftsraum und zurück). Dementsprechend wurde der Patient eingruppiert.

Die Dyspnoe oder ein anderer Grund (Schmerzen, Thoraxdrainage etc.) waren in vielen Fällen Grund dafür, dass unsere Patienten immobil waren. Teils waren die Patienten noch mit Hilfe bzw. Hilfsmittel (Rollator etc.) mobil, nur wenige Patienten konnten ohne Probleme einige Schritte gehen.

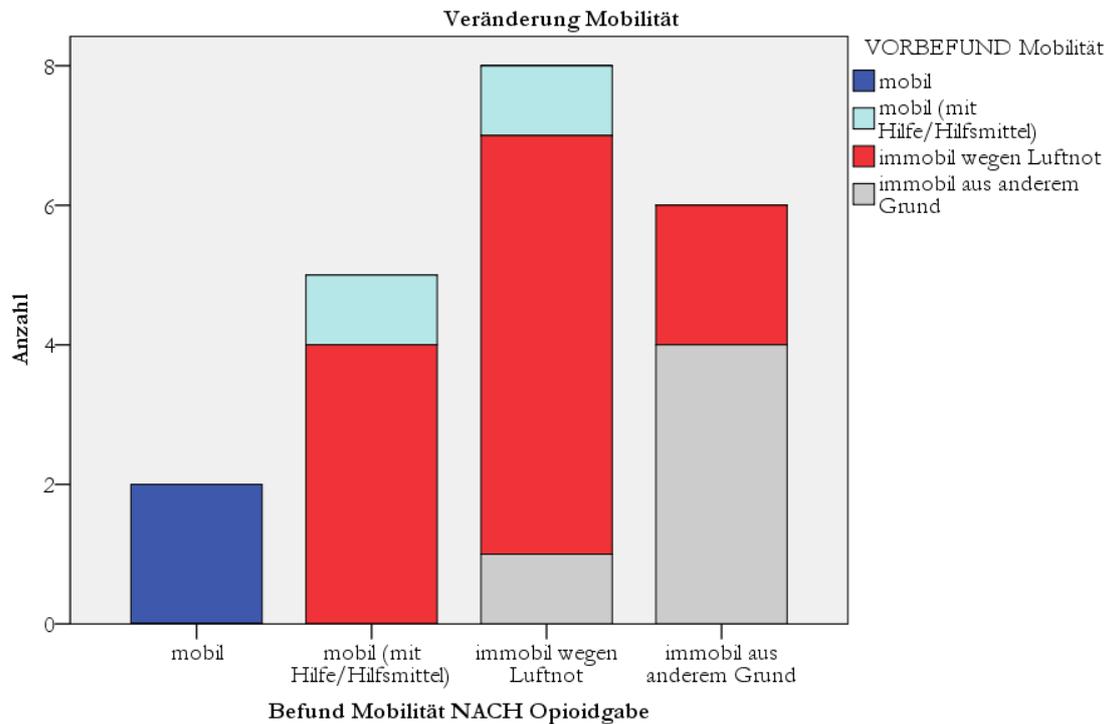


Abbildung 24: Befundveränderungen Mobilität (N=21)

Der Grafik und auch der nachfolgenden Tabelle ist zu entnehmen, dass vier Patienten unter Behandlung mit TD BUP mit Hilfe mobil waren, die dies zuvor aufgrund ihrer Dyspnoe nicht waren. Auch hier erhalten wir Hinweise darauf, dass TD BUP die Symptomlast senken und die Lebensqualität steigern kann, denn: Aus den Anamnesen wurde ersichtlich, dass auch eine Gehstrecke von nur wenigen Metern (z.B. zum Tisch, zur Toilette) für das Wohlbefinden eines Patienten sehr bedeutsam sein kann. Waren die Patienten jedoch schon in Ruhe durch Dyspnoe belastet, trauten sie sich dies nicht zu. Wurde die Ruhedyspnoe gesenkt, sahen sie sich im Stande, kleine Strecken mit Hilfe zurückzulegen.

	VORBEFUND Mobilität				
	mobil	mobil (mit Hilfsmittel)	immobil wegen Luftnot	immobil (anderer Grund)	Σ
	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl	Anzahl
mobil	2	0	0	0	2
mobil (mit Hilfsmittel)	0	1	4	0	5
immobil wegen Luftnot	0	1	6	1	8
immobil (anderer Grund)	0	0	2	4	6
Σ	2	2	12	5	21

Tabelle 11: Befundveränderungen Mobilität vor / nach TD BUP

4.4.6 Subjektiv neu empfundene Nebenwirkungen unter TD BUP

Die meisten der behandelten Patienten verspürten im Beobachtungszeitraum keine Nebenwirkungen. Wie oben beschrieben, zeigten sich nur wenige Veränderungen, teils zum Vorteil, teils zum Nachteil der Patienten. Sie lassen sich außerdem alle nicht sicher auf TD BUP zurückführen, sodass wir keine eindeutigen Hinweise auf unmittelbare Nebenwirkungen erheben können.

Hervorzuheben ist: Bei keinem der Patienten trat eine respiratorische Insuffizienz aufgrund einer Kohlendioxidnarkose auf, auch musste bei keinem der Patienten das Pflaster deswegen vorzeitig entfernt werden. Wir können für diesen Zeitraum und diese Dosierungen also von einem komplikationslosen und sicheren Einsatz sprechen. Ebenso verhält es sich, wenn die Patienten subjektiv beurteilen sollen, ob Nebenwirkungen aufgetreten sind. Abbildung 25 zeigt die entsprechenden Symptome. Sowohl neu auftretende Übelkeit als auch Mundtrockenheit und Müdigkeit stellen aus unserer Sicht keine Gründe dar, TD BUP nicht anzuwenden, da sie erstens z.B. durch ein Antiemetikum bzw. Mundpflege relativ leicht behandelt werden können und außerdem ebenso bei anderen Formen der Opioidtherapie auftreten. TD BUP scheint hier also nicht nachteilig zu sein.

Subjektiv empfundene Nebenwirkungen

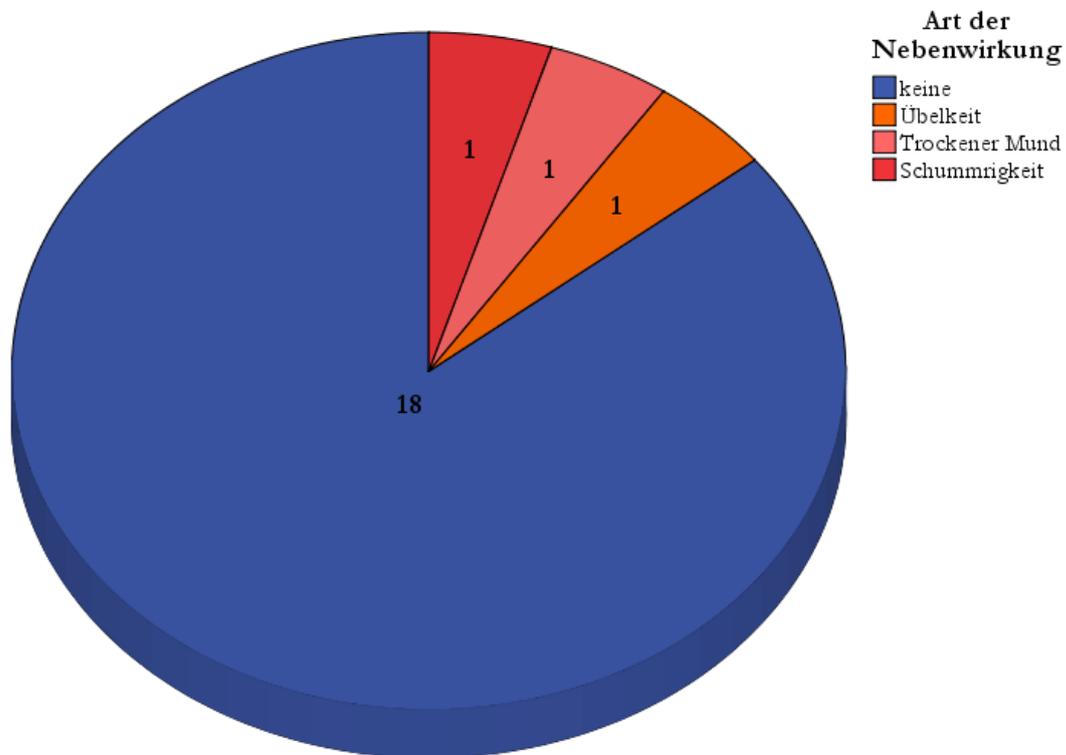


Abbildung 25: Nebenwirkungen (N=21)

4.5 Wer profitiert besonders von TD BUP?

Wir haben die Reduktion der Ruhedyspnoe und den Wert dieser nach Behandlung mit TD BUP mit initial gemessenen Parametern verglichen und auf Korrelation (Korrelationskoeffizient nach Spearman) überprüft. Dabei gilt für die Reduktion der basalen Dyspnoe: je negativer der Wert, desto stärker die Reduktion. Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse.

		Reduktion der Dysp- noe auf NAS	Basale Dys- pnoe auf NAS vor TD BUP	Puls vor TD BUP in bpm	AF/min vor TD BUP
Reduktion der Dys- pnoe auf NAS	R	1,000	-,557**	-,016	-,322
	Sig. (1-seitig)	.	,004	,472	,077
	N	21	21	21	21
Basale Dyspnoe auf NAS vor TD BUP	R	-,557**	1,000	,300	,590**
	Sig. (1-seitig)	,004	.	,068	,001
	N	21	26	26	26
Puls vor TD BUP in bpm	R	-,016	,300	1,000	,521**
	Sig. (1-seitig)	,472	,068	.	,003
	N	21	26	26	26
AF/min vor TD BUP	R	-,322	,590**	,521**	1,000
	Sig. (1-seitig)	,077	,001	,003	.
	N	21	26	26	26

Tabelle 12: Korrelation der Parameter vor / nach TD BUP

R: Korrelationskoeffizient

** : Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (einseitig).

* : Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (einseitig).

Zu erkennen ist: Eine besonders starke Senkung der Ruhedyspnoe korreliert signifikant ($p < 0,004$) mit einem initial hohen Wert eben dieser. Folglich profitieren Patienten mit initial hoher Ruhedyspnoe umso stärker.

Des Weiteren ist der positive Zusammenhang zwischen der Ruhedyspnoe gemessen auf der NAS und der AF ($p < 0,001$) zu erkennen, ebenso korrelieren AF und PF miteinander ($p < 0,003$). Dies spricht dafür, diese Parameter stets in Zusammenschau zu betrachten: Patienten mit hoher basaler Dyspnoe, hoher AF und PF scheinen besonders von TD BUP zu profitieren.

4.6 Subjektiv empfundene Wirksamkeit der Behandlung

Nach Intervention haben wir die Patienten mit Likert-Skalen um ihre subjektive Einschätzung der Therapie gebeten. Dabei ergaben sich folgende Daten:

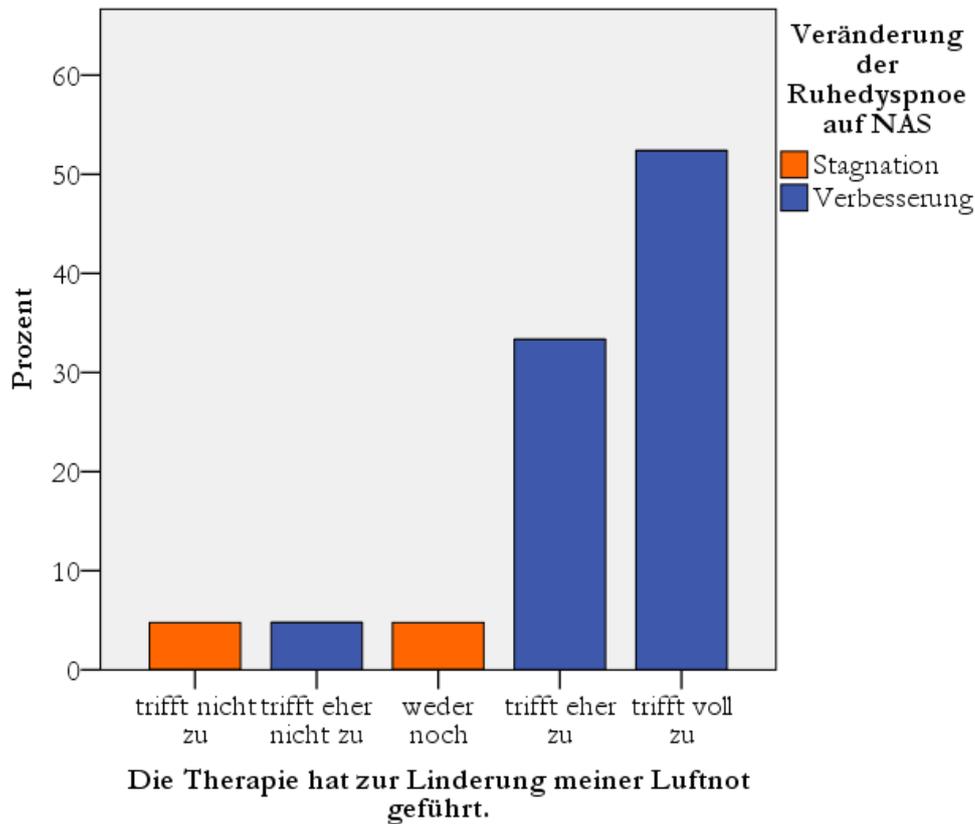


Abbildung 26: Subjektiv empfundene Linderung (N=21)

Die meisten Patienten haben subjektiv eine Linderung ihrer Dyspnoe verspürt (eher ja: 33,2%; voll: 52,4%; addiert: 85,6%). Dabei schätzten vor allem die Patienten ihre Behandlung als lindernd ein, die auch eine Verbesserung auf der NAS in Ruhe angegeben haben; umgekehrt ging eine Stagnation der Ruhedyspnoe mit unzureichender Linderung einher. Likert-Skalen zur subjektiven und numerische Analogskalen zur quantitativen Messung scheinen also zu korrelieren; die Kombination der beiden Instrumente in einem Fragebogen ist zur Erhärtung der Daten sinnvoll.

Diese Ergebnisse können durch die Erwartungshaltung an die Therapie ins Positive verzerrt sein, dennoch sind sie Anlass für Studien mit unterschiedlichen Dosen, größeren Fallzahlen sowie Testung gegen ein Placebo, denn: Generell sieht ein

Großteil der Patienten die Therapie als Erfolg. Dies deckt sich mit der Reduktion der Dyspnoe auf der NAS in Ruhe: In 90,5 % der Fälle konnte eine Verbesserung gemessen werden (9,5% unverändert, keine Verschlechterung).

Entsprechend ähnlich fallen auch die Umfragen zur subjektiven Zufriedenheit mit der Therapie aus: 42,9% der Patienten waren eher bzw. 47,6% waren mit ihrer Therapie zum Zeitpunkt der zweiten Anamnese voll zufrieden, addiert also 90,5%.

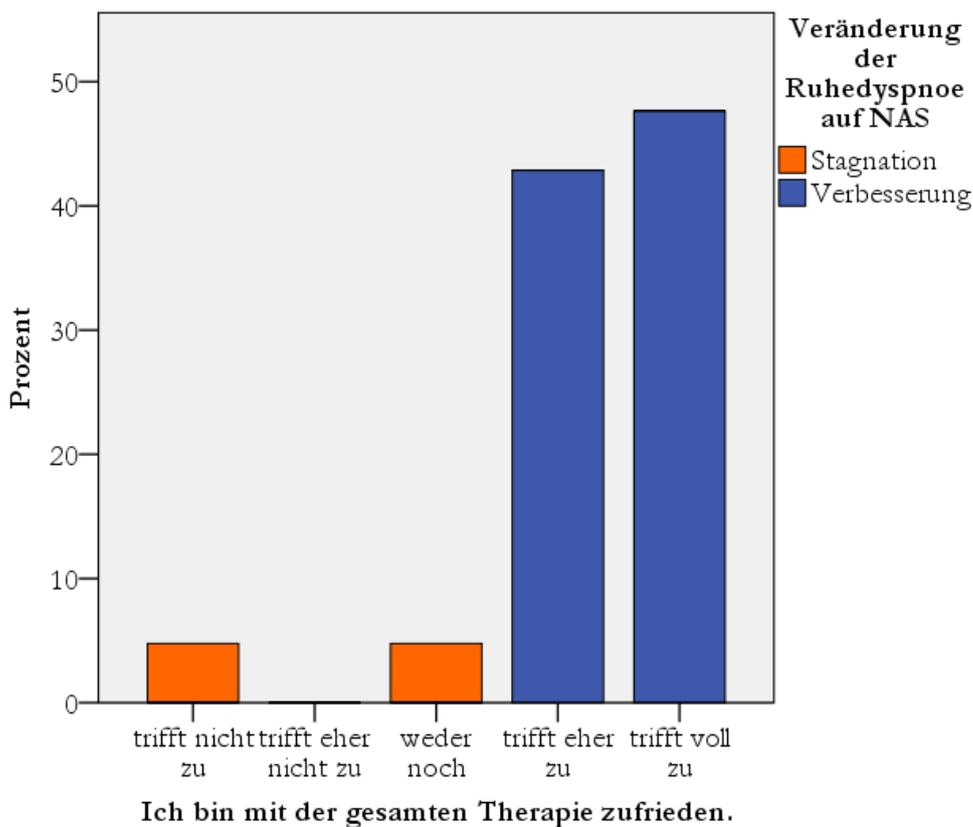


Abbildung 27: Subjektive Zufriedenheit mit der Therapie (N=21)

Alle Patienten mit einer Verbesserung würden sich noch einmal für diese Therapieform entscheiden. Zwar hatten diese Patienten keinen direkten Vergleich mit einer anderen Opioidtherapie, dennoch können wir darauf schließen, dass die Behandlung mit TD BUP den Patienten prinzipiell günstig erscheint: Keiner der Patienten lehnte eine weitere, über den Beobachtungszeitraum hinaus gehende Therapie mit TD BUP (oder auch verändert z.B. mit gesteigerter Dosis) ab. Die simple und schmerzfreie

Applikation ist den Gesprächen nach Grund dafür. Dabei war es wichtig, den Patienten vorher zu vermitteln, dass der Einsatz eines solchen Medikamentes, das ähnlich dem „Morphium“ wirkt, weder schädlich ist, noch den unmittelbar bevorstehenden Tod impliziert. Vielmehr galt es deutlich zu machen, dass die Linderung der Dyspnoe vordergründig ist und damit, entgegen der Befürchtung einiger Patienten, keine Lebensverkürzung einhergeht.

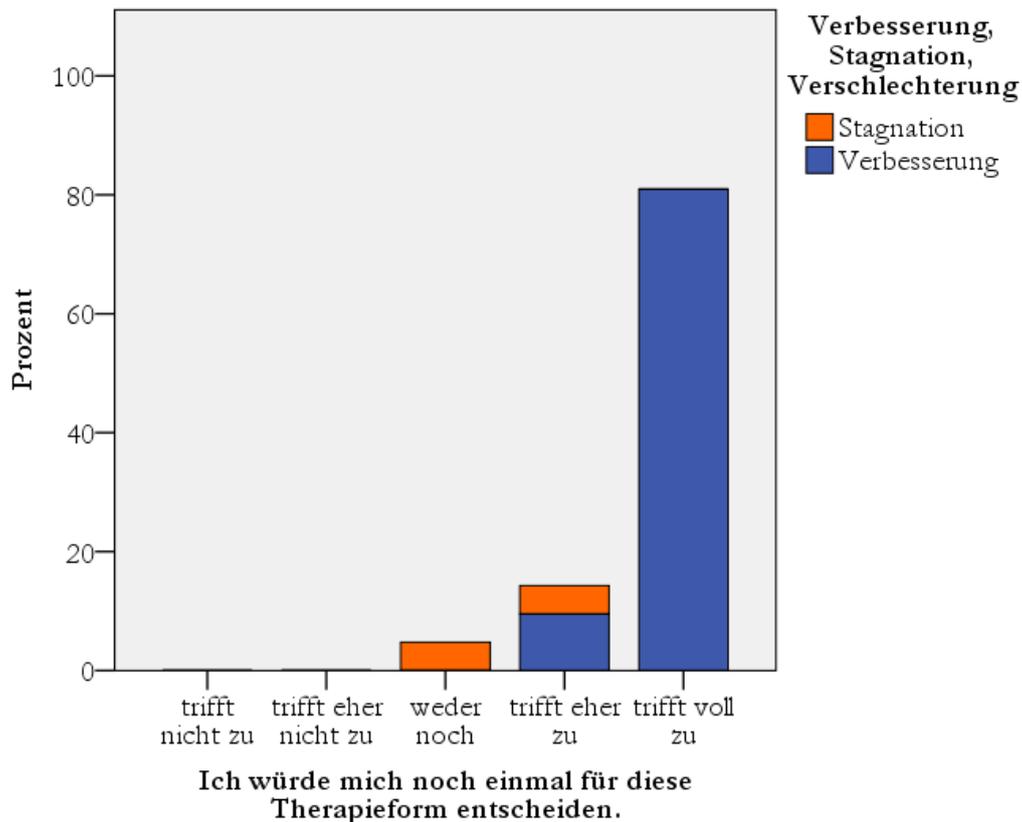


Abbildung 28: Subjektive Bewertung der Therapieform (N=21)

Das folgende Diagramm veranschaulicht abschließend die subjektiv empfundene Zufriedenheit mit der Versorgung durch das Palliativteam. Jeder unserer Patienten hat sich mit seinem Symptom ernst genommen und gut betreut gefühlt. In den Anamnesen wurde mir immer wieder berichtet, wie wichtig den Patienten vor allem am Lebensende eine Behandlung sei, die besonders Schmerzen, Luftnot, Angst und Übelkeit bekämpft und (je fortgeschrittener das Krankheitsstadium) weniger auf die kausale Behandlung der Erkrankung zielt. Einige Patienten bemängelten eine unzureichende Behandlung dieser Art bis zu diesem Zeitpunkt ihrer Krankheitsgeschichte

und zeigten sich besonders dankbar, dass sich nun (auch der Beobachtungsstudie wegen) besonders um ihre Dyspnoe gekümmert wurde.

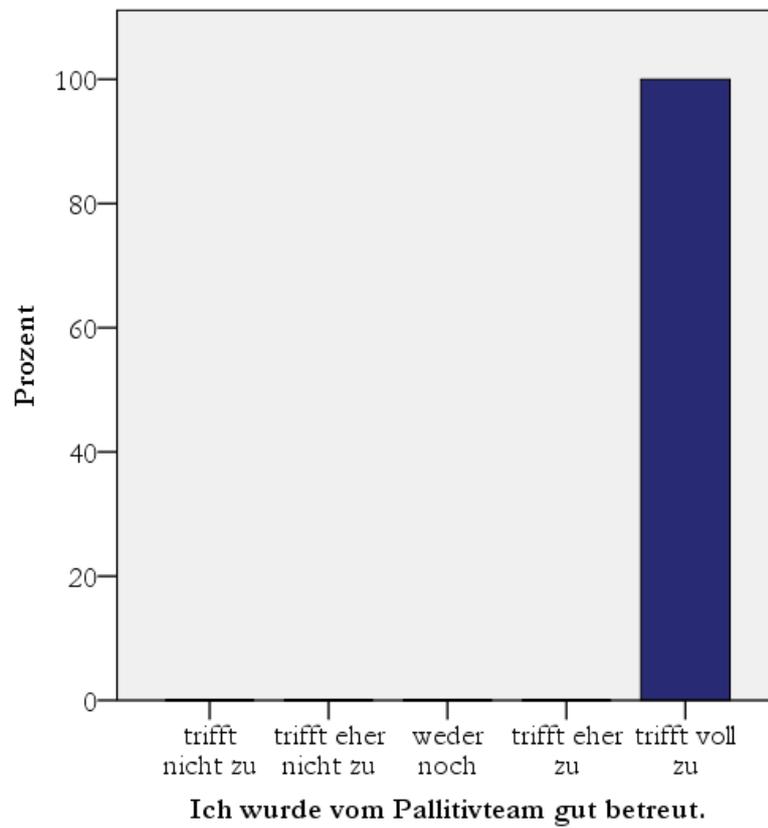


Abbildung 29: Subjektiv empfundene Betreuungsqualität (N=21)

5 Diskussion

5.1 Diskussion des initialen Leidensdruckes durch Dyspnoe

Alle Patienten, die in die Beobachtung eingeschlossen wurden, haben ihren Leidensdruck durch Dyspnoe auf einer NAS von 0 = „gar nicht“ bis hin zu 10 = „maximal“ im Mittel mit einem Wert von 9,38 Punkten angegeben. In Zusammenschau mit der hohen Quote an Patienten mit MRC-Score 5 schließen wir, dass Dyspnoe extrem belastend und einschränkend in ihrer Lebensqualität für unsere Patienten war. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit einer konsequenten und effizienten Therapie mit möglichst wenigen Nebenwirkungen. Diese war bis zu diesem Zeitpunkt oft noch nicht erfolgt, sodass die Patienten von einer bereits lange anhaltenden Dauer ihrer Dyspnoe berichteten.

Wir haben unter unserer Beobachtung deutlich mehr terminal kranke Malignompatienten behandelt, als Patienten mit einer nicht-neoplastischen Grunderkrankung. Dyspnoe war in unserer Untersuchung also wichtiges und limitierendes Symptom diverser maligner Tumore. Daher können wir die Aussagen nach Campbell (2012), Okutan et al. (2013) und Martinez Frances et al. (2008) bestätigen.

5.2 Diskussion der Wirksamkeit und Sicherheit von TD BUP

Durch die Beobachtung kommen wir zu dem Ergebnis, dass TD BUP gut geeignet und wirksam ist, um therapierefraktäre Dyspnoe zu lindern. Vorrangig wird die Ruhedyspnoe gelindert, hier konnte der Wert auf der NAS hochsignifikant gesenkt werden. Die Intensität von Dyspnoeattacken konnte ebenfalls reduziert werden, allerdings nicht so stark wie die Ruhedyspnoe. Ein postinterventioneller Wert in Ruhe von im Mittel 3,1 Punkten auf der NAS in Ruhe kann durchaus als Therapieerfolg gewertet werden, lässt sich mit gesteigerter Dosis aber evtl. auch noch weiter verbessern. Schon relativ geringe Dosierungen (kleinste am deutschen Markt verfügbare Abgabe-

rate und weniger) haben diese Veränderungen bewirkt. Unsere Beobachtung ist Anlass dafür, TD BUP als mögliche palliative Behandlungsoption von Dyspnoe genauer zu untersuchen und mit anderen Methoden zu vergleichen.

Betrachtet man die Daten der vegetativen Parameter (AF, PF, SpO₂) so schlussfolgern wir, dass TD BUP in die Pathophysiologie der Dyspnoe eingreift. Zentraler Punkt war die Senkung einer erhöhten AF, hier lag der postinterventionelle MW bei annähernd physiologischen Werten, jedoch in keinem Fall im Bereich einer Hypopnoe. Teilweise konnten wir durch TD BUP die sympathikotone sauerstoffverbrauchende Kreislauf- und Stoffwechselsituation einzelner Patienten (u.a. durch eine verringerte PF) so sehr reduzieren, dass konsekutiv die SpO₂ postinterventionell im Mittel signifikant anstieg.

Schwachpunkt dieser erfolgsversprechenden Daten ist allerdings evtl. eine falsch positive Verzerrung durch die Erwartungshaltung der Patienten an die Therapie; hier sind sehr wahrscheinlich auch Placeboeffekte erfasst worden, denn: Die Gewissheit, medikamentös gegen die Dyspnoe behandelt zu werden, kann die Angst als einen zentralen Auslöser der Dyspnoe lindern. Dabei kann es durchaus legitim sein, lediglich mit diesem Placeboeffekt eine Linderung zu erreichen, dies ist schließlich das Therapieziel. Wie gut sich TD BUP allerdings dazu eignet, wird so jedoch nicht gemessen. Außerdem können trotz der oben beschriebenen Patientenselektion (keine Kausaltherapie zum Beobachtungszeitpunkt erfolgt) noch Störfaktoren in die Daten mit eingegangen sein (z.B. individuelle Tagesform oder neu aufgetretener bzw. verbesserter Infekt im Respirationsstrakt). Auch aus diesem Grund ist eine doppelblinde RCT mit höheren Fallzahlen nötig, um qualitativ bessere Daten zu erheben.

Die Nebenwirkungen der Therapie fielen in der Untersuchung sehr gering aus. Schwerwiegende, akute Nebenwirkungen und Therapiekomplicationen traten bei keinem der Patienten auf. Dies ist positiv zu werten und widerlegt die Argumente, Opioiden nur restriktiv einzusetzen. Im Gegenteil sind unsere Daten als Anlass zu werten, den Einsatz von Opioiden vor allem auch im ambulanten Bereich auszuweiten. Viele Patienten haben eine schon lange bestehende und nicht behandelte Dyspnoe beklagt. Daher wäre ein rechtzeitiger und früher Einsatz besonders wünschenswert. Dass trotz guter Datenlage zu Sicherheit (Varkey 2010) die bereits beschriebenen Argumente dagegen seitens behandelnder Ärzte immer noch angeführt werden, zeigt

eine niederländische Studie von Janssen et al. (2015): Zusätzlich wird dort die Ablehnung seitens der Patienten beschrieben. Dosierte man das Opioid, wie hier gezeigt, situations- und patientenadaptiert, ist die Gefahr einer Überdosierung mit ihren Folgen offensichtlich sehr gering. In diesem Fall überwiegt der Nutzen der Therapie die Risiken deutlich: Insgesamt zeigt sich die Situation der Patienten gebessert, teilweise auch die kardiopulmonale Funktion.

Wir konnten ebenfalls zeigen, dass mit einer ausführlichen Aufklärung der Patienten (vgl. Abbildung 29: Subjektiv empfundene Betreuungsqualität) die Vorurteile abgebaut werden können. Der Großteil der Patienten war mit der Behandlung und Therapieform zufrieden und würde diese noch einmal wählen. Gründe für ungerechtfertigt gemiedenen bzw. verzögerten Einsatz von Opioiden zur Behandlung von Dyspnoe sind also auch in unserer Untersuchung widerlegt worden. Es ist weiter wichtig, durch Aufklärung sowohl bei Patienten als auch bei den behandelnden Ärzten diesem Problem entgegen zu wirken.

Die anderen, weniger gefürchteten Nebenwirkungen wie Übelkeit, Obstipation und Juckreiz traten ebenfalls äußerst selten auf, 85,7% der Patienten verspürten im Beobachtungszeitraum gar keine Nebenwirkungen. Kritisch zu hinterfragen ist dies jedoch aufgrund der Beobachtungslänge von lediglich 57,83 Stunden im Mittel (vor allem zur Quantifizierung neu aufgetretener opioidbedingter Obstipation). Hier sollten längere Studienprotokolle angewandt werden, in die auch Patienten in der häuslichen Palliativversorgung mit eingeschlossen werden. Dies ist auch zur Steigerung der Fallzahlen von Nöten. Bemerkenswert und erfreulich ist, dass keine Vigilanzminderung bei den Patienten neu unter TD BUP auftrat. Anders als bei der Behandlung schwerer Dyspnoe mit einer i.v. Morphininfusion, bei der Sedierung eine der Hauptnebenwirkungen war (Cohen et al. 1991), kam es hier nicht zu diesem Effekt. TD BUP sollte bei der Behandlung schwerer Dyspnoe also vor eskalierenden Maßnahmen wie einer i.v. Morphininfusion stehen und kann eine erste, einleitende Therapieoption sein.

Hervorzuheben ist die teilweise verbesserte Mobilität der Patienten. Vier von 21 Patienten konnten durch reduzierte Dyspnoe eine leichte Verbesserung ihrer Mobilität und somit auch einen Zuwachs an Lebensqualität verzeichnen. So können z.B. der kurze Gang zwischen zwei Räumen im eigenen Haus oder ein paar Schritte an der

frischen Luft erheblich die individuelle Lebensqualität steigern, wenn der aufgrund der Dyspnoe vorher z.B. nicht das Bett oder einen Stuhl verlassen konnte. TD BUP scheint hier für entsprechend kranke Patienten, besonders auch diejenigen, die nicht hospitalisiert sind, eine mögliche Therapieoption zur Symptomkontrolle zu sein.

Nicht geeignet ist TD BUP in der von uns angewandten Dosis zur Therapie massivster Dyspnoe(-attacken). Wir konnten im Studienprotokoll aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums der Patienten kein Minuten- und Frequenzprotokoll für Dyspnoeattacken etablieren und somit auch keine Veränderung in der Häufigkeit des Auftretens messen. Allerdings zeigt der postinterventionelle Mittelwert auf der NAS für die Dyspnoeattacken mit 7,52 Punkten (MW) zwar einen verringerten aber immer noch zu hohen Wert, als dass man von einer suffizienten Therapie ausgehen könnte. Aus den Anamnesen wurde ersichtlich, dass die Attacken weiterhin maximal belastend seien. Ob eine auch in dieser Hinsicht bessere aber immer noch nebenwirkungsarme Therapie evtl. mit einer höheren Dosis erreicht werden kann, bleibt zu überprüfen. Ansonsten sind die anderen Formen der Opioidtherapie mit schnellem Wirkungseintritt sicherlich besser geeignet. Infrage kommt daher auch die Kombination aus TD BUP und z.B. Fentanyl sublingual (wie schon als Rescue-Medikation in der Beobachtung verwandt) oder Morphin s.c. Da BUP allerdings eine höhere Affinität zu den Opioidrezeptoren hat, verlieren die zusätzlich angewandten Wirkstoffe mit steigender Dosis von BUP ihre Wirksamkeit. Im low-dose Bereich scheint dies jedoch nicht von Bedeutung zu sein.

Umso wichtiger erscheint der frühe Beginn einer adäquaten Therapie. Wie selten diese jedoch sogar im stationären Setting durchgeführt wird, zeigen die Fallzahlen von 21 Patienten innerhalb eines Zeitraumes von 15 Monaten an einem Universitätsklinikum. Viele Patienten leiden über einen großen Zeitraum an Dyspnoe (vgl. S.52) und werden dann erst in einem so schlechten Stadium therapiert, dass nur eine eskalierte Therapie bzw. die palliative Sedierung (Hopprich et al. 2016) in Frage kommen. Diese Situation gilt es unserer Ansicht nach zu verbessern.

5.3 Ausblick

TD BUP konnte die Ruhedyspnoe in unserer Beobachtung senken. Es traten keine relevanten Nebenwirkungen auf. Wie andere Studien auch, konnten wir also eine weiter sichere und wirksame Art der Therapie von Dyspnoe mit Opioiden aufzeigen. TD BUP sollte frühzeitig eingesetzt werden, da schwerste Stadien der Dyspnoe nicht ausreichend gut behandelt werden können. Es sollten weitere Studien erfolgen, in denen TD BUP randomisiert kontrolliert gegen ein Placebo getestet wird. Außerdem scheint ein Einsatz bei nicht stationären Patienten aufgrund der einfachen und nicht-invasiven Applikation vielversprechend. Dazu müssen Vorbehalte von Ärzten und Patienten gegenüber Opioiden weiter durch Aufklärung widerlegt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Al-Tawil N, Odar-Cederlof I, Berggren A-C, Johnson HE, Persson J (2013) Pharmacokinetics of transdermal buprenorphine patch in the elderly. *European journal of clinical pharmacology* 69: 143–149.
2. Am Schulte Esch J, Bause H (2011) *Anästhesie. Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*; 232 Tabellen. 4., vollst. überarb. und erw. Aufl. Thieme, Stuttgart.
3. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R (2016) Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *The Cochrane database of systematic reviews* 3: CD011008.
4. Bausewein C (2016) Management of refractory breathlessness in patients with advanced disease. *Der Internist* 57: 978–982.
5. Blinderman CD, Billings JA (2015) Comfort Care for Patients Dying in the Hospital. *The New England journal of medicine* 373: 2549–2561.
6. Cabezon-Gutierrez L, Khosravi-Shahi P, Custodio-Cabello S, Muniz-Gonzalez F, Cano-Aguirre MDP, Alonso-Viteri S (2016) Opioids for management of episodic breathlessness or dyspnea in patients with advanced disease. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* 24: 4045–4055.
7. Campbell ML (2012) Dyspnea prevalence, trajectories, and measurement in critical care and at life's end. *Current opinion in supportive and palliative care* 6: 168–171.
8. Cohen MH, Anderson AJ, Krasnow SH, Spagnolo SV, Citron ML, Payne M, Fossieck BE, JR (1991) Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. *Southern medical journal* 84: 229–234.
9. Coplan PM, Sessler NE, Harikrishnan V, Singh R, Perkel C (2016) Comparison of Abuse, Suspected Suicidal Intent, and Fatalities related to the 7-day Buprenorphine Transdermal Patch versus other Opioid Analgesics in the National Poison Data System. *Postgraduate medicine*.
10. Dahan A, Yassen A, Romberg R, Sarton E, Teppema L, Olofsen E, Danhof M (2006) Buprenorphine induces ceiling in respiratory depression but not in analgesia. *British journal of anaesthesia* 96: 627–632.
11. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF (2015) Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Palliativmedizin. *Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung*, Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 128/001OL.
12. Gamborg H, Riis J, Christrup L, Krantz T (2013) Effect of intraoral and subcutaneous morphine on dyspnea at rest in terminal patients with primary lung cancer or lung metastases. *Journal of opioid management* 9: 269–274.
13. Grunenthal (2016) *Fachinformation Norspan*: 1–5.
14. Hopprich A, Gunther LD, Laufenberg-Feldmann R, Reinholz U, Weber M (2016) Palliative Sedierung auf einer universitären Palliativstation. *Deutsche medizinische Wochenschrift* (1946) 141: e60-6.

15. Hui D, Kilgore K, Park M, Williams J, Liu D, Bruera E (2016) Impact of Prophylactic Fentanyl Pectin Nasal Spray on Exercise-Induced Episodic Dyspnea in Cancer Patients: A Double-Blind, Randomized Controlled Trial. *Journal of pain and symptom management* 52: 459-468.e1.
16. Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, Bruera E (2014) Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *Journal of pain and symptom management* 47: 209–217.
17. Janssen DJA, Hosson SM de, bij de Vaate E, Mooren KJM, Baas AAF (2015) Attitudes toward opioids for refractory dyspnea in COPD among Dutch chest physicians. *Chronic respiratory disease* 12: 85–92.
18. Kawabata M, Kaneishi K (2013) Continuous subcutaneous infusion of compound oxycodone for the relief of dyspnea in patients with terminally ill cancer: a retrospective study. *The American journal of hospice & palliative care* 30: 305–311.
19. Leimüller R (2006) Transdermale Systeme. Wie die Applikation von Opioiden verbessert wird. *Deutsches Ärzteblatt* 103: 3206.
20. Lim RBL (2016) End-of-life care in patients with advanced lung cancer. *Therapeutic advances in respiratory disease* 10: 455–467.
21. Lindley EM, Milligan K, Farmer R, Burger EL, Patel VV (2015) Patient-Controlled Transdermal Fentanyl Versus Intravenous Morphine Pump After Spine Surgery. *Orthopedics* 38: e819-24.
22. Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2010) *Pharmakologie und Toxikologie*. 17 Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
23. Maeda T, Hayakawa T (2016) Combined Effect of Opioids and Corticosteroids for Alleviating Dyspnea in Terminal Cancer Patients: A Retrospective Review. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy* 30: 106–110.
24. Margetts L, Sawyer R (2007) Transdermal drug delivery. Principles and opioid therapy. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* 7: 171–176.
25. Martinez Frances ME, Perpina Tordera M, Belloch Fuster A, Martinez Moragon EM, Compte Torrero L (2008) Importancia de la disnea basal e inducida en la calidad de vida de los pacientes con EPOC. *Archivos de bronconeumologia* 44: 127–134.
26. Martins RT, Currow DC, Abernethy AP, Johnson MJ, Toson B, Eckert DJ (2016) Effects of low-dose morphine on perceived sleep quality in patients with refractory breathlessness: A hypothesis generating study. *Respirology (Carlton, Vic.)* 21: 386–391.
27. Mercadante S, Fusco F, Caruselli A, Cartoni C, Masedu F, Valenti M, Aielli F (2017) Background and episodic breathlessness in advanced cancer patients followed at home. *Current medical research and opinion* 33: 155–160.
28. Meyer S, Reinhard H, Gottschling S, Nunold H, Graf N (2004) Pulmonary dysfunction in pediatric oncology patients. *Pediatric hematology and oncology* 21: 175–195.
29. Minchom A, Punwani R, Filshie J, Bhosle J, Nimako K, Myerson J, Gunapala R, Popat S, O'Brien MER (2016) A randomised study comparing the effectiveness of acupuncture or morphine versus the combination for the relief of dyspnoea in patients with advanced non-small cell lung cancer and mesothelioma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 61: 102–110.

30. Mori M, Shirado AN, Morita T, Okamoto K, Matsuda Y, Matsumoto Y, Yamada H, Sakurai H, Aruga E, Kaneishi K, Watanabe H, Yamaguchi T, Odagiri T, Hiramoto S, Kohara H, Matsuo N, Katayama H, Nishi T, Matsui T, Iwase S (2016) Predictors of response to corticosteroids for dyspnea in advanced cancer patients: a preliminary multicenter prospective observational study. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*.
31. O'Donnell DE, Neder JA, Harle I, Moran-Mendoza O (2016) Chronic breathlessness in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a major challenge for caregivers. *Expert review of respiratory medicine* 10: 1295–1303.
32. Okutan O, Tas D, Demirer E, Kartaloglu Z (2013) Evaluation of quality of life with the chronic obstructive pulmonary disease assessment test in chronic obstructive pulmonary disease and the effect of dyspnea on disease-specific quality of life in these patients. *Yonsei medical journal* 54: 1214–1219.
33. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE (2012) An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 185: 435–452.
34. Pergolizzi JV, Raffa RB, Marcum Z, Colucci S, Ripa SR (2016) Safety of Buprenorphine Transdermal System in the Management of Pain in Older Adults. *Postgraduate medicine*.
35. Pinna MAC, Bruera E, Moralo MJR, Correias MAS, Vargas RM (2015) 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. *The American journal of hospice & palliative care* 32: 298–304.
36. Pub Chem (2016) Buprenorphin. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=40400, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/40400> (17.10.2016).
37. Rajala K, Lehto JT, Saarinen M, Sutinen E, Saarto T, Myllarniemi M (2016) End-of-life care of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC palliative care* 15: 85.
38. Römpp H (1996) *Lexikon Chemie*. 10 Thieme, Stuttgart.
39. Schmitz A, Schulz C, Friebel U, Hohlfeld T, Bausewein C (2016) Patient-Controlled Therapy of Breathlessness in Palliative Care: A New Therapeutic Concept for Opioid Administration? *Journal of pain and symptom management* 51: 581–588.
40. Serrano S, Tobena M, Vidal M, Ferrer A, Millastre E, Ruiz Echarri M, Pajares I, Lopez D, Tres A, Lambea J (2009) Dyspnea in oncologic patients as an important cause of attendance in emergency room. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 27: e20705.
41. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingartner V, Bausewein C (2016) Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 10: CD007354.
42. Smallwood N, Le B, Currow D, Irving L, Philip J (2015) Management of refractory breathlessness with morphine in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Internal medicine journal* 45: 898–904.
43. Statistisches Bundesamt (2014) *Todesursachenstatistik*.

44. Stenton C (2008) The MRC breathlessness scale. *Occupational medicine (Oxford, England)* 58: 226–227.
45. Takeyasu M, Miyamoto A, Kato D, Takahashi Y, Ogawa K, Murase K, Mochizuki S, Hanada S, Uruga H, Takaya H, Morokawa N, Kishi K (2016) Continuous Intravenous Morphine Infusion for Severe Dyspnea in Terminally Ill Interstitial Pneumonia Patients. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 55: 725–729.
46. Varkey B (2010) Opioids for palliation of refractory dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Current opinion in pulmonary medicine* 16: 150–154.
47. Viscusi ER, Grond S, Ding L, Danesi H, Jones JB, Sinatra RS (2016) A comparison of opioid-related adverse events with fentanyl iontophoretic transdermal system versus morphine intravenous patient-controlled analgesia in acute postoperative pain. *Pain management* 6: 19–24.
48. Vozoris NT, O'Donnell DE (2016) The need to address increasing opioid use in elderly COPD patients. *Expert review of respiratory medicine* 10: 245–248.
49. Wiese CHR, Barrels UE, Graf BM, Hanekop GG (2009) Out-of-hospital opioid therapy of palliative care patients with "acute dyspnoea": a retrospective multicenter investigation. *Journal of opioid management* 5: 115–122.
50. Young J, Donahue M, Farquhar M, Simpson C, Rocker G (2012) Using opioids to treat dyspnea in advanced COPD: attitudes and experiences of family physicians and respiratory therapists. *Canadian family physician Medecin de famille canadien* 58: e401-7.

7 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die Wirkform von Morphin (Lüllmann et al. 2010)	2
Abbildung 2: Opioidrezeptoren und (Neben-) Wirkungen (Lüllmann et al. 2010)...	2
Abbildung 3: Buprenorphin (Pub Chem 2016)	6
Abbildung 4: Buprenorphinpflaster an einer Patientin (regio deltoidea)	7
Abbildung 5: Plasmakonzentrationsverlauf von TD BUP nach Al-Tawil et al.....	8
Abbildung 6: PKV orales vs. TD BUP nach Margetts & Sawyer È	9
Abbildung 7: Beobachtungsdesign	16
Abbildung 8: Auszug aus dem angewandten Fragebogen.....	17
Abbildung 9: Beobachtete Patienten.....	20
Abbildung 10: Patientenverteilung (N=26).....	21
Abbildung 11: Grunderkrankungen der Patienten (N=26)	23
Abbildung 12: Histogramm Symptomlast vor Opioidgabe (N=26).....	25
Abbildung 13: Verteilung der Patienten auf der MRC -Scale initial (N=26).....	26
Abbildung 14: Raucherstatus der eingeschlossenen Patienten (N=21).....	27
Abbildung 15: Veränderung der Dyspnoe auf der NAS (N=21).....	30
Abbildung 16: Dosisabhängige Veränderung der Dyspnoe in Ruhe (N=21)	31
Abbildung 17: Fallabhängige Veränderung des Sauerstoffflusses (N=21)	34
Abbildung 18: Vegetative Veränderungen unter TD BUP (N=21).....	35
Abbildung 19: Veränderung der Symptomlast unter Behandlung (N=21).....	37
Abbildung 20: Befundveränderungen Nausea (N=21).....	39

Abbildung 21: Befundveränderungen Stuhlgang (N=21)	41
Abbildung 22: Befundveränderungen Schlaf (N=21)	43
Abbildung 23: Befundveränderungen Tagesmüdigkeit (N=21)	44
Abbildung 24: Befundveränderungen Mobilität (N=21).....	46
Abbildung 25: Nebenwirkungen (N=21)	48
Abbildung 26: Subjektiv empfundene Linderung (N=21)	50
Abbildung 27: Subjektive Zufriedenheit mit der Therapie (N=21)	51
Abbildung 28: Subjektive Bewertung der Therapieform (N=21)	52
Abbildung 29: Subjektiv empfundene Betreuungsqualität (N=21).....	53

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einsatz und Wirkstärken der Opioide gem. der jew. FI.....	3
Tabelle 2: Mittelwerte auf der NAS vor / nach TD BUP.....	28
Tabelle 3: t-Test der Veränderungen auf der NAS vor /nach TD BUP.....	29
Tabelle 4: Mittelwerte der vegetativen Parameter vor / nach TD BUP.....	32
Tabelle 5: t-Test der Veränderung der veg. Parameter vor / nach TD BUP	33
Tabelle 6: t-Test der Veränderung der Symptomlast vor / nach TD BUP	37
Tabelle 7: Befundveränderungen Nausea vor / nach TD BUP	39
Tabelle 8: Befundveränderungen des Stuhlganges vor / nach TD BUP	41
Tabelle 9: Befundveränderungen des Schlafes vor / nach TD BUP	43
Tabelle 10: Befundveränderungen der Tagesmüdigkeit vor / nach TD BUP.....	45
Tabelle 11: Befundveränderungen Mobilität vor / nach TD BUP	47
Tabelle 12: Korrelation der Parameter vor / nach TD BUP	49

8 Abkürzungsverzeichnis

µg/h	Mikrogramm pro Stunde
6MWT	sechs-Minuten Gehtest
AF	Atemfrequenz
BMI	Body-Mass-Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	zirka
COPD	chronische obstruktive Lungenerkrankung
FI	Fachinformation
ggf.	gegebenenfalls
h	Stunde(n)
HCC	hepatozelluläres Karzinom
i.d.R.	in der Regel
i.v.	intravenös
IPF	idiopathische Lungenfibrose
jew.	jeweilig, jeweilig
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
l/min	Liter pro Minute
MÄ	Morphinäquivalent
max.	maximal
mg	Milligramm
MRC-Score	Medical-Research-Council-Score
MW	Mittelwert, Mittelwert
NAS	numerische Analogskala
o.g.	oben genannt
OIO	opioid-induzierte Obstipation
PCA-Pumpe	patientenkontrollierte Analgesiepumpe
PF	Pulsfrequenz
PKV	Plasmakonzentrationsverlauf
RCT	randomisiert-kontrollierte Studie
s.c.	subcutan
s.g.	so genannt
SD	Standardabweichung
SGRQ	Saint-George-Respiratory-Questionnaire
SOP	standard operating procedure
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung

TD BUP	transdermal appliziertes Buprenorphin
u.a.	unter anderem
veg.	vegetativ
Vgl.	Vergleich
WHO	World Health Organisation
z.B.	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem
zz.	zur Zeit

9 Publikationen und Dank

9.1 Publikationen

Postervortrag:

EAPC 2017 - 15th World Congress of the European Association for Palliative Care,
Progressing Palliative Care, 18 - 20 May 2017, Madrid, Spain

Ausgezeichnet als Top-3-Poster der Kategorie „Breathlessness“



Publikationen in Fachzeitschriften national:

Eingereicht und zur Publikation angenommen in: **Schmerzmedizin, Springer,**
Online ISSN 2364-1010

Publikationen in Fachzeitschriften international:

Eingereicht in: **BMC Palliative Care, ISSN 1472-684X, aktuell unter Review**

9.2 Dank

Ich bedanke mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Sven Gottschling für die Überlassung des Themas. Weiterhin bedanke ich mich bei Dr. med. Benjamin Gronwald für die Betreuung und allen Mitarbeitern des Zentrums für Palliativmedizin und Kinderschmerztherapie der Uniklinik Homburg für die konstruktive, angenehme und reibungslose Zusammenarbeit.

Die Erstellung der Arbeit war für mich besonders bereichernd durch die Gespräche mit den Patienten, denen ich zusammen mit ihren Familien hier auch noch einmal ausdrücklich danke. Ich möchte meine Erfahrungen dabei stets in Erinnerung behalten und in mein Handeln mit einfließen lassen.

Meiner Familie.

10 Lebenslauf

11 Anlagen

- Selbst entworfener Fragebogen (exemplarisch für Anamnese 1)
- Datenerfassungsbögen für Anamnese 1 und 2
- Poster: EAPC-Kongress 2017

Spezieller Anamnesebogen zur Beobachtung: palliative Therapie von akuter Atemnot mit Opioiden

ERSTANAMNESE

(Prof. Dr. med. Sven Gottschling, Dr. med. Benjamin Gronwald, Fabian Rings)

Lfd.-Patienten Nr.: _____

Datum der Anamnese, Anamnesenummer: _____/_____

I: Allgemeine Anamnese mit pulmonologischem Schwerpunkt:

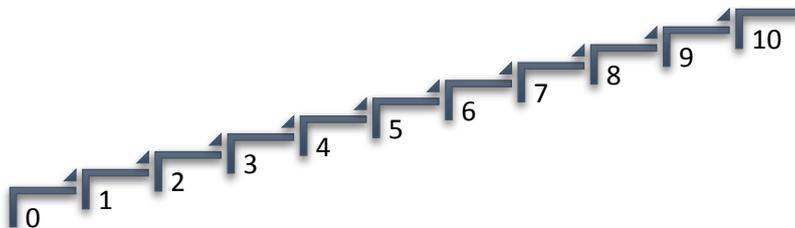
1. Mit welchen Beschwerden kommen Sie zu uns?

2. Sind Vorerkrankungen (insbes. an der Lunge und am Herzen) bei Ihnen bekannt/ diagnostiziert? Wenn ja; seit wann?

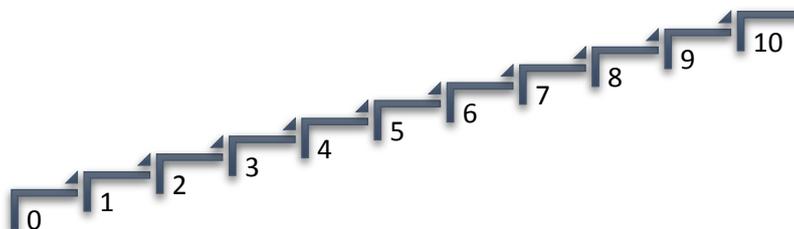
3. Verspüren Sie Atemnot; wenn ja, in welchen Situationen

	Grad der Luftnot bezogen auf körperliche Aktivitäten
<input type="checkbox"/>	keine Luftnot mit Ausnahme von anstrengendem Ausgleichssport
<input type="checkbox"/>	Kurzatmigkeit bei schnellem Gehen auf flacher Ebene oder bei Spaziergang an einem flachen Hügelanstieg
<input type="checkbox"/>	langsames Gehen als die meisten Menschen auf flacher Ebene oder notwendige Pause nach einem Kilometer (Meile) oder nach 15 Minuten Spaziergang bei eigener Geschwindigkeit
<input type="checkbox"/>	Pausen zum Luftholen nach Gehen von 100 m oder nach wenigen Minuten auf ebener Fläche
<input type="checkbox"/>	zu kurzatmig um das Haus zu verlassen, oder Kurzatmigkeit beim Umkleiden

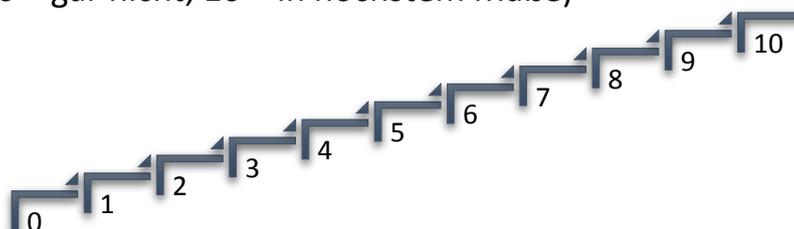
3.1. Wo ordnen Sie **aktuell** die Stärke der Atemnot ein, **wenn sie am geringsten ist**? (0 = keine; 10 = stärkste)



3.2. Wo ordnen Sie **aktuell** die Stärke der Atemnot ein, **wenn sie am stärksten ist**? (0 = keine; 10 = stärkste)



3.3. Wie sehr belastet Sie **aktuell** dieses Symptom in Ihrer Lebensqualität? (0 = gar nicht; 10 = in höchstem Maße)



4. Welche Medikamente nehmen Sie ein? Haben Sie bereits eine nicht-medikamentöse Therapie (Operation, Lungenvolumenreduktion, Bi-PAP etc.) erhalten; wenn ja, welche?

5. Haben Sie aktuell eine Sauerstofftherapie: nein ja, __l/min

II: Vegetative Anamnese:

1. Sind Sie derzeit mobil; benötigen Sie Hilfsmittel; wenn ja, welche?
 mobil (mit: _____) immobil, weil: _____
2. Haben Sie derzeit Appetit?
 ja, normal eher weniger kaum gar nicht, mir ist übel
3. Haben Sie Probleme mit dem Stuhlgang?
 nein, normal ja, Obstipation ja, Diarrhoe
4. Wie schlafen Sie derzeit?
 gut eher gut eher schlecht schlecht
5. Fühlen Sie sich derzeit tagsüber ausgeschlafen?
a. ja, voll
b. ich bin manchmal müde
c. ich bin oft müde
d. ich schlafe meistens
6. Rauchen Sie oder haben Sie geraucht?
_____ ; ___ PY

7. Können Sie Ihrer Meinung nach mit Ihrer Erkrankung derzeit wie gewohnt in ihrer Umgebung bleiben?

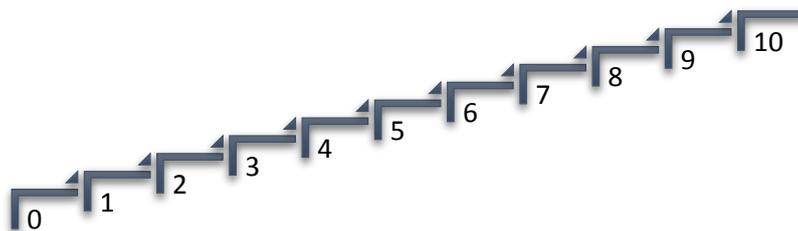
- a. ja, ich kann durch Therapie meine Symptome kontrollieren
- b. nein, meine Erkrankung erlaubt es mir nicht

III: Sozialanamnese:

1. Wie bewerten Sie aktuell Ihre Möglichkeit zur aktiven Teilnahme an ihrem Umfeld?

- a. ich kann an allem teilnehmen, was ich möchte
- b. ich kann viel von dem tun, was ich machen möchte
- c. ich kann nur sehr eingeschränkt teilnehmen
- d. ich kann gar nicht mehr teilnehmen

2. Wie wichtig ist/wäre Ihnen derzeit eine aktive Teilnahme an Ihrem Umfeld? (0 = gar nicht; 10 = sehr)



Datendokumentationsbogen 1: palliative Therapie von akuter Atemnot mit Opioiden

Daten 1 (D1)

(Prof. Dr. med. Sven Gottschling, Dr. med. Benjamin Gronwald, Fabian Rings)

Lfd.-Patienten Nr.: _____

Datum und Uhrzeit der Visite, Visitenummer : _____/_____/_____

1. Geschlecht: männlich weiblich
2. Geburtsdatum: _____
3. Größe: _____ cm_
4. Gewicht: _____ kg_

5. Kategorie: nicht-Malignompatient Malignompatient
6. Raucher: ja nein

7. SpO₂: _____ %_
8. AF: _____ /min_
9. MRC-Scale: _____

10. 6MWT:
 - 10.1. Puls vor: _____ bpm_
 - 10.2. RR vor: _____ mmHg_
 - 10.3. Puls nach: _____ bpm_
 - 10.4. RR nach: _____ mmHg_
 - 10.5. Distanz: _____ m_
 - 10.6. NICHT DURCHFÜHRBAR
 - 10.7. ABBRUCH

Datendokumentationsbogen 2: palliative Therapie von akuter Atemnot mit Opioiden

Daten 2 (D2)

(Prof. Dr. med. Sven Gottschling, Dr. med. Benjamin Gronwald, Fabian Rings)

Lfd.-Patienten Nr.: _____
Datum und Uhrzeit der Visite, Visitennummer: _____/_____

Die Punkte 1 bis 6 werden lediglich in D1 erhoben.

Zeitfenster zwischen D1 und D2: _____ h

Opioid Basis: _____

Opioid Rescue: _____

7. SpO₂: _____ %

8. AF: _____ /min

9. MRC-Scale: _____

10. 6 MWT:

10.1. Puls vor: _____ bpm

10.2. RR vor: _____ mmHg

10.3. Puls nach: _____ bpm

10.4. RR nach: _____ mmHg

10.5. Distanz: _____ m

10.6. NICHT DURCHFÜHRBAR

10.7. ABRUCH

Palliative treatment of dyspnea with transdermal applied buprenorphine

Rings F¹, Gottschling S¹, Gronwald B¹

⁽¹⁾ Center for Palliative Care and Pediatric Pain, University Hospital of Saarland, Homburg/Saar, Germany



UKS
Saarland University
Medical Center
Center for Palliative Care
and Pediatric Pain

Introduction

Background: Dyspnea is a distressing symptom of many terminal ill patients that has to be treated.¹ Opioid use against dyspnea is first line but off-label-use and there is still great restraint concerning the usage, despite recent guideline recommendations.²

Aim: Our investigation tries to answer if patients would benefit from transdermal (TD) applied buprenorphine (BUP) to reduce their basal dyspnea and if TD BUP is an effective and safe alternative for breathlessness-treatment.



Fig. 1: TD BUP applied to a patient (change once every 7 days)

Materials & Methods

All terminal-ill patients with refractory dyspnea treated by the Center for Palliative Care have been surveyed, all of them were opioid naive. We used numeric analog scales (NAS) for dyspnea, the Medical-Research-Council-dyspnea-scale³ (MRC) and following parameters: SpO₂, breathing frequency (BF) and pulse frequency (PF). They were measured before and two days after (48h to 72h) starting the therapy with low-dose TD BUP (up to 5µg/h). Treatment effectiveness and patient satisfaction were also enquired.



Fig. 2: patient with dyspnea⁴

Results

N=21 patients (mainly MRC-Score 5 before treatment) have been interviewed. We could show, that after treatment with low-dose TD BUP the base-line dyspnea could be reduced significantly: most of our patients had a benefit (Figure 3 and 4).

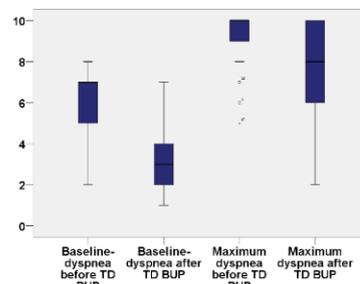


Fig. 3: Boxplot of changes measured with NAS

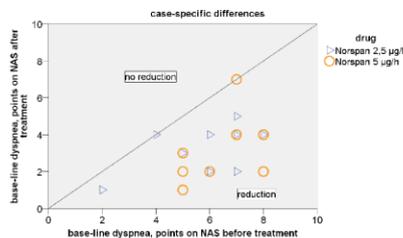


Fig. 4: case-specific reduction of base-line dyspnea

Table 1 shows the t-Test results for the numerical analog scales and the vital parameters. Base-line dyspnea could be significantly ($p < 0.05$) reduced to 3.1 points on NAS. This is nearly acceptable for most of our patients. TD BUP was not strong enough to reduce the severity of maximum dyspnea attacks: Even significantly reduced, a post-interventional score of 7.52 points is still too distressing and has to be improved.

	average before	average after	mean difference	p
base-line dyspnea, points on NAS	6.24	3.10	-3.143	.000
max. dyspnea, points on NAS	9.19	7.52	-1.667	.001
BF per minute	27.29	20.10	-7.190	.000
PF per minute	95.86	88.43	-7.429	.001
SpO ₂ (%)	95.43	97.10	+1.667	.009

Table 1: t-Test of differences

We also could measure a positive effect on the pathophysiology of dyspnea: the mean BF could be significantly reduced to a nearly physiological range, even though the PF decreased. There was no decrease of the average SpO₂ under treatment, rather it increased significantly (oxygen-flow has not been increased).

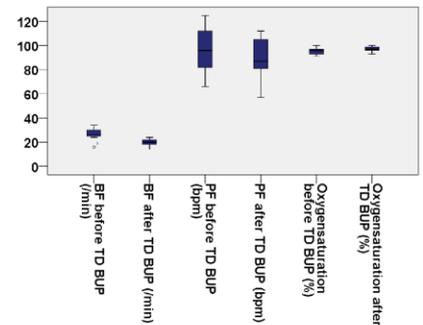


Fig. 5: Boxplot of changes (vegetative parameters)

The majority of our patients felt (rather) relieved (85.7%) and were (rather) satisfied (90.5%). There have not been any severe complications like breathing-depression or too strong sedation. Most of our patients did not have any side effects (85.7%), some had new upcoming nausea.

Conclusions

Transdermal buprenorphine seems to be a safe and effective option to treat refractory basal dyspnea. Patients felt relieved with this treatment and the pathophysiology seems to be influenced well. TD BUP should be combined with a short-acting opioid to break through severe dyspnea attacks. Because there have not been any severe complications, TD BUP is an interesting alternative for out-patients: It is non-invasive and easy to apply (in contrast to subcutaneous morphine). Further investigations in a randomized, controlled trial with a higher number of patients have to be done, because there is a high risk of bias in our setting.

References and Sources:

- Mercadante S, Fusco F, Carusi A, et al. Background and episodic breathlessness in advanced cancer patients followed at home. *Curr Med Res Opin* 2017;33:155-60.
- Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Palliativmedizin, Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 1.1. AWMF-Registernummer: 128/001OL 2015.
- Stenton C. The MRC breathlessness scale. *Occup Med (Lond)* 2008;58:226-7.
- from: <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/asthma/article/855777/ottawa-copd-risk-scale-neue-skala-copd-notfall.html> (23.04.2017)