

Dyspneu in de palliatieve fase

Landelijke richtlijn, Versie: 3.0

Laatst gewijzigd: 22-12-2015

Methodiek: Evidence based

Verantwoording: Werkgroep richtlijn
Dyspneu

Inhoudsopgave

<u>Inleiding</u>	1
<u>Definitie dyspneu</u>	3
<u>Voorkomen en beloop</u>	4
<u>Ontstaanswijzen</u>	6
<u>Oorzaken</u>	8
<u>Diagnostiek</u>	10
<u>Beleid en behandeling</u>	13
<u>Integrale zorg</u>	13
<u>Behandeling van de oorzaak</u>	17
<u>Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling</u>	18
<u>Ademhalingsoefeningen</u>	23
<u>Ontspanningsoefeningen</u>	26
<u>Psychologische ondersteuning</u>	27
<u>Acupunctuur / acupressuur</u>	28
<u>Hulpmiddelen bij het lopen</u>	30
<u>Vibratie thoraxwand</u>	31
<u>Neurostimulatie</u>	32
<u>Luchtbevochtiging</u>	34
<u>Ventilator</u>	34
<u>Zuurstof</u>	35
<u>Niet-invasieve beademing</u>	39
<u>Uitzuigen</u>	42
<u>Symptomatische medicamenteuze behandeling</u>	42
<u>Samenvatting</u>	54
<u>Referenties</u>	57
<u>Bijlagen</u>	70
<u>Disclaimer</u>	118

Inleiding

Literatuurbespreking:

Aanleiding

De eerste versie van de richtlijn Dyspnoe en hoesten werd in 1994 geschreven als onderdeel van de richtlijnen palliatieve zorg van het Integraal Kankercentrum Midden Nederland. De richtlijn werd in 2005 herschreven en opgenomen in de eerste druk van het richtlijnenboek van de Vereniging van Integrale Kankercentra.

In 2010 is de richtlijn opgesplitst in twee aparte richtlijnen over dyspnoe en [Hoesten](#); het stuk over reutelen werd opgenomen in de richtlijn [Zorg in de stervensfase](#).

In 2014 heeft het platform PAZORI (Palliatieve Zorg Richtlijnen) besloten prioriteit te geven aan de revisie van de richtlijn Dyspneu. PAZORI bestaat uit gemandateerde leden van diverse beroeps-, wetenschappelijke en patiëntenverenigingen. Het platform adviseert IKNL bij richtlijnontwikkeling, -implementatie en -evaluatie. PAZORI signaleert knelpunten, prioriteert richtlijnonderwerpen, stimuleert verbetering van richtlijnmethodiek en de integratie van palliatieve zorg in tumorspecifieke richtlijnen. In augustus 2014 is voor de huidige revisie een nieuwe werkgroep samengesteld, waarvoor mandaat is verkregen bij de relevante wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen (zie [bijlage 2](#) en zie [bijlage 3](#)). De huidige versie werd door de werkgroep vastgesteld op 14 september 2015 en ter autorisatie aangeboden op 20 oktober 2015.

Doel

Een richtlijn is een aanbeveling ter ondersteuning van de belangrijkste knelpunten uit de dagelijkse praktijk. Deze richtlijn is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek of consensus. De richtlijn Dyspneu geeft aanbevelingen over diagnostiek, beleid en behandeling van patiënten met (het symptoom) dyspneu in de palliatieve fase en beoogt hiermee de kwaliteit van de zorgverlening te verbeteren. Wanneer de palliatieve fase aanvangt is bij aandoeningen zoals hartfalen en COPD moeilijk aan te geven. Conform de Zorgmodule palliatieve zorg kan hiervoor een ingeschatte levensverwachting van korter dan 1 jaar worden aangehouden [Spreeuwenberg 2013⁴⁶].

Doelpopulatie

De richtlijn is van toepassing op alle volwassen patiënten (> 18 jaar) met dyspneu in de palliatieve fase (ongeacht de onderliggende aandoening).

Doelgroep

Deze richtlijn is bestemd voor alle professionals die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met dyspneu in de palliatieve fase, die last hebben van dyspneu (onder andere ten gevolge van kanker, COPD en/of hartfalen), zoals huisartsen, specialisten ouderengeneeskunde, medisch specialisten (onder andere longartsen en cardiologen), apothekers, verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, physician assistants en fysiotherapeuten.

Werkwijze

De werkgroep is op 15 september 2014 voor de eerste maal bijeengekomen. Op basis van een eerste inventarisatie van de knelpunten door de werkgroepleden is, door middel van een enquête onder professionals en patiënten(vertegenwoordigers) een knelpunteninventarisatie gehouden. Na het versturen van de enquête hebben 275 professionals en 7 patiënten gereageerd en knelpunten geprioriteerd en/of ingebracht. De twee meest relevante knelpunten (zie [bijlage 6](#)) zijn uitgewerkt tot uitgangsvragen (zie [bijlage 7](#)).

Op basis van de uitkomsten van de enquête zijn de onderwerpen medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling van patiënten met dyspneu uitgewerkt volgens de evidence based methodiek GRADE. Voor iedere uitgangsvraag werd uit de richtlijnwerkgroep een subgroep geformeerd. Bij de beantwoording van deze uitgangsvragen verzorgde een externe methodoloog het literatuuronderzoek. Dit betrof het uitvoeren van een systematische literatuursearch, het kritisch beoordelen van de literatuur en het verwerken van de literatuur in evidence tabellen. Daarnaast werd door de methodoloog een concept literatuurbespreking met bijbehorende conclusies aangeleverd voor deze uitgangsvragen. Vervolgens pasten de subwerkgroepleden, na interne discussie met de methodoloog, de concept literatuurbespreking en conclusies aan en stelden overwegingen en aanbevelingen op.

De overige onderwerpen uit de vorige versie van de richtlijn zijn consensus based herschreven. De werkgroepleden raadpleegden de door hen zelf verzamelde relevante literatuur. Op basis hiervan hebben de werkgroepleden de conclusies, overige overwegingen en aanbevelingen herzien.

De werkgroep heeft gedurende 9 maanden gewerkt aan de tekst van de conceptrichtlijn. Alle teksten zijn tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren door de werkgroep geaccordeerd. De conceptrichtlijn is op 9 juni 2015 ter becommentariëring aangeboden op <http://pallialine.nl/> en aan alle voor de knelpuntenanalyse benaderde wetenschappelijke, beroeps- en patiëntenverenigingen en de landelijke en regionale werkgroepen. Het commentaar geeft input vanuit het veld om de kwaliteit en de toepasbaarheid van de conceptrichtlijn te optimaliseren en landelijk draagvlak voor de richtlijn te genereren. Alle commentaren werden vervolgens beoordeeld en verwerkt door de richtlijnwerkgroep. Aan de commentatoren is teruggekoppeld wat met de reacties is gedaan. De richtlijn is inhoudelijk vastgesteld op 14 september 2015. Ten slotte is de richtlijn ter autorisatie/accordering gestuurd naar de betrokken verenigingen/instanties (zie [bijlage 2](#) autoriserende verenigingen).

Voor meer informatie over:

- Geldigheid (zie [bijlage 1](#))
- Algemene gegevens (zie [bijlage 2](#))
- Samenstelling werkgroep (zie [bijlage 3](#))
- Belangenverklaringen (zie [bijlage 4](#))
- Inbreng patiëntenperspectief (zie [bijlage 5](#))
- Knelpunteninventarisatie (zie [bijlage 6](#))
- Uitgangsvragen (zie [bijlage 7](#))
- Zoekverantwoording (zie [bijlage 8](#))
- Evidencetabellen (zie [bijlage 9](#))
- Methode ontwikkeling (zie [bijlage 10](#))
- Implementatie (zie [bijlage 11](#))
- Evaluatie (zie [bijlage 12](#))
- Kennishiaten dyspneu in de palliatieve fase (zie [bijlage 13](#))

Definitie dyspneu

Literatuurbespreking:

Dyspneu wordt omschreven als een onaangename gewaarwording van de ademhaling [Van den Aardweg 2013⁴⁰, Parshall 2012⁴³, de Peuter 2004⁴⁴]. Patiënten benoemen het als kortademigheid of benauwdheid en kunnen het omschrijven als 'het gevoel lucht te kort te komen', 'honger naar lucht', 'moeite met ademen' of 'een zwaar gevoel op de borst'. In alle definities en beschrijvingen van dyspneu wordt het subjectieve en beangstigende karakter benadrukt.

Er is geen duidelijke relatie tussen het (subjectieve) gevoel van dyspneu en objectieve parameters zoals zuurstofgehalte van het bloed of prestatievermogen. De situatie is vergelijkbaar met die bij pijn: 'de patiënt is zo dyspnoïsch, als hij zelf zegt te zijn'.

De impact van dyspneu is groot, zowel op de patiënt als op de naasten, mede door de functionele beperkingen op fysiek en sociaal gebied. Dyspneu vermindert de kwaliteit van leven sterk en wordt in de palliatieve fase soms als een indringender probleem ervaren dan pijn [Booth 2003⁴¹]. Patiënten met dyspneu in de laatste levensfase willen minder graag verder leven en hebben ook een kortere levensverwachting dan palliatieve patiënten zonder dyspneu [Homsí 2007⁴², Tataryn 2002⁴⁷].

Ervaart een patiënt dyspneu die tijdelijk ernstiger of onaangenamer is dan de normale fluctuaties in dyspneu of die uitsluitend aanvalsgewijs optreedt (zonder chronische dyspneu), dan wordt dit **aanvalsgewijze dyspneu** ('*episodic dyspnoea*') genoemd. Dit kan onvoorspelbaar zijn of worden uitgelokt door prikkels zoals inspanning, emoties, omgevingsfactoren (bijvoorbeeld stof, temperatuur, infectie en/of koorts) [Simon 2014⁴⁵].

Conclusies:

Dyspneu is een onaangename gewaarwording van de ademhaling.
Van den Aardweg 2013⁴⁰, Parshall 2012⁴³, de Peuter 2004⁴⁴

Aanvalsgewijze dyspneu is dyspneu die tijdelijk ernstiger of onaangenamer is dan de normale fluctuaties in dyspneu of die uitsluitend aanvalsgewijs optreedt.
Simon 2014⁴²

Voorkomen en beloop

Literatuurbespreking:

Prevalentie van (doorbraak)dyspneu

In de literatuur worden de volgende prevalenties voor dyspneu aangegeven [Dudgeon 2001⁵⁰, Janssen 2008⁵¹, Moens 2014⁵², Solano 2006⁵⁴, Teunissen 2007⁵⁵].

Tabel 1. Prevalenties dyspneu

	Moens	Solano	Janssen	Teunissen	Dudgeon
Kanker	16-77% ¹	10-70%		35% ²	46%
Longkanker					84%
COPD	56-98%	90-95%	56-98% (mediaan 94%)		
Hartfalen	18-88%	60-88%	18-88% (mediaan 72%)		
Nierfalen	11-82%	11-62%	5-82% (mediaan 52%)		
Dementie	12-52%				
Aids	43-62%	11-62%			
Motor Neuron ziekten	81-88%				
Multipele sclerose	26%				

¹ Range van de gemiddeldes van verschillende studies

² Gemiddelde

De grote verschillen in de percentages van de reviews van Moens, Solano en Janssen hangen waarschijnlijk samen met verschillen in het stadium van de ziekte van de in de review opgenomen studies [Janssen 2008⁵¹, Moens 2014⁵², Solano 2006⁵⁴]. In de reviews van Teunissen en Dudgeon is het gemiddelde weergegeven van de verschillende studies [Dudgeon 2001⁵⁰, Teunissen 2007⁵⁵]. In de systematische review bij patiënten met kanker van Teunissen is het grootste aantal studies opgenomen. Om die reden wordt gekozen voor de prevalentie van 35% die in deze review is gevonden.

Aanvalsgewijze dyspneu komt voor bij 80% van de patiënten met COPD [Weingärtner 2015⁵⁶] en bij 56-81% van de patiënten met een gevorderd stadium van kanker [Reddy 2009, Weingärtner 2015⁵⁶]. In de studie van Reddy had 68% van de patiënten minder dan 5 episodes per dag [Reddy 2009¹⁸⁵]. In de studie van Weingärtner had 50% van de patiënten met kanker of COPD 1-3 episodes per dag en 22.5% >3 episodes per dag [Weingärtner 2015⁵⁶]. Patiënten met COPD rapporteerden ernstiger aanvalsgewijze dyspneu dan patiënten met longkanker (gemiddeld Borg scale: 6.2 (standaarddeviatie 2.1) vs. 4.2 (1.9); $p < 0.001$). De duur van de aanvalsgewijze dyspneu was bij COPD langer dan bij longkanker: mediane duur 7 min (range 0-600) vs. 5 min (0.3-120), $p = 0.002$ [Weingärtner 2015⁵⁶]; Simon beschrijft dat 75% van de episodes van aanvalsgewijze dyspneu korter dan 10 minuten duurt [Simon 2014⁵³].

Beloop van dyspneu

Bij patiënten met kanker, COPD en hartfalen nemen zowel de prevalentie van dyspneu als de gemiddelde intensiteit ervan toe in de laatste drie maanden voor het overlijden [Bausewein 2010⁴⁸, Currow 2010⁴⁹]. Dat geldt ook voor patiënten die aandoeningen hebben die niet direct cardiorespiratoire systemen aantasten [Currow 2010⁴⁹]. Waarschijnlijk komt dat door comorbiditeit (longembolieën, obstructieve of interstitiële longziekten, hartfalen, anemie), algehele fysieke achteruitgang en zwakte van de ademhalingspijpen. Er is een grote variatie in het beloop van dyspneu bij patiënten met kanker en patiënten met COPD [Bausewein 2010⁴⁸]. Zowel de ernst als de duur van de dyspneu is in het algemeen groter bij patiënten met

COPD en met hartfalen dan bij patiënten met kanker in de palliatieve fase [Bausewein 2010⁴⁸, Currow 2010⁴⁹].

Conclusies:

Dyspneu komt voor bij 35% van de patiënten met kanker in de palliatieve fase. De prevalentie is afhankelijk van het soort kanker. Zowel de prevalentie als de ernst van de dyspneu nemen toe in de laatste drie maanden voor het overlijden.

Dudgeon 2001⁵⁰, Currow 2010⁴⁹, Teunissen 2007⁵⁵

Dyspneu komt voor bij:

- 94% (range 56-98%) van de patiënten met een gevorderd stadium van COPD
- 72% (range 18-88%) van de patiënten met een gevorderd stadium van hartfalen
- 52% (range 5-82%) van de patiënten met eindstadium van nierfalen

De prevalentie en de ernst van dyspneu bij COPD en hartfalen nemen toe in de laatste drie maanden voor het overlijden.

Currow 2010⁴⁹, Janssen 2008⁵¹, Moens 2014⁵², Solano 2006⁵⁴

Dyspneu komt voor bij:

- 12-52% van de patiënten met dementie
- 11-62% van de patiënten met Aids
- 81-88% van de patiënten met motor neuron disease
- 26% van de patiënten met multipele sclerose

Moens 2014⁵², Solano 2006⁵⁴

Aanvalsgewijze dyspneu komt voor bij 80% van de patiënten met COPD en 56-81% van de patiënten met kanker. Het treedt meestal enkele malen per dag op en duurt bij 75% van de episodes korter dan 10 minuten.

Simon 2014⁵³, Weingärtner 2015⁵⁶, Reddy 2009¹⁸⁵

Ontstaanswijzen

Literatuurbespreking:

Er zijn vier soorten dyspneu, die ieder hun eigen ontstaanswijze hebben, door patiënten op specifieke wijze beschreven kunnen worden en op verschillende manieren behandeld kunnen worden [Van den Aardweg 2013⁵⁷, Lansing 2009⁵⁸, Parshall 2012⁶⁰, Nishino 2011⁵⁹]:

1. Luchthonger (omschreven als: het gevoel lucht te kort te komen, honger naar lucht, diep ademen)
De ademhaling zorgt ervoor dat de zuurstof- en koolzuurspanning alsmede de zuurgraad van het bloed binnen nauwe grenzen gehandhaafd blijven. Het ademhalingscentrum in het verlengde merg reguleert de ademhaling. Hier komen de impulsen binnen vanuit chemoreceptoren die liggen in het glomus caroticum en in de aorta (perifeer) en in het verlengde merg (centraal). Deze chemoreceptoren reageren op de zuurstof- en koolzuurspanning en de zuurgraad van het bloed. Stijging van het koolzuurgehalte, daling van het zuurstofgehalte en/of toename van de zuurgraad (lage pH) leiden tot stimulatie van het ademcentrum. Een stijging van het koolzuurgehalte is daarbij een sterkere prikkel dan een daling van het zuurstofgehalte. Als gevolg van de stimulatie van het ademcentrum treedt de sensatie van dyspneu (in de vorm van luchthonger) op en wordt de ademhaling gestimuleerd. Dit leidt tot inflatie van de long. Activering van receptoren in de long door de inflatie leidt vervolgens via de n. vagus weer tot remming van het ademcentrum.
Aangrijpingspunten voor behandeling van luchthonger kunnen zijn:
 - ◆ correctie van bloedgassen (bijvoorbeeld door toediening van zuurstof of beademing) of van de zuurgraad van het bloed
 - ◆ demping van het ademcentrum (bijvoorbeeld door toediening van opioïden) of
 - ◆ bevordering van de longinflatie (bijvoorbeeld door luchtwegverwijders of non-invasieve beademing)
2. Het gevoel van ademarheid (omschreven als: zwaar ademen, moeite met ademen)
Dyspneu ontstaat hierbij doordat iemand moeite moet doen om te ademen, bijvoorbeeld als gevolg van:
 - ◆ een verhoogde weerstand in de luchtwegen (bijvoorbeeld door bronchusobstructie)
 - ◆ een stijve long (bijvoorbeeld bij longfibrose)
 - ◆ een stijve borstwand (bijvoorbeeld door pleuritis carcinomatosa)
 - ◆ overgewicht
 - ◆ zwakte van de ademhalingsspieren (bijvoorbeeld bij ALS)Hierbij kunnen de bloedgassen normaal zijn. Dyspneu als gevolg van een gevoel van verhoogde ademarheid wordt meestal als minder onaangenaam ervaren dan dyspneu als gevolg van luchthonger.
Dyspneu door verhoogde ademarheid kan worden verminderd door luchtwegverwijders, niet-invasieve beademing, gewichtsreductie bij overgewicht of ademspiertraining.
3. Een strak gevoel op de borst (omschreven als een zwaar of benauwd gevoel op de borst)
Dyspneu ontstaat hierbij door bronchospasme, bijvoorbeeld bij astma. Hierbij hoeft er geen sprake te zijn van zuurstoftekort of koolzuurstapeling. Deze vorm speelt in de palliatieve fase zelden een rol, behalve als er sprake is van astma als comorbiditeit. Deze vorm van dyspneu kan worden verminderd door toediening van bronchusverwijders.
4. Een snelle ademhaling als gevolg van stimulatie van pulmonale C-vezels (in de n. vagus) door longvaatovervulling en longoedeem, meestal als gevolg van hartfalen. Deze vorm van dyspneu kan worden verminderd door toediening van diuretica.

De bovengenoemde soorten dyspneu verschillen van elkaar met betrekking tot:

- de subjectieve ervaring van de patiënt
- het zuurstof- en koolzuurgehalte van het bloed; dyspneu kan ook optreden bij een normaal zuurstof- en koolzuurgehalte
- de mogelijke oorzaken. Omgekeerd kunnen bij één oorzaak meerdere types dyspneu optreden. Zo kan bij dyspneu door hartfalen naast de snelle ademhaling ook luchthonger en het gevoel van ademarheid een rol spelen
- de mogelijke behandeling

Iedere vorm van dyspneu kan leiden tot een emotionele reactie (vooral angst) en gepaard gaan met gedachtes of cognities [Van den Aardweg 2013⁵⁷, Nishino 2011⁵⁹, De Peuter 2004⁶¹]. Deze respons speelt

zich af in de Insula Reilii van de rechter hersenhemisfeer en onderdelen van het limbische systeem (een groep structuren in de hersenen, die betrokken zijn bij emotie en motivatie). Men spreekt hierbij wel over respectievelijk de affectieve en de cognitieve dimensie van dyspneu [Lansing 2009⁵⁸]. Bij dyspneu speelt vaak de angst (emotie) om te stikken (cognitie) een rol. Dit kan van grote invloed zijn op de beleving van de dyspneu. Het confronterende en soms levensbedreigende karakter van dyspneu kan ook leiden tot existentiële vragen en problemen (existentiële dimensie). Dyspneu leidt vervolgens tot gedrag (gedragsmatige dimensie), dat weer van invloed kan zijn op de dyspneu. De waarneming van de dyspneu (sensorische dimensie) en de affectieve, cognitieve, existentiële en gedragsmatige dimensie van dyspneu bepalen uiteindelijk de beleving van de dyspneu. Naar analogie van pijn spreekt men ook wel van 'total dyspnoea'. Goede diagnostiek en behandeling van dyspneu is alleen mogelijk als aandacht wordt besteed aan alle dimensies van het symptoom.

Conclusies:

Het is aannemelijk dat de ontstaanswijze van dyspneu bij patiënten in de palliatieve fase afhankelijk is van het soort dyspneu:

1. luchthonger: door een stapeling van koolzuur, een tekort aan zuurstof en/of verhoging van de zuurgraad (=een verlaging van de pH) van het bloed
2. het gevoel van ademarheid: door verhoogde ademarheid en/of zwakte van de ademhalingspijpen
3. strak gevoel op de borst: door bronchoconstrictie bij astma
4. snelle ademhaling: door stimulatie van C-vezels in de long door longvaatovervulling en/of longoedeem

De verschillende vormen verschillen van elkaar met betrekking tot de subjectieve ervaring, de relatie met zuurstof- en koolzuurgehalte van het bloed en de mogelijke oorzaken en behandeling.

Bij één oorzaak kunnen verschillende vormen van dyspneu optreden.

Van den Aardweg 2013⁵⁷, Lansing 2009⁵⁸, Parshall 2012⁶⁰, Nishino 2011⁵⁹

Experts zijn van mening dat emotionele reacties (affectieve dimensie), gedachtes (cognitieve dimensie), existentiële vragen en problemen (existentiële dimensie) en gedrag (gedragsdimensie) van invloed zijn op de beleving van dyspneu.

Van den Aardweg 2013⁵⁷, Lansing 2009⁵⁸, Nishino 2011⁵⁹, De Peuter 2004⁶¹

Oorzaken

Literatuurbespreking:

Dyspneu kan worden veroorzaakt door [Chan 2010⁶³, Hui 2013⁶⁴, Shadd 2009⁶⁵, Wymenga 2003⁶⁶]:

- de ziekte zelf (bijvoorbeeld kanker, COPD of hartfalen)
- complicaties van de ziekte (bijvoorbeeld pneumonie of longembolie)
- gevolgen van behandeling (bijvoorbeeld na pneumonectomie of als bijwerking van medicatie)
- comorbiditeit, bijvoorbeeld hartfalen

Een andere benadering voor de oorzaken van dyspneu berust op de plaats van ontstaan:

- bovenste luchtwegen (trachea, hoofdbronchus, stambronchus)
 - ◆ obstructie (bijvoorbeeld door tumor, oedeem, bijvoorbeeld ten gevolge van allergische reactie, secreet, aspiratie van corpus alienum, dubbelzijdige stembandparese door uitval van de n. recurrens beiderzijds)
- pulmonaal
 - ◆ afname ventilerend oppervlak ten gevolge van:
 - ◇ operatie (lobectomie, pneumonectomie)
 - ◇ atelectase
 - ◇ zeer uitgebreide parenchymateuze longmetastasen
 - ◆ interstitiële afwijkingen (waardoor gestoorde diffusie) ten gevolge van:
 - ◇ bestralingspneumonitis/fibrose
 - ◇ longafwijkingen ten gevolge van medicamenten (bijvoorbeeld chemotherapie of targeted therapy)
 - ◇ lymphangitis carcinomatosa
 - ◇ vochtretentie ten gevolge van nierfalen of antitumortherapie (progestativa, docetaxel)
 - ◇ andere interstitiële longaandoeningen (bijvoorbeeld longfibrose, sarcoidose)
 - ◆ astma/COPD
 - ◆ pneumonie
 - ◆ longembolie
- extrapulmonaal/intrathoracaal
 - ◆ pleuravocht (pleurale metastasen door carcinoom (pleuritis carcinomatosa), mesothelioom, melanoom of maligne lymfoom, infectieus, hartfalen)
 - ◆ pneumothorax
 - ◆ vena cava superior syndroom
- cardiaal (hartfalen)
 - ◆ myocardaandoening (ischaemie, cardiomyopathie)
 - ◆ kleplijden
 - ◆ pericarditis (carcinomatosa, infectieus)
 - ◆ ritme- of geleidingsstoornissen
- overige
 - ◆ zwakte van de ademhalingsspieren
 - ◇ neuromusculaire aandoeningen (bijvoorbeeld ALS)
 - ◇ paraneoplastisch (bijvoorbeeld Lambert-Eaton syndroom)
 - ◇ door inactiviteit
 - ◇ in het kader van het anorexie-cachexie-syndroom
 - ◆ diafragmahoogstand (bijvoorbeeld door ascites, massale levermetastasen of parese n. phrenicus)
 - ◆ thoraxdeformiteit (kyfoscoliose)
 - ◆ overgewicht
 - ◆ anemie
 - ◆ metabole acidose (bijvoorbeeld diabetische keto-acidose)
 - ◆ psychogene (angst, spanning en/of depressie) en existentiële factoren

Meerdere factoren kunnen een rol spelen bij één patiënt. In een recent onderzoek bij 299 patiënten met kanker en dyspneu, die waren opgenomen in een ziekenhuis, was anemie de meest voorkomende potentiële oorzaak c.q. bijdragende factor (78%). Gevolgd door pleuravocht (56%), pneumonie (48%),

longmetastasen (42%), atelectase (41%) en COPD (10%) [Hui 2013⁶⁴].

Conclusies:

Bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase kunnen de volgende oorzaken een rol spelen:

- obstructie bovenste luchtwegen (bijvoorbeeld door tumor, oedeem ten gevolge van allergische reactie, secreet, aspiratie van corpus alienum, dubbelzijdige stembandparese door uitval van de n. recurrens beiderzijds)
- afname ventilerend oppervlak ten gevolge van:
 - ◆ operatie (lobectomie, pneumonectomie)
 - ◆ atelectase
 - ◆ zeer uitgebreide parenchymateuze longmetastasen
- interstitiële afwijkingen ten gevolge van:
 - ◆ bestralingspneumonitis/fibrose
 - ◆ longafwijkingen ten gevolge van medicatie (bijvoorbeeld chemotherapie of targeted therapy)
 - ◆ lymphangitis carcinomatosa
 - ◆ vochtretentie ten gevolge van nierfalen of antitumortherapie (progestativa, docetaxel)
 - ◆ andere interstitiële longaandoeningen (bijvoorbeeld longfibrose, sarcoidose)
- astma/COPD
- pneumonie
- longembolie
- pleuravocht (pleurale metastasen door carcinoom (pleuritis carcinomatosa), mesothelioom, melanoom of maligne lymfoom, infectieus, hartfalen)
- pneumothorax
- vena cava superior syndroom
- cardiaal: hartfalen door myocardaandoening (ischaemie, cardiomyopathie), kleplijden, pericarditis (carcinomatosa, infectieus), ritme- of geleidingsstoornissen
- zwakte van de ademhalingsspieren (neuromusculaire aandoeningen, paraneoplastisch, door inactiviteit en/of bij het anorexie-cachexie-syndroom)
- diafragmahoogstand (bijvoorbeeld door ascites, massale levermetastasen of parese n. phrenicus)
- thoraxdeformiteit (kyfosciose)
- overgewicht
- anemie
- metabole acidose (bijvoorbeeld diabetische keto-acidose)
- psychogene (angst, spanning en/of depressie) en existentiële factoren

Meerdere oorzaken kunnen een rol spelen bij één patiënt.

Booth 2008⁶², Chan 2010⁶³, Hui 2013⁶⁴, Shadd 2009⁶⁵, Wymenga 2003⁶⁶

Diagnostiek

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Welke diagnostiek is zinvol om te verrichten bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase?

Aanbevelingen

Voor de diagnostiek van dyspneu bij patiënten in de palliatieve fase:

- Doe altijd een volledige anamnese, gericht op de dyspneu, de begeleidende symptomen, de mogelijke oorza(a)k(en), de impact voor het dagelijks functioneren en de emotionele, cognitieve, existentiële en gedragsmatige dimensies ervan.
- Doe altijd een lichamelijk onderzoek.
- Overweeg het gebruik van meetinstrumenten:
 - ◆ een symptoomscore met behulp van een numeric rating scale, vooral om de mate van dyspneu te vervolgen in de loop van de tijd en om het effect van behandeling te evalueren
 - ◆ een multidimensioneel instrument (zoals de [Chronic Respiratory Disease Questionnaire](#) (CRQ) bij COPD) om alle dimensies van dyspneu in beeld te brengen en te vervolgen
 - ◆ het [Utrecht Symptoom Dagboek](#) (bij patiënten met kanker) om zowel dyspneu als een aantal andere veel voorkomende symptomen (die ook met de dyspneu kunnen samenhangen) in kaart te brengen en te vervolgen
- Doe op indicatie aanvullend onderzoek:
 - ◆ meting van de zuurstofsaturatie met een pulse-oxymeter
 - ◆ laboratoriumonderzoek: Hb, BNP, D-dimeer, glucose, arterieel bloedgas
 - ◆ kweken van sputum en/of bloed
 - ◆ beeldvormend onderzoek: X-thorax, CT-thorax, CT-angiografie, echocardiografie
 - ◆ longfunctieonderzoek
 - ◆ ECG
 - ◆ bronchoscopie
- Maak bij de keuze voor aanvullende diagnostiek een afweging van haalbaarheid en therapeutische consequenties, mede in het licht van de wens van de patiënt, zijn of haar verblijfplaats en de levensverwachting.

Literatuurbespreking:

Het doel van diagnostiek bij dyspneu in de palliatieve fase is het in kaart brengen van de dyspneu, de begeleidende symptomen, de mogelijke oorzaken, de impact voor het dagelijks functioneren, de beleving ervan en hoe patiënten er mee omgaan [Chan 2011⁶⁸].

Het is van groot belang dat er bij de diagnostiek een multidimensionale benadering wordt toegepast waarbij ook gekeken wordt naar de emotionele, cognitieve, existentiële en gedragsmatige dimensies (zie hoofdstuk [Ontstaanswijzen](#)) [Lansing 2009⁷³].

De mate van dyspneu is een subjectieve beleving, welke niet goed vast te leggen is met objectieve onderzoeken. Hiervoor kunnen gevalideerde meetinstrumenten gebruikt worden waarbij de patiënt zelf de mate van dyspneu weergeeft [Dorman 2007⁷⁰, Bausewein 2007⁶⁷, Johnson 2010⁷²]. Op deze manier kan ook het effect van de behandeling worden beoordeeld.

De basis voor de diagnostiek wordt gevormd door de anamnese en het lichamelijk onderzoek. Daarnaast kan op indicatie aanvullend onderzoek gedaan worden.

Anamnese

De anamnese is gericht op het uitvragen van de dyspneu en andere symptomen, de beleving van de dyspneu, de impact voor het functioneren en het achterhalen van de onderliggende oorza(a)k(en) [Chan 2011⁶⁸]. Omgang met de symptomen en de invloed op het dagelijks functioneren zijn afhankelijk van de onderliggende ziekte en het stadium van de ziekte. Het is daarom van belang om de anamnese niet alleen te richten op de symptomen, maar ook op de betekenis van deze symptomen in het levensperspectief van de patiënt aangezien dit consequenties voor de behandeling kan hebben [Dunger 2014⁷¹].

In de anamnese kunnen aan bod komen:

- aard en omschrijving van de dyspneu, ernst, beloop, factoren die de dyspneu uitlokken (inspanning, houding, inademing, weer, emotionele factoren, roken) of verbeteren, effect van niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling, gevolgen voor het lichamenlijk en sociaal functioneren, beleving, gedachtes, eerdere ervaringen met dyspneu in de palliatieve fase, impact voor de naasten
- bijkomende symptomen (vooral gericht op de mogelijke oorza(a)k(en))
- indien niet bekend: diagnose, eerdere en huidige behandeling, comorbiditeit, medicatie

Lichamenlijk onderzoek

Het lichamenlijk onderzoek geeft aanvullende informatie over de ernst van de dyspneu en over de mogelijke oorzaken [Chan 2011⁶⁸].

Het lichamenlijk onderzoek kan omvatten:

- Algemene indruk:
 - ◆ sufheid
 - ◆ kleur van huid en slijmvliesen: bleekheid, cyanose
 - ◆ stridor
 - ◆ gebruik hulpademhalingspiers
 - ◆ lip-tuiten
 - ◆ kunnen spreken van volzinnen
 - ◆ cachexie
- Meten van vitale parameters:
 - ◆ bloeddruk
 - ◆ polsfrequentie, pulsus paradoxus
 - ◆ ademhalingsfrequentie en -patroon
 - ◆ temperatuur
 - ◆ gewicht
- Onderzoek van de hals:
 - ◆ stuwing van de halsvenen
- Onderzoek van de thorax:
 - ◆ inspectie: ademexcursies linker en rechter hemithorax, lokaal verminderde expansie, vaattekening thoraxwand
 - ◆ percussie: (hyper)sonoor of gedempt, hoogstand diafragma, verschuifbaarheid longgrens
 - ◆ auscultatie longen: verlengd expirium, piepende ademhaling, verminderd ademgeruis, crepitaties, rhonchi, pleurawrijven
 - ◆ auscultatie hart: harttonen, souffles, ritme, pericardwrijven
- Onderzoek abdomen:
 - ◆ tekenen van ascites
 - ◆ hepatomegalie
- Onderzoek extremiteiten:
 - ◆ oedeem
 - ◆ tekenen van trombose

Meetinstrumenten

Bij de diagnostiek en behandeling van dyspneu is het belangrijk om een meetinstrument te gebruiken waarmee de ernst en de beleving van de dyspneu van de patiënt worden weergegeven [Dorman 2007⁷⁰, Bausewein 2007⁶⁷, Johnson 2010⁷²]. Het ideale meetinstrument omvat alle dimensies van dyspneu en registreert veranderingen hierin.

Er zijn meerdere systematische reviews waarin de verschillende meetinstrumenten met elkaar zijn vergeleken en waarbij de bruikbaarheid hiervan in de palliatieve fase is onderzocht. Uit deze reviews blijkt dat er zeker 29 verschillende meetinstrumenten zijn. Er wordt onderscheid gemaakt in meetinstrumenten die de ernst in beleving van de dyspneu scoren versus meetinstrumenten die de functionele impact van dyspneu scoren. Daarnaast zijn er verschillende meetinstrumenten die specifiek zijn ontworpen voor bepaalde ziekten, waarbij andere meetinstrumenten meer op het symptoom gericht zijn. De meeste meetinstrumenten zijn gevalideerd voor patiënten met COPD, waarbij ze niet gevalideerd zijn voor patiënten met hartfalen of kanker. Uit deze reviews blijkt dat er niet één specifiek meetinstrument is dat alle dimensies van dyspneu omvat. Er is ook geen meetinstrument dat universeel geaccepteerd is. Dyspneuscores met behulp van een numeric rating scale (NRS) (of eventueel een Visual Analogue Scale

(VAS)) en de Modified Borg Scale zijn goed te gebruiken om de ernst van de dyspneu weer te geven. Deze meetinstrumenten zijn ook goed te gebruiken om het effect van de behandeling te evalueren. Indien er meer informatie gewenst is met betrekking tot de functionele beperkingen of kwaliteit van leven dan is een multidimensioneel meetinstrumenten zoals de [Chronic Respiratory Disease Questionnaire](#) (CRQ) voor COPD goed toepasbaar.

Het Utrecht Symptoom Dagboek (USD, een Nederlandse bewerking van de Edmonton Symptom Assessment Scale [Chang 2000⁶⁹]) kan daarnaast worden gebruikt (vooral bij patiënten met kanker) om zowel dyspneu als een aantal andere veel voorkomende symptomen (die ook samen kunnen hangen met de dyspneu) in kaart te brengen en te vervolgen.

Aanvullend onderzoek (vooral voor het vaststellen van behandelbare oorzaken) [Chan 2011⁶⁸, Vora 2004⁷⁴]

- Meting zuurstofsaturatie met een pulse-oxymeter
De pulse-oxymeter is een gevalideerde, non-invasieve methode, waarmee snel en eenvoudig een verlaagde zuurstofsaturatie gedetecteerd kan worden [Vora 2004⁷⁴]. In de volgende situaties kan de pulse-oxymeter onbetrouwbare informatie geven: slechte perifere doorbloeding, anemie, huidpigmentatie en gebruik van nagellak. De meting geeft geen specifieke informatie over de ventilatie; daarvoor zijn arteriële bloedgasen (zie verder) vereist.
Hoewel meting van de zuurstofsaturatie zowel in de eerste als de tweede lijn veel wordt toegepast, staat de waarde ervan bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase ter discussie.
- Laboratoriumonderzoek
 - ◆ Hemoglobine: bij verdenking op anemie
 - ◆ Glucose: bij verdenking op diabetische keto-acidose
 - ◆ Bepaling van BNP of NT-pro-BNP bij (verdenking op) hartfalen
 - ◆ D-dimeer (om longembolieën uit te sluiten bij lage of intermediaire Wells score)
 - ◆ Arterieel bloedgas: hypoxemie, hypercapnie, metabole acidose
 - ◆ Sputumkweek, bloedkweek (bij verdenking op infecties)
- Beeldvormend onderzoek
 - ◆ X-thorax: longtumor of metastasen, infiltraat, vergroot hart, stuwing, pleuravocht, verbreed mediastinum, mediastinale shift, hoogstand diafragma
 - ◆ CT-thorax: voor verdere analyse van afwijkingen in longen of mediastinum
 - ◆ CT-angiografie: bij verdenking op longembolie
 - ◆ Echocardiografie: bij (verdenking op) hartfalen
- Longfunctieonderzoek: bij (verdenking op) COPD
- ECG (bij hartfalen, ritmestoornissen)
- Bronchoscopie (tumor in de luchtwegen, compressie van luchtwegen)

Conclusies:

Experts zijn van mening dat:

- anamnese en lichamelijk onderzoek essentiële onderdelen zijn van de diagnostiek van dyspneu in de palliatieve fase.
- meetinstrumenten (numeric rating scale, eventueel het [Utrecht Symptoom Dagboek](#) of specifieke vragenlijsten voor dyspneu) ingezet kunnen worden om het verloop van de dyspneu en effect van behandeling vast te leggen.
- op indicatie aanvullend onderzoek kan worden verricht, vooral voor het vaststellen van een behandelbare oorzaak van de dyspneu.

Bausewein 2007⁶⁷, Chan 2011⁶⁸, Dorman 2007⁷⁰, Johnson 2011⁷², Vora 2004⁷⁴

Overwegingen:

Aanvullende diagnostiek kan belastend zijn voor de patiënt. De werkgroep is van mening dat daarbij een afweging moet worden gemaakt van haalbaarheid en therapeutische consequenties, mede in het licht van de wens van de patiënt, zijn of haar verblijfplaats en de levensverwachting.

Beleid en behandeling

Literatuurbespreking:

In de hoofdstukken niet-medicamenteuze behandeling en medicamenteuze behandeling worden adviezen op basis van een systematische literatuurstudie gegeven. Voor de zoekopdrachten van deze evidence based hoofdstukken was het noodzakelijk de patiëntengroep te definiëren. De werkgroep heeft ervoor gekozen patiënten met dyspneu en kanker in de palliatieve fase, of vergevorderde stadia van COPD (Gold 3-4) of hartfalen (NYHA 3-4) als zoekterm voor de onderzochte populatie bij deze literatuurstudies op te nemen.

De werkgroep neemt aan dat de gegeven adviezen van toepassing zijn bij dyspneu in de palliatieve fase, ongeacht het onderliggende lijden.

Naast deze symptoomgerichte richtlijn kunnen onderstaande ziektegerichte richtlijnen geraadpleegd worden voor de behandeling van patiënten met dyspneu in de palliatieve fase: Op <http://www.pallialine.nl/>

- [ALS](#)
- [COPD](#)
- [Hartfalen](#)

Op <http://www.longalliantie.nl/>

- [Zorgstandaard COPD](#)
- [Palliatieve zorg bij COPD](#)

Op www.nvvc.nl

- [Multidisciplinaire richtlijn hartfalen](#)

Integrale zorg

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Hoe moet vorm gegeven worden aan voorlichting, communicatie, ondersteunende zorg en coördinatie van zorg bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase?

Aanbevelingen

Bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase:

Met betrekking tot voorlichting en communicatie:

- Geef de patiënt en diens naasten adequate informatie en instructie over (doorbraak)dyspneu en over oorzaken en behandeling ervan.
- Attendeer de patiënt en diens naasten op relevante websites, zoals: www.levenmetkanker.nl, <http://www.thuisarts.nl/>, www.heartfailurematters.org/nl_NL en www.longfonds.nl.
- Maak bij COPD-patiënten gebruik van de patiëntenversie van de richtlijn Palliatieve zorg bij COPD (te bestellen bij www.longfonds.nl).
- Leg het belang uit van symptoomregistratie en geef instructies over het gebruik hiervan.
- Bevorder het zelfmanagement van de patiënt door te bespreken welke factoren de (aanvalsgewijze) dyspneu beïnvloeden (bijvoorbeeld inspanning, houding, pijn, angst, (luchtweg-)infecties en irritatie van de luchtwegen) en welke maatregelen en leefregels hij zelf kan toepassen om dyspneu te voorkomen of te verlichten (zie ook hoofdstuk symptomatische niet-medicamenteuze behandeling).
- Ga na of de patiënt bang is om te stikken.
Leg uit dat stikken (een acute volledige afsluiting van de bovenste luchtwegen) zeer zelden

voorkomt.

In het zeldzame geval dat het wel een reële mogelijkheid is, bespreek dan welke maatregelen er in die situatie genomen kunnen worden (zie ook hoofdstuk symptomatische niet-medicamenteuze behandeling).

- Bespreek de verwachtingen, hoop en angst ten aanzien van de toekomst. Ga na of de gedachten van de patiënt en de naasten overeenkomen met wat redelijkerwijs te verwachten is. Bespreek de wensen ten aanzien van wel of geen ziekenhuisopname, wel/niet reanimeren en eventueel beademing.
- Ga tijdig het gesprek aan over het levenseinde (zie handreiking [Tijdig bespreken van het levenseinde](#)). Bespreek desgewenst de mogelijke scenario's van het overlijden en de rol van palliatieve sedatie bij refractaire dyspneu.
- Zie voor punten van aandacht bij palliatieve zorg bij mensen met een niet-westerse achtergrond de handreiking [Palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond](#).

Met betrekking tot ondersteunende zorg:

- Bied zo nodig ondersteuning van patiënt en diens naasten aan door:
 - ◆ lotgenoten (vaak ondersteunend door de herkenning en de erkenning van gevoelens en ervaringen), bijvoorbeeld via [Longpunt](#)
 - ◆ oncologie-, hartfalen- of longverpleegkundige van ziekenhuis of thuiszorgorganisatie
 - ◆ gespecialiseerd fysiotherapeut (voor hulp met ophoesten, ademhalingsoefeningen, adviezen ten aanzien van houding en rust versus inspanning, massage of ontspanningsoefeningen)
 - ◆ maatschappelijk werk of psycholoog (bij psychische klachten als angst en spanning, of schuld- of schaamtegevoelens over het eigen aandeel in het krijgen van hun aandoening door roken)
 - ◆ ergotherapeut (voor advies over omgaan met dyspneu bij ADL, instructie in energiebesparende maatregelen, gebruik van hulpmiddelen)
 - ◆ apotheker (voor instructie over (gebruik van) medicatie(gebruik)
 - ◆ mantelzorgondersteuning zie:
 - ◇ <http://www.agora.nl/> ('zorg kiezen': vrijwilligers per provincie, adressen van hospices)
 - ◇ <http://www.vptz.nl/> (landelijk overzicht + contactpersonen van vrijwilligers palliatieve zorg)
 - ◆ geestelijk verzorger voor steun bij existentiële vragen (zoals schuldgevoelens, vragen over zinervaring/zinverlies, vragen rond beslissingen rond het levenseinde in relatie tot religie, rituelen rond het sterven, angst voor wat er na de dood zou kunnen zijn).
- Vraag zo nodig advies bij een [palliatief team](#) (via [IKNL](#) of eigen ziekenhuis).

Met betrekking tot coördinatie van zorg:

- Spreek met andere hulpverleners af wie regie houdt en de zorg coördineert. Realiseer, indien mogelijk, dat er één hoofdbehandelaar is.
- Draag zorg voor goede overdracht en overleg tussen verschillende betrokken zorgverleners. Leg afspraken over wel of geen ziekenhuisopname, wel/niet reanimeren en beademing vast op een voor betrokkenen toegankelijke plaats. Informeer of overleg bij 'kantelmomenten' in het ziekteproces of bij nieuwe/ gewijzigde behandelafspraken.
- Bespreek met de patiënt/naasten bij welke problemen welke zorgverlener geraadpleegd kan worden. Leg afspraken vast over beschikbaarheid en bereikbaarheid van zorgverleners voor patiënt en mantelzorger.
- Overweeg deelname aan een zogenaamde PaTz groep, waarin huisartsen en wijkverpleegkundigen op gestructureerde wijze bespreken hoe de zorg aan palliatieve patiënten vormgegeven kan worden.

(zie ook hoofdstuk [Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#) van dyspneu)

Literatuurbespreking:

Algemeen

Er is weinig literatuur die specifiek ingaat op de meest optimale wijze van voorlichting, communicatie, ondersteunende zorg en coördinatie van zorg bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase. Er is wel literatuur over zorgbehoefte bij patiënten met dyspneu. Deze literatuur heeft vrijwel uitsluitend betrekking op patiënten met vergevorderde stadia van COPD of kanker [Beernaert 2013⁷⁵, Booth 2003⁷⁶, Dunger 2014⁷⁸, Gardiner 2009⁸⁰, Gore 2000⁸¹, Henoch 2008⁸², Joshi 2012⁸⁵, Zwerink 2014⁹⁶]. Hieruit komt naar voren dat:

- dyspneu wordt ervaren als een bedreigend symptoom
- dyspneu vaak gepaard gaat met vele andere lichamelijke symptomen. In een studie bij patiënten met COPD was er een mediaan aantal van 10 symptomen per patiënt, vooral vermoeidheid, droge mond en hoesten [Joshi 2012⁸⁵]
- dyspneu ook vaak gepaard gaat met psychische symptomen, vooral angst en depressie
- de combinatie van lichamelijke en psychische symptomen grote gevolgen kan hebben voor het fysiek en sociaal functioneren en voor de kwaliteit van leven
- dyspneu grote impact heeft op de naasten
- patiënten met dyspneu in de palliatieve fase (vooral bij COPD) onvoldoende palliatieve zorg krijgen; in hoeverre dat ook in Nederland het geval is, is niet goed onderzocht

Voorlichting en communicatie

Er is geen enkele vergelijkende studie gevonden over het effect van de instructie en voorlichting bij dyspneu in de palliatieve fase. Voor het effect van instructieprogramma's over specifieke niet-medicamenteuze interventies wordt verwezen naar het hoofdstuk over [symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#).

Gardiner beschrijft in een review over zorgbehoefte van patiënten met vergevorderde COPD dat informatievoorziening over de aard van de ziekte, prognose en ziektemanagement inadequaat is. Zorgprofessionals onderschreven het belang van het bespreken van de prognose van COPD wel, maar dit bleek niet altijd uit het gevoerde beleid [Gardiner 2010⁸⁰]. De behoefte aan psychosociale steun wordt niet altijd adequaat herkend en opgepakt [Booth 2003⁷⁶].

Het stimuleren van zelfmanagement leidt bij patiënten met COPD tot verlichting van dyspneu en verbetering van kwaliteit van leven [Zwerink 2014⁹⁶].

Ondersteunende zorg

Onderzoek laat zien dat patiënten met (dyspneu bij) COPD en kanker behoefte hebben aan ondersteunende c.q. palliatieve zorg, maar dat deze zorg vaak onvoldoende wordt geleverd [Beernaert 2013⁷⁵, Booth 2003⁷⁶, Gardiner 2010⁸⁰, Gore 2000⁸¹, Henoch 2011⁸², Joshi 2012⁸⁵]. In de literatuur wordt ook het belang van naastenbegeleiding benadrukt [Booth 2003⁷⁶, Gardiner 2010⁸⁰].

Moore onderzocht de rol van de gespecialiseerd verpleegkundige in de follow-up [Moore 2002⁸⁹]. Ze verrichtte een gerandomiseerde studie bij 203 patiënten met longkanker, die hun behandeling hadden afgerond en een levensverwachting hadden van minstens drie maanden [Moore 2002⁸⁹]. Er werd gerandomiseerd tussen follow-up door een gespecialiseerd verpleegkundige (tenminste 1x per maand een telefonisch of poliklinisch consult; mogelijkheid om dezelfde dag gezien te worden) of follow-up door de longarts (standaard 1x per 2-3 maanden, op indicatie vaker). Na 3, 6 en 12 maanden waren respectievelijk 150, 111 en 55 patiënten evalueerbaar. De gemiddelde dyspneuscores na 3, 6 en 12 maanden bedroegen respectievelijk 25 vs. 33,3 (p=0,03), 33,3 vs. 37,5 (p=0,65) en 25,0 vs. 50,0 (p=0,06). Op geen van de meetmomenten waren er significante verschillen in fysiek functioneren of globale kwaliteit van leven.

Higginson onderzocht de meerwaarde van ondersteuning door een 'breathlessness support service'. Er werd een gerandomiseerde studie verricht bij 105 patiënten met refractaire dyspneu (MRC dyspneuscore ≥ 2) bij vergevorderde stadia van COPD (54%), kanker (20%), interstitiële longaandoeningen (18%), hartfalen (5%) of andere aandoeningen (3%) [Higginson 2014⁸³]. De patiënten werden gerandomiseerd tussen een 'breathlessness support service' en standaardzorg. De 'breathlessness support service' omvat uitgebreide mondelinge en schriftelijke informatie en een dvd over dyspneu en de behandeling ervan, drie consulten op de polikliniek bij een medisch specialist longziekten en/of palliatieve zorg en een thuisbezoek door fysiotherapeut of ergotherapeut. Het primaire eindpunt was 'controle van kortademigheid' ('breathlessness mastery') na 6 weken, gemeten met de [Chronic Respiratory Disease Questionnaire](#) (CRDQ). Andere eindpunten waren o.a. dyspneu en kwaliteit van leven. Patiënten in de experimentele groep ervoeren meer controle over hun dyspneu (verschil in score 0,58, 95%BI 0,01 tot 1,15). Er waren geen significante verschillen tussen beide groepen met betrekking tot dyspneu of kwaliteit van leven. De overleving was significant langer in de experimentele groep (overleving na 6 maanden 94% vs. 75%, p=0,048).

Uit vergelijkend onderzoek blijkt dat consultatie van een palliatief team kan leiden tot vermindering van dyspneu en angst bij patiënten met hartfalen, COPD en kanker [Rabow 2004⁹³].

Coördinatie van zorg

Er is geen literatuur gevonden over het effect van coördinatie van zorg bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase.

Conclusies:

Er zijn aanwijzingen dat stimulering van de zelfmanagement leidt tot afname van dyspneu en verbetering van kwaliteit van leven bij patiënten met COPD.

Zwerink 2014⁹⁶

Er zijn aanwijzingen dat patiënten met (dyspneu bij) gevorderde stadia van COPD en kanker onvoldoende ondersteuning door professionele hulpverleners ervaren.

Beernaert 2013⁷⁵, Booth 2003⁷⁶, Gardiner 2010⁸⁰, Gore 2000⁸¹, Henoch 2011⁸², Joshi 2012⁸⁵

Het is aannemelijk dat follow-up door een gespecialiseerd verpleegkundige na behandeling voor longkanker in vergelijking tot follow-up door een longarts leidt tot afname van dyspneu na 3 maanden, maar niet na 6 en 12 maanden.

Moore 2002⁸⁹

Het is aannemelijk dat begeleiding door een 'breathlessness support service' leidt tot een gevoel van betere controle bij patiënten met dyspneu met een vergevorderd stadium van diverse aandoeningen (onder andere kanker, COPD en hartfalen).

Higginson 2014⁸³

Het is aannemelijk dat consultatie van een palliatief team leidt tot vermindering van angst en dyspneu bij patiënten met hartfalen, COPD en kanker.

Rabow 2004⁹³

Overwegingen:

Voorlichting en communicatie

De werkgroep is van mening dat goede instructie, voorlichting en counseling door artsen en verpleegkundigen onontbeerlijk zijn voor patiënten met dyspneu in de palliatieve fase. Het belang van instructie en voorlichting wordt ook expliciet genoemd door de richtlijnen van Cancer Care Ontario, het [American College of Chest Physicians](#) en het [Leitlinienprogramm Onkologie](#) [Cancer Care Ontario 2010⁷⁷, Kvale 2007¹⁶⁸, Leitlinienprogramm Onkologie 2014⁸⁷].

Bij de instructie wordt ook aandacht gegeven aan het belang en het gebruik van meetinstrumenten (zie hoofdstuk [Diagnostiek](#)) en het belang van zelfmanagement. De [landelijke richtlijn hartfalen](#) van onder andere NHG, NVVC en NIV uit 2010 stimuleert eveneens zelfmanagement bij patiënten met hartfalen. Belangrijk is daarbij instructie over het gebruik van medicatie, met name van diuretica, bij dyspneu. Het belang van zelfzorg wordt ook benadrukt door de richtlijn van de NHS Scotland, zie [Scottish palliative care guideline Breathlessness](#).

De werkgroep is van mening dat in de informatie aan patiënten met dyspneu aandacht geschonken moet worden aan eventuele angst om te stikken. Het is daarbij belangrijk te benadrukken dat dit in de praktijk uiterst zelden voorkomt. Voor die patiënten waarbij stikken op basis van het specifieke ziektebeeld wel een reëel risico is (bijvoorbeeld compressie van de bovenste luchtwegen door een tumor) is het belangrijk dat patiënten weten hoe in die eventuele situatie gehandeld zal worden. Voor adviezen met betrekking tot acute sedatie wordt verwezen naar de [richtlijn palliatieve sedatie van de KNMG](#) en naar de hoofdstukken niet-medicamenteuze symptomatische behandeling en medicamenteuze symptomatische behandeling.

Ook al is het door het grillige beloop moeilijk om bij COPD en hartfalen een exacte inschatting van de prognose te doen, is het toch belangrijk om tijdig het gesprek aan te gaan over het levenseinde. Bij het bepalen van het tijdstip daarvan kan het zinvol zijn om uzelf de zogenaamde 'surprise question' te stellen: 'Zou ik verbaasd zijn als de patiënt binnen een jaar overleden zou zijn?' [Murray 2011⁹⁰, Spreeuwenberg 2013⁹⁵], al wordt dit door sommige auteurs ter discussie gesteld [Janssen 2015⁸⁴, Small 2010⁹⁴]. Bij een ontkennend antwoord wordt geadviseerd een explorerend gesprek over de ideeën rond het levenseinde met de patiënt aan te gaan. Advance care planning dient hierbij expliciet aan de orde te komen. De

handreiking [Tijdig bespreken van het levenseinde](#) [KNMG 2012] biedt handvatten voor dit gesprek. In dat gesprek wordt ook gevraagd naar de wensen ten aanzien van wel of geen ziekenhuisopname, wel/niet reanimeren en eventueel beademing.

Voor adviezen over de voorlichting en begeleiding van mensen met een niet-westerse achtergrond wordt verwezen naar de desbetreffende [handreiking](#) [Mistiaen 2011⁸⁸].

Ondersteunende zorg

Lotgenotencontact kan voor een deel van de patiënten met dyspneu een belangrijke rol spelen door de herkenning en erkenning van gevoelens en ervaringen. Het Longfonds organiseert op diverse plaatsen ontmoetingsplekken voor longpatienten, hun omgeving en zorgverleners (Longpunt).

Ter ondersteuning van de patiënt kan een scala aan zorgverleners worden ingeschakeld: gespecialiseerd verpleegkundigen, gespecialiseerde fysiotherapeuten, ergotherapeuten, apothekers, maatschappelijk werkende, psychologen, geestelijk verzorgers en/of vrijwilligers. In het hoofdstuk [niet medicamenteuze behandeling](#) wordt besproken welke interventies in welke situatie zinvol zijn. Die informatie, in combinatie met de wensen van de patiënt en naasten en de lokale mogelijkheden, bepaalt welke ondersteunende zorg wordt ingeschakeld.

Ondersteuning van de mantelzorg is ook van groot belang (zie ook [richtlijn Mantelzorg](#)). Dat geldt des te meer in situaties waarin er sprake van een langdurig ziektebeloop, zoals bij COPD en hartfalen.

De zorgverlener kan zich laten ondersteunen door advies te vragen bij een palliatief team (via IKNL of eigen ziekenhuis).

Coördinatie van zorg

In de palliatieve zorg zijn goede coördinatie van de zorg, duidelijkheid over het hoofdbehandelaarschap, goede overdracht en documentatie en afspraken over beschikbaarheid en bereikbaarheid van groot belang [Eizenga 2006⁷⁹, Spreeuwenberg 2013⁹⁵]. Naar de mening van de werkgroep lijkt het geen twijfel dat dit ook geldt voor patiënten met dyspneu.

Coördinatie van zorg kan onder andere vorm krijgen door deelname aan een zogenaamde PaTz groep, waarin huisartsen en wijkverpleegkundigen op gestructureerde wijze bespreken hoe de zorg aan palliatieve patiënten vormgegeven kan worden (zie www.patz.nu)

Behandeling van de oorzaak

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Leidt behandeling van oorzakelijke of beïnvloedende factoren tot verlichting van dyspneu bij patiënten in de palliatieve fase?

Aanbevelingen

Ter verlichting van dyspneu bij patiënten in de palliatieve fase:

Overweeg altijd om de oorza(a)k(en) c.q. beïnvloedende factoren te behandelen:

- bij obstructie van de bovenste luchtwegen door tumor:
 - ◆ bij hoge obstructie van de trachea: tracheotomie
 - ◆ bij tumor in de bovenste luchtwegen: laser, cauterisatie, coagulatie, cryotherapie
 - ◆ bij compressie van de luchtwegen van buiten: stentplaatsing of radiotherapie
- bij dyspneu door longtumor:
 - ◆ radiotherapie (uitwendig)
- bij dyspneu door longtumor, uitgebreide longmetastasen of lymphangitis carcinomatosa:
 - ◆ systeemtherapie (chemotherapie, antihormonale therapie, targeted therapy)
- behandeling van COPD of hartfalen
- behandeling van infecties, met name antibiotica bij pneumonie
- bij longembolie: antistolling (met name ter voorkoming van uitbreiding of recidief longembolie)
- pleura of pericardvocht, pneumothorax of ascites: punctie, drainage (eventueel met verblijfsdrain), eventueel pleuro- of pericardiodese, eventueel pericardfenestratie
- bij vena cava superior syndroom: radiotherapie, chemotherapie of stentplaatsing
- bij anemie (Hb <5-6 mmol/l): bloedtransfusie

- correctie van metabole acidose (bijvoorbeeld insuline en vocht bij diabetische keto-acidose)
- behandeling/begeleiding bij psychische en/of existentiële factoren

Maak bij de besluitvorming een afweging van haalbaarheid en zinvolheid van de interventie, mede in het licht van de wens van de patiënt, zijn of haar verblijfplaats en de levensverwachting.

Literatuurbespreking:

Bij dyspneu kunnen meerdere oorzaken c.q. factoren (ook bij één patiënt) een rol spelen (zie hoofdstuk [Oorzaken](#)). Dat geldt vooral voor patiënten met kanker en dyspneu. De behandeling kan specifiek gericht zijn op oorzakelijke factoren [Booth 2008⁹⁸, Chan 2010⁹⁹, Kvale 2007¹²⁸, Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹⁰¹, Simoff 2013¹⁰², Thomas 2002¹⁰³]. Indien mogelijk heeft behandeling van de oorza(a)k(en) de voorkeur boven uitsluitend symptomatische behandeling.

Bij een hoge obstructie in de trachea kan een tracheotomie overwogen worden. Bij lagere obstructie van de bovenste luchtwegen kan lokale therapie overwogen worden. Afhankelijk van de situatie (intraluminale obstructie versus externe compressie) kan gekozen worden voor laserbehandeling, cauterisatie, coagulatie, cryotherapie of stentplaatsing [Kvale 2007¹²⁸, Simoff 2013¹⁰²]. Deze behandelingen vinden slechts in enkele gespecialiseerde centra in Nederland plaats.

Wanneer dyspneu veroorzaakt wordt door lokale tumorgroei kan (stereotactische) radiotherapie overwogen worden. Bij chemotherapie gevoelige tumoren (bijvoorbeeld kleincellig bronchuscarcinoom) of bij uitgebreide longmetastasering of lymphangitis carcinomatosa (bijvoorbeeld bij mammacarcinoom) is systeemtherapie een optie.

Bij patiënten met dyspneu ten gevolge van COPD of hartfalen is behandeling van de onderliggende ziekte aangewezen.

Indien de dyspneu wordt veroorzaakt door een pneumonie kan gestart worden met antibiotica. Bij een longembolie kan behandeling met anticoagulantia (meestal laagmoleculaire heparines, zie [richtlijn Thrombose en longembolie](#)) worden overwogen.

Het is daarbij overigens wel de vraag of deze behandeling invloed heeft op de dyspneu.

Bij pleuravocht [Beyea 2012⁹⁷] of pericardvocht, pneumothorax en ascites (zie [richtlijn Ascites](#)) kunnen punctie of drainage worden overwogen. Bij pleuritis carcinomatosa of een pneumothorax kan een pleurodese (plakken van de pleurabladen met talk) worden overwogen om terugkomen van het pleuravocht resp. een recidief pneumothorax te voorkomen. Indien recidiverende puncties noodzakelijk zijn, kan bij pleuritis carcinomatosa en ascites een verblijfsdrain worden ingebracht.

Bij een vena cava superiorsyndroom zijn radiotherapie, chemotherapie en stentplaatsing een optie (zie [richtlijn Vena cava superiorsyndroom](#)).

Bij anemie (Hb < 5-6 mmol/l) kan een bloedtransfusie leiden tot afname van dyspneu.

Psychische factoren (met name angst) kunnen een rol spelen bij de beleving van dyspneu (zie hoofdstuk [Ontstaanswijzen](#)). Andere psychische en ook existentiële factoren kunnen ook van invloed zijn. Begeleiding en behandeling op deze gebieden kunnen leiden tot een afname van de dyspneu. De rol van benzodiazepines bij angst staat echter niet vast (zie hoofdstuk [Medicamenteuze symptomatische behandeling](#)).

De invloed van bovengenoemde interventies op dyspneu is niet of nauwelijks systematisch onderzocht. De werkgroep is echter van mening dat de klinische praktijk laat zien dat ze kunnen leiden tot afname of verdwijnen van dyspneu en dat, waar mogelijk, behandeling van de oorzaak de voorkeur heeft boven uitsluitend symptomatische behandeling.

Conclusies:

De werkgroep is van mening dat behandeling van oorzakelijke of beïnvloedende factoren kan leiden tot afname van dyspneu bij patiënten in de palliatieve fase.

Overwegingen:

Bij de keuze voor een specifieke interventie wordt altijd een afweging gemaakt van haalbaarheid en zinvolheid van de interventie, mede in het licht van de wens van de patiënt, zijn of haar verblijfplaats en de levensverwachting.

Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase: is er een effect van niet-medicamenteuze therapie op dyspneu, kwaliteit van leven, fysiek functioneren en/of inspanningstolerantie ten opzichte van geen behandeling of andere niet-medicamenteuze behandeling?

Aanbevelingen

<p>Ter verlichting van dyspneu in de palliatieve fase:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geef adviezen ten aanzien van: <ul style="list-style-type: none"> ◆ ademhalingsoefeningen c.q. -technieken (vooral pursed lip breathing bij patiënten met COPD) ◆ houding ◆ doseren van inspanning <p>Schakel hiervoor, indien nodig en beschikbaar, een gespecialiseerd verpleegkundige, gespecialiseerd fysiotherapeut en/of ergotherapeut in.</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Overweeg de toepassing van ontspanningsoefeningen, vooral wanneer angst en spanning een rol spelen. Schakel hiervoor, indien nodig en beschikbaar, een gespecialiseerd verpleegkundige of gespecialiseerd fysiotherapeut in.
<ul style="list-style-type: none"> • Adviseer het gebruik van een rollator.
<ul style="list-style-type: none"> • Adviseer om bij gebruik van zuurstof de zuurstoffles te transporteren in een karretje.
<ul style="list-style-type: none"> • Overweeg het gebruik van een ventilator.
<ul style="list-style-type: none"> • Overweeg bij plotseling ontstane dyspneu een proefbehandeling met zuurstof. • Chronisch gebruik van zuurstof ter bestrijding van dyspneu bij COPD* of hartfalen wordt niet aanbevolen. • Overweeg het chronisch gebruik van zuurstof bij patiënten met dyspneu op basis van een diffusiestoornis (bijvoorbeeld bij lymfangitis carcinomatosa, uitgebreide longmetastasering of longfibrose). • Evalueer in alle gevallen het effect van toediening van zuurstof op de dyspneu en niet op zuurstofsaturatie of arteriële bloedgassen. Continueer bij een klinische respons de zuurstof op geleide van de klachten.
<ul style="list-style-type: none"> • Overweeg uitzuigen alleen bij een tracheacanule bij productie van veel en/of taai sputum.
<ul style="list-style-type: none"> • Over de rol van niet-invasieve beademing kan geen aanbeveling worden gedaan.
<ul style="list-style-type: none"> • De volgende interventies worden niet aanbevolen: <ul style="list-style-type: none"> ◆ acupunctuur/acupressuur ◆ vibratie thoraxwand ◆ neurostimulatie ◆ luchtbevochtiging

**Chronische behandeling met zuurstof wordt bij COPD wel toegepast ter verlenging van de overleving bij patiënten met COPD met ernstige hypoxemie (pO₂<55 mm Hg/7.4 kPa) of matige hypoxemie (pO₂ 55-60 mm Hg/7.4-8.0 kPa) in combinatie met tekenen van cor pulmonale of een hematocrietwaarde van >55%. Dit valt buiten het bestek van deze richtlijn.*

Literatuurbespreking:

Het literatuuronderzoek is beperkt tot studies bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen.

Beschrijving van de studies

Systematische reviews

De search identificeerde achttien systematische reviews die het effect bestudeerden van

niet-medicamenteuze behandeling bij patiënten met dyspneu en kanker in de palliatieve fase of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen. Vier reviews gaan specifiek over patiënten met kanker [Ben-Aharon 2012¹⁰⁹, DiSalvo 2008¹²⁰, Towler 2013¹⁴⁵, Uronis 2008¹⁴⁷], tien reviews over COPD [Bradley 2007¹¹¹, Chen 2011¹¹³, Holland 2012¹²⁴, Kolodziej 2007¹²⁷, Marciniuk 2011¹³⁴, Norweg 2013¹³⁸, Osadnik 2012¹³⁹, Uronis 2011¹⁴⁶, Pan 2014¹⁴¹, Struik 2013¹⁴³], één review over respiratoire ziekten [Bailey 2010¹⁰⁵] en drie reviews over een mix van aandoeningen [Bausewein 2008¹⁰⁷, Cranston 2008¹¹⁷, Lee 2011¹²⁹]. Vijf reviews gaan over een brede waaier aan (niet-medicamenteuze) interventies [Bailey 2010¹⁰⁵, Bausewein 2008¹⁰⁷, Ben-Aharon 2012¹⁰⁹, DiSalvo 2008¹²⁰, Marciniuk 2011¹³⁴], terwijl vier reviews specifiek handelen over zuurstof [Bradley 2007¹¹¹, Cranston 2008¹¹⁷, Uronis 2011¹⁴⁶, Uronis 2008¹⁴⁷], drie reviews over niet-invasieve beademing [Chen 2011¹¹³, Kolodziej 2007¹²⁷, Struik 2013¹⁴³], één review over ademhalingsoefeningen [Holland 2012¹²⁴], twee reviews over acupunctuur/acupressuur [Lee 2011¹²⁹, Towler 2013¹⁴⁵], één review over psychologische ondersteuning [Norweg 2013¹³⁸], één review over neurostimulatie [Pan 2014¹⁴¹] en één review over technieken om de luchtwegen vrij te maken [Osadnik 2012¹³⁹].

De reviews van DiSalvo, Lee, Marciniuk, Struik, Towler en Uronis (2008) includeerden geen extra studies ten opzichte van de andere reviews en worden daarom verder niet besproken [DiSalvo 2008¹²⁰, Lee 2011¹²⁹, Marciniuk 2011¹³⁴, Struik 2013¹⁴³, Towler 2013¹⁴⁵, Uronis 2008¹⁴⁷].

RCT's en controlled clinical trials

De search identificeerde aanvullend nog acht RCT's die niet in één van de eerder vermelde reviews geïnccludeerd werden. Eén RCT evalueerde het effect van ademhalingsoefeningen bij 22 patiënten met een vergevorderde stadium van longkanker of longmetastasen [Barton 2010¹⁰⁶]. Eén studie onderzocht het effect van acupunctuur bij 68 patiënten met COPD [Suzuki 2012¹⁴⁴]. Een andere RCT evalueerde het effect van een ventilator bij 70 patiënten met een vergevorderde stadium van longkanker of longmetastasen, of met GOLD stadium III/IV [Bausewein 2010¹⁰⁸]. Twee RCT's evalueerden het effect van zuurstofbehandeling bij 143 resp. 28 patiënten met COPD [Moore 2011¹³⁶, Ozalevli 2007¹⁴⁰]. Drie RCT's evalueerden het effect van niet-invasieve ventilatie: een studie bij patiënten met kanker (waarbij BiPAP vergeleken werd met zuurstof) [Hui 2013¹²⁵] en twee studies bij patiënten met COPD [Dreher 2009¹²¹, Duiverman 2011¹²²].

Research gaps

Voor de volgende interventies werd geen evidence (in de vorm van systematische reviews, RCT's of controlled clinical trials) gevonden:

- instructie en voorlichting
- luchtbevochtiging
- uitzuigen
- bij patiënten met kanker in de palliatieve fase: ontspanningsoefeningen, psychologische ondersteuning, hulpmiddelen bij het lopen, vibratie thoraxwand en neurostimulatie
- bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen: ademhalingsoefeningen, psychologische ondersteuning, acupunctuur/acupressuur, hulpmiddelen bij het lopen, vibratie thoraxwand, neurostimulatie en niet-invasieve beademing.

Kwaliteit van het bewijs

De zes Cochrane reviews zijn van goede kwaliteit [Bausewein 2008¹⁰⁷, Cranston 2008¹¹⁷, Holland 2012¹²⁴, Osadnik 2012¹³⁹, Struik 2013¹⁴³, Uronis 2011¹⁴⁶], net als de review van Chen et al. [Chen 2011¹¹³]. Deze reviews deden een uitgebreide search naar studies, met expliciete rapportering van de gebruikte methodologie en resultaten. De meeste andere reviews hebben een matige kwaliteit, voornamelijk door de gebrekkige rapportage van de resultaten van de kwaliteitsbeoordeling [Bailey 2010¹⁰⁵, Ben-Aharon 2012¹⁰⁹, Bradley 2007¹¹¹, DiSalvo 2008¹²⁰, Kolodziej 2007¹²⁷, Lee 2011¹²⁹, Marciniuk 2011¹³⁴, Norweg 2013¹³⁸, Pan 2014¹⁴¹, Towler 2013¹⁴⁵, Uronis 2008¹⁴⁷].

De acht recentere gerandomiseerde studies hebben een hoog risico op bias door het ontbreken van een *intention-to-treat* analyse [Barton 2010¹⁰⁶, Bausewein 2010¹⁰⁸, Dreher 2009¹²¹, Duiverman 2011¹²², Hui 2013¹²⁵, Moore 2011¹³⁶, Suzuki 2012¹⁴⁴], selectieve rapportering van de resultaten [Barton 2010¹⁰⁶] of onduidelijke of afwezige *allocation concealment* [Dreher 2009¹²¹, Ozalevli 2007¹⁴⁰].

Conclusies:

In tabel 1 staat een kort overzicht van de resultaten van de vergelijkende studies naar het effect van niet-medicamenteuze behandeling van dyspneu. De conclusies ten aanzien van de verschillende

interventies worden weergegeven in de submodules [Ademhalingsoefeningen](#), [Ontspanningsoefeningen](#), [Psychologische ondersteuning](#), [Acupunctuur/acupressuur](#), [Hulpmiddelen bij het lopen](#), [Vibratie thoraxwand](#), [Neurostimulatie](#), [Luchtbevochtiging](#), [Ventilator](#), [Zuurstof](#), [Niet-invasieve beademing](#).

Tabel 1. Vergelijkende studies naar het effect van niet-medicamenteuze interventies op dyspneu, kwaliteit van leven, fysiek functioneren en inspanningstolerantie bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of gevorderde stadia van COPD of hartfalen

Interventie	Ziekte	Effect op			
		Dyspneu	Kwaliteit van leven	Fysiek functioneren	Inspannings-tolerantie
Ademhalingsoefeningen					
Pursed lip breathing versus geen	COPD	+ ²⁻³	- ²		+ ²
Pursed lip breathing versus expiratoire spiertraining	COPD	- ³			
Buikademhaling versus geen	COPD	- ¹	+ ²		+ ²
Yoga versus geen	COPD	- ³	+ ²		+ ¹
Oefentherapie versus ademhalingsfeedback	COPD				+ ³
Ademhalingsfeedback + oefentherapie versus oefentherapie	COPD	- ³			- ³
Ontspanningsoefeningen					
Progressieve spierrelaxatie versus geen	COPD	+/- ³			
Progressieve spierrelaxatie versus geen	Hartfalen	- ³			
Geleide verbeelding versus geen	COPD	- ³			
Psychologische ondersteuning					
Cognitieve gedragstherapie + voorlichting versus voorlichting	COPD	- ²			
Acupunctuur/acupressuur					
Acupunctuur+acupressuur versus sham	Kanker	- ²			
Acupunctuur versus sham	COPD		+/- ²		+ ²
Acupressuur versus sham	COPD	+ ²		+ ²	
Hulpmiddelen bij het lopen					
Rollator versus geen	COPD	+ ²⁻³	- ³		+ ²⁻³
Wandelstok versus geen	COPD	- ³			- ³
Zuurstoffles in karretje versus draagzak	COPD	+ ¹			+ ²
Vibratie thoraxwand					
Vibratie thoraxwand versus geen	COPD	+ ²			
<i>In phase</i> thoraxwandvibratie versus <i>out-phase</i> thoraxwandvibratie	COPD	+ ³			
Neurostimulatie					
Neurostimulatie versus geen	COPD	+ ²			

Richtlijn: Dyspneu in de palliatieve fase (3.0)

Elektrostimulatie quadriceps versus geen	COPD				+/- ²
Ventilator					
Ventilator op gezicht versus geen	Kanker	+/- ³			
Ventilator op gezicht versus geen	COPD	+/- ³			
Zuurstof					
Zuurstof versus kamerlucht	Kanker	- ³			+/- ³
Zuurstof versus kamerlucht	COPD	+/- ¹⁻²	+/- ²	- ¹	+/- ¹
Zuurstof versus kamerlucht	Hartfalen	+ ³			
Niet-invasieve beademing					
Bilevel positive airway pressure versus geen	COPD	- ³			
Niet-invasieve beademing versus geen	COPD		+/- ²	+/- ²	+/- ²

+ *Significant verschil ten voordele van eerstgenoemde interventie*

- *Geen significant verschil*

+/- *Conflicterende resultaten*

1 *Bewijs van matige kwaliteit*

2 *Bewijs van lage kwaliteit*

3 *Bewijs van zeer lage kwaliteit*

Lege vakjes *Geen vergelijkende studies*

Overwegingen:

Er zijn diverse richtlijnen op het gebied van dyspneu:

- van de [Long Alliantie Nederland](#) (alleen bij COPD),
- de [Canadian Thoracic Society](#) (alleen bij COPD),
- de [American College of Chest Physicians](#) (zowel bij longziekte/hartfalen als bij longkanker),

- [Clinical Care Ontario](#) (alleen bij kanker),
- het [Leitlinienprogramm Onkologie](#) (alleen bij kanker),
- de [NHS Scotland](#) (bij dyspneu, ongeacht de aard van de onderliggende ziekte) en
- de [American College of Physicians](#) (bij dyspneu tegen het einde van het leven, ongeacht de aard van de onderliggende ziekte) [Long Alliantie Nederland 2011¹³¹, Marciniuk 2011¹³⁴, Mahler 2010-1¹³² en 2010-2¹³³, Kvale 2007¹²⁸, Clinical Care Ontario 2010¹¹⁵, Leitlinienprogramm Oncologie 2014¹³⁰, NHS Scotland 2014¹³⁷, Qaseem 2008¹⁴²].

Verder wordt gebruik gemaakt van een recente review [Booth 2011¹¹⁰].

Hoewel vrijwel alle literatuur betrekking heeft op patiënten met kanker of COPD, ziet de werkgroep geen reden waarom ondergenoemde behandelingen niet ingezet zouden kunnen of moeten worden bij patiënten met dyspneu op basis van vergevorderde stadia van hartfalen of andere aandoeningen. In de aanbevelingen wordt derhalve gesproken van 'dyspneu in de palliatieve fase'.

NB. Voordat één van ondergenoemde interventies wordt ingezet is het van belang om na te gaan of deze vergoed wordt door de ziektekostenverzekering.

Zie voor de overwegingen bij specifieke niet-medicamenteuze interventies de submodules [Ademhalingsoefeningen](#), [Ontspanningsoefeningen](#), [Psychologische ondersteuning](#), [Acupunctuur/acupressuur](#), [Hulpmiddelen bij het lopen](#), [Vibratie thoraxwand](#), [Neurostimulatie](#), [Luchtbevochtiging](#), [Ventilator](#), [Zuurstof](#), [Niet-invasieve beademing](#), [Uitzuigen](#).

Ademhalingsoefeningen

Aanbevelingen:

Geef adviezen ten aanzien van ademhalingsoefeningen c.q. -technieken (vooral *pursed lip breathing* bij patiënten met COPD).

Zie ook de module [Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#).

Literatuurbespreking:

Effect op dyspneu: kritische uitkomstmaat

Kanker

Barton et al. randomiseerden 22 patiënten met refractaire dyspneu ten gevolge van longkanker of metastasen tussen drie wekelijkse sessies of één sessie waarin instructie door een fysiotherapeut of gespecialiseerd verpleegkundige werd gegeven over ademhalingsoefeningen [Barton 2010¹⁰⁶]. Deze RCT was eigenlijk een haalbaarheidsstudie om de *sample size* te berekenen voor een toekomstige studie. Bij slechts 11 patiënten kon een meting na 4 weken worden verricht. De dyspneu na vier weken (gemeten op een numerieke schaal) leek sterker te verbeteren na drie sessies (gemiddelde verandering ten opzichte van baseline: -2,5 versus 0,8, effectgrootte 1,0), net als de maximale dyspneu gemeten in de voorbije 24 uur (gemiddelde verandering ten opzichte van baseline: -3,0 vs. -1,0, effectgrootte 0,8). P-waarden werden niet gerapporteerd.

COPD

Van de twee reviews is de Cochrane review van Holland et al. de meest recente en volledige [Holland 2012¹²⁴, Marciniuk 2007¹³⁴]. Holland et al. includeerden geen cross-over RCT's gezien de aard van de interventie. In totaal werden 16 RCT's (n=1233) bij patiënten met GOLD III en IV geïnccludeerd. De belangrijkste vergelijkingen (met een GRADE tabel gerapporteerd in de review) worden hieronder besproken.

Twee RCT's evalueerden het effect van *pursed lip breathing* (PLB; ademhaling met getuete lippen) versus geen ademhalingsoefeningen op dyspneu [Holland 2012¹²⁴]. In één studie werd geen significant effect gevonden wat betreft dyspneu, noch tijdens dagelijkse bezigheden na 4 weken (gemiddeld verschil -4,00; 95%BI -20,40 tot 12,40) of 12 weken (gemiddeld verschil -10,00; 95%BI -28,89 tot 28,89), noch op het einde van een 6-minuten looptest na 4 weken (gemiddeld verschil 0,00; 95% BI 0,76 tot 0,76) of 12 weken (gemiddeld verschil -1,00; 95%BI-2,10 tot 0,10). Een andere studie vond een weliswaar klein, maar significant effect op dyspneu na 8 weken (gemiddeld verschil -1,00; 95%BI-1,73 tot -0,27). Na 8-12 weken werd bij gecombineerde analyse een significant effect gevonden van PLB op de dyspneuschaal van de SF-26 (gemiddeld verschil -12,94; 95% BI -22,29 tot -3,60).

Eén studie (n=17) vergeleek het effect op dyspneu van PLB met expiratoire spiertraining [Holland 2012¹²⁴].

Er was geen significant verschil in dyspneu overdag na 12 weken, gemeten met de dyspneuschaal van de UCSD (gemiddeld verschil -9,0; 95%BI-28,41 tot 10,41). Na 12 weken werd een weliswaar klein, maar significant effect gevonden op dyspneu op het einde van een 6-minuten looptest (gemiddeld verschil -0,90; 95%BI-1,71 tot -0,09).

Eén RCT (n=30) evalueerde het effect van instructie over buikademhaling versus geen instructie op dyspneu [Holland 2012¹²⁴]. Er werd geen significant verschil gevonden na 4 weken (gemiddeld verschil 0,27; 95%BI-0,76 tot 0,22).

Eén RCT (n=29) evalueerde het effect van yoga gedurende 12 weken versus geen yoga op dyspneu [Holland 2012¹²⁴]. Er werd geen significant effect gevonden op dyspneu op het einde van een 6-minuten looptest (gemiddeld verschil -0,50; 95%BI-0,99 tot 1,99).

Eén studie (n=30) vergeleek het effect van ademhalingsfeedback gecombineerd met oefentherapie versus oefentherapie alleen op dyspneu [Holland 2012¹²⁴]. Er werd geen significant effect gevonden op dyspneu na een 6-minuten looptest (gemiddeld verschil 0,40; 95%BI-1,26 tot 0,46).

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Kanker

In de haalbaarheidsstudie van Barton et al. leek de kwaliteit van leven (gemeten met de EQ-VAS schaal) te verbeteren in de groep met drie sessies ademhalingsoefeningen, maar niet in de groep met één sessie [Barton 2010¹⁰⁶]. De resultaten voor de kwaliteit van leven gemeten met de EQ-5D schaal waren niet interpreteerbaar vanwege gebrek aan gegevens.

COPD

In de Cochrane review van Holland et al. werden twee RCT's geïnccludeerd die het effect evalueerden van PLB versus geen ademhalingsoefeningen op de kwaliteit van leven, gemeten met de SF-36 [Holland 2012¹²⁴]. Significante verschillen tussen de beide groepen werden niet gevonden voor globale kwaliteit van leven.

Eén RCT evalueerde het effect van instructie over buikademhaling versus geen instructie op de kwaliteit van leven [Holland 2012¹²⁴].

Er werd een significant effect gevonden na 4 weken op de totaalscore van de St Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) (gemiddeld verschil 10,51; 95%BI-17,77 tot -3,25).

Eén RCT evalueerde het effect van yoga versus geen ademhalingsoefeningen op de kwaliteit van leven [Holland 2012¹²⁴]. Er werd een klein, maar significant effect gevonden op de totaalscore van de SGRQ (gemiddeld verschil -5,30; 95% BI-7,82 tot -2,78).

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op fysiek functioneren.

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat COPD

In de Cochrane review van Holland et al. werd één RCT geïnccludeerd die het effect evalueerde van PLB versus geen ademhalingsoefeningen op de inspanningstolerantie [Holland 2012¹²⁴]. Er werd na 8 weken een significant effect gevonden op de 6-minuten loopafstand (gemiddeld verschil 50,10; 95% BI 37,21 tot 62,99).

Eén RCT evalueerde het effect van instructie over buikademhaling versus geen instructie op de inspanningstolerantie [Holland 2012¹²⁴]. Er werd na 4 weken een significant effect gevonden op de 6-minuten loopafstand (gemiddeld verschil 34,67; 95% BI 4,05 tot 65,29).

Twee RCT's evalueerden het effect van yoga versus geen ademhalingsoefeningen op de inspanningstolerantie [Holland 2012¹²⁴]. Er werd na 3 maanden bij gecombineerde analyse een significant effect gevonden op de 6-minuten loopafstand (gemiddeld verschil 44,51; 95%BI 28,47 tot 60,55).

Eén studie vergeleek het effect van ademhalingsfeedback op inspanningstolerantie met het effect van oefentherapie [Holland 2012¹²⁴]. Ademhalingsfeedback was geassocieerd met een significant kortere uithouding dan oefentherapie (gemiddeld verschil -15,40 minuten; 95% CI -28,10 tot -2,7).

Twee studies vergeleken het effect van ademhalingsfeedback gecombineerd met oefentherapie versus oefentherapie alleen op de inspanningstolerantie [Holland 2012¹²⁴]. Geen van beiden vond een significant effect.

Conclusies:

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase

Over het effect van ademhalingsoefeningen kan geen uitspraak worden gedaan.

Barton 2010¹⁰⁶, Holland 2012¹²⁴

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD

Er is bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit dat *pursed lip breathing* in vergelijking met geen ademhalingsoefeningen een effect heeft op dyspneu.

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van lage kwaliteit dat *pursed lip breathing* in vergelijking met geen ademhalingsoefeningen geen effect heeft op kwaliteit van leven.

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van lage kwaliteit dat *pursed lip breathing* in vergelijking met geen ademhalingsoefeningen effect heeft op inspanningstolerantie.

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat *pursed lip breathing* niet effectiever is dan expiratoire spiertraining met betrekking tot het effect op dyspneu gedurende de dag.

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van matige kwaliteit dat instructie over buikademhaling in vergelijking met geen instructie geen effect heeft op dyspneu.

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van lage kwaliteit dat instructie over buikademhaling in vergelijking met geen instructie effect heeft op kwaliteit van leven en inspanningstolerantie.

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat yoga in vergelijking met geen ademhalingsoefeningen geen effect heeft op dyspneu.

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van lage kwaliteit dat yoga in vergelijking met geen ademhalingsoefeningen effect heeft op kwaliteit van leven.

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van matige kwaliteit dat yoga in vergelijking met geen ademhalingsoefeningen effect heeft op inspanningstolerantie

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat oefentherapie effectiever is dan ademhalingsfeedback met betrekking tot inspanningstolerantie.

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het toevoegen van ademhalingsfeedback aan oefentherapie geen effect heeft op dyspneu bij inspanning.

Holland 2012¹²⁴

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het toevoegen van ademhalingsfeedback aan oefentherapie geen effect heeft op de inspanningstolerantie.

Holland 2012¹²⁴

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen

Over het effect van ademhalingsoefeningen op dyspneu, kwaliteit van leven, fysiek functioneren of inspanningstolerantie kan geen uitspraak worden gedaan.

Overwegingen:

Zie submodule [Psychologische ondersteuning](#).

Ontspanningsoefeningen

Aanbevelingen:

Overweeg de toepassing van ontspanningsoefeningen bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase, vooral wanneer angst en spanning van invloed zijn.

Zie ook submodule [Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#).

Literatuurbespreking:

Effect op dyspneu: kritische uitkomstmaat

COPD

Bausewein et al. includeerden drie RCT's die het effect van ontspanningsoefeningen evalueerden bij patiënten met COPD [Bausewein 2008¹⁰⁷]. Eén studie vergeleek progressieve spierrelaxatie met geen behandeling bij 26 patiënten; de VAS-scores voor dyspneu na 4 weken behandeling bedroegen 41 vs. 20 (geen p-waarde vermeld). De tweede studie evalueerde eveneens progressieve spierrelaxatie in vergelijking met geen behandeling bij 14 patiënten en vond een significant effect op dyspneu (VAS score: gemiddeld verschil 2,4, standaarddeviatie 2,4, p=0,04).

De derde studie evalueerde geleide verbeelding in vergelijking met geen behandeling bij 26 patiënten en vond geen significant verschil in de modified Borg score (p=0,626).

Hartfalen

Bausewein et al. includeerden één RCT die het effect van progressieve spierrelaxatie evalueerde bij 121 patiënten met chronisch hartfalen [Bausewein 2008¹⁰⁷]. Er werd geen significant effect gevonden op dyspneu na 8 weken (Dyspnoea Score Chronic Heart Failure Questionnaire: 4,68 vs. 4,72) en 14 weken (4,94 vs. 4,7).

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op fysiek functioneren.

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op inspanningstolerantie.

Conclusies:

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase

Over het effect van ontspanningsoefeningen kan geen uitspraak worden gedaan.

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD

Er is conflicterend bewijs van zeer lage kwaliteit over het effect van progressieve spierrelaxatie op dyspneu bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat geleide verbeelding geen effect heeft op dyspneu bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat progressieve spierrelaxatie geen effect heeft op dyspneu bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Overwegingen:

De resultaten van het onderzoek naar het effect van ontspanningsoefeningen op dyspneu bij patiënten met een vergevorderd stadium van dyspneu zijn conflicterend. In de praktijk worden ze regelmatig toegepast. De werkgroep is van mening dat ontspanningsoefeningen overwogen kunnen worden bij patiënten met

dyspneu in de palliatieve fase, vooral wanneer angst en spanning van invloed zijn op dyspneu. Zie ook de submodule [Psychologische ondersteuning](#).

Psychologische ondersteuning

Aanbevelingen:

Er kan geen aanbeveling worden gedaan over een specifieke vorm van ondersteuning bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase.

Zie ook de submodule [Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#).

Literatuurbespreking:

Effect op dyspneu: kritische uitkomstmaat
COPD

Norweg et al. includeerden één gerandomiseerde studie die cognitieve gedragstherapie onderzocht [Norweg 2013¹³⁸]. Deze review is van slechte kwaliteit, maar andere relevante reviews werden over dit onderwerp niet gevonden.

Deze studie vergeleek voorlichting gecombineerd met cognitieve gedragstherapie met alleen voorlichting bij 238 patiënten met matige tot zeer ernstige COPD. Er werd geen relevant effect gevonden op de CRQ dyspneu-subschaal na 8 weken en 12 maanden.

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat
Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat
Geen enkele studie rapporteerde het effect op fysiek functioneren.

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat
Geen enkele studie rapporteerde het effect op inspanningstolerantie.

Conclusies:

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase
Over het effect van psychologische ondersteuning op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD
Er is bewijs van lage kwaliteit dat cognitieve gedragstherapie gecombineerd met voorlichting in vergelijking met alleen voorlichting geen effect heeft op dyspneu.
Norweg 2013¹³⁸

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen
Over het effect van psychologische ondersteuning op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Overwegingen:

Overwegingen ten aanzien van ademhalingsoefeningen, ontspanningsoefeningen en psychologische ondersteuning

Met betrekking tot de afzonderlijke interventies is er enige evidentie voor het effect van ademhalingsoefeningen c.q. -technieken (met name *pursed lip breathing*) op dyspneu en inspanningstolerantie bij patiënten met COPD, maar niet bij patiënten met kanker of hartfalen [Bausewein 2008¹⁰⁷, Booth 2011¹¹⁰, Holland 2012¹²⁴]. Er is geen evidentie voor instructie en voorlichting, ontspanningsoefeningen en psychologische ondersteuning. In de literatuur worden verder ook houdingsadviezen en adviezen ten aanzien van inspanning versus rust ('activity pacing') energie genoemd als mogelijke interventies genoemd.

Er is een aantal gerandomiseerde studies gepubliceerd over het effect van gecombineerde niet-medicamenteuze interventies, meestal uitgevoerd door verpleegkundigen en/of fysiotherapeuten [Bredin 1999¹¹², Corner 1996¹¹⁶, Deng 2013¹¹⁹, Higginson 2014⁸³, Zhao 2008¹⁴⁸]. Omdat het hierbij ging om interventies met meerdere componenten zijn ze niet opgenomen in de literatuursearch en derhalve niet besproken in de literatuurbespreking.

Corner verrichtte een gerandomiseerde pilot studie bij 20 patiënten met gevorderde stadia van longkanker naar het effect van 3-6 wekelijkse sessies onder begeleiding van een gespecialiseerd verpleegkundige,

vergeleken met standaardbegeleiding [Corner 1996¹¹⁶]. Tijdens de sessies werd aandacht besteed aan counseling, ademhalingsoefeningen, ontspanningsoefeningen, afleiding en beheersingsstrategieën. In vergelijking met de controlegroep was er sprake van een significante verbetering van dyspneu 'at best' ($p < 0,02$), dyspneu 'at worst' ($p < 0,05$), fysiek functioneren ($p < 0,02$) en inspanningstolerantie ($p = 0,03$). Hetzelfde programma werd onderzocht in een gerandomiseerde studie bij 119 patiënten met longkanker die de eerste behandeling (operatie, radiotherapie en/of chemotherapie) achter de rug hadden en klaagden over dyspneu [Bredin 1999]. 103 patiënten waren evalueerbaar voor respons bij de start van de interventie. Na 8 weken waren metingen beschikbaar voor 60 patiënten. De ontbrekende scores van de 43 uitvallers werden geïmputeerd.

Na 8 weken waren er significante verschillen tussen de interventiegroep en de controlegroep met betrekking tot verschil ten opzichte van baseline van dyspneu 'at best', gemeten met een VAS (experimentele groep: mediaan -1,3 (range 18 tot 7,1); controlegroep: -7,0 (range -8 tot 3,3); $p = 0,02$), verandering van WHO performance status (0 (-3 tot 3) vs. 2 (-3 tot 1), $p = 0,02$) en verandering van activiteit, gemeten met 3 items van de Rotterdam Symptom Checklist (0 (-9 tot 6) vs. -5,5 (-9 tot 3), $p = 0,05$). Er was geen significant verschil tussen beide groepen met betrekking tot dyspneu 'at worst' en globale kwaliteit van leven.

De richtlijnen adviseren de toepassing van:

- ademhalingsoefeningen en -technieken (in het bijzonder *pursed lip breathing*), houdingsadviezen en dosering van inspanning bij patiënten met kanker [Cancer Care Ontario 2010¹¹⁵, Kvale 2007¹²⁸, Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹³⁰], bij patiënten met COPD [Long Alliantie Nederland¹³¹, Marcuniuk 2011¹³⁴], bij patiënten met vergevorderde stadia van longziektes of hartfalen [Mahler 2010-1¹³² en 2010-2¹³³] en bij patiënten met dyspneu ongeacht de oorzaak [NHS Scotland 2014¹³⁷]
- ontspanningsoefeningen bij patiënten met kanker [Cancer Care Ontario 2010¹¹⁵, Kvale 2007¹²⁸], bij patiënten met vergevorderde stadia van longziektes of hartfalen [Mahler 2010-1¹³² en 2010-2¹³³] en bij patiënten met dyspneu ongeacht de oorzaak [NHS Scotland 2014¹³⁷]

Instructie van patiënten over ademhalingsoefeningen- en technieken door een gespecialiseerd verpleegkundige en/of een gespecialiseerde fysiotherapeut kan een zinvolle bijdrage leveren aan de niet-medicamenteuze behandeling van dyspneu. Gespecialiseerde fysiotherapeuten kunnen ook een rol spelen bij het adviseren over hulpmiddelen bij het lopen. De rol van de fysiotherapeut wordt ook genoemd door de Long Alliantie Nederland [2011¹³¹].

Acupunctuur / acupressuur

Aanbevelingen:

De toepassing van acupunctuur of acupressuur wordt niet aanbevolen bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase.

Zie ook de submodule [Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#).

Literatuurbespreking:

Effect op dyspneu: kritische uitkomstmaat

Kanker

Bausewein et al. identificeerden één gerandomiseerde studie die gecombineerde acupunctuur en acupressuur vergeleek met een sham interventie bij 45 patiënten met gevorderde long- of borstkanker en ernstige dyspneu [Bausewein 2008¹⁰⁷]. Er werd geen significant verschil gevonden in het effect op dyspneu gemeten op een numerieke schaal onmiddellijk na de interventie (gemiddeld verschil 0,34; 95%BI -0,33 tot 1,02; $p = 0,3$) of tijdens het bijhouden van een 7-dagen dyspneu dagboek (gemiddeld verschil 0,56; 95%BI -0,39 tot 1,51; $p = 0,2$).

COPD

Bausewein et al. includeerden twee RCT's die het effect van acupunctuur evalueerden op dyspneu in patiënten met COPD [Bausewein 2008¹⁰⁷].

Eén studie vergeleek acupunctuur met een sham interventie bij 24 patiënten met COPD. In vergelijking met sham acupunctuur werd een significant effect gevonden op dyspneu gemeten na 3 weken met de Modified Borg schaal (6,75 vs. 4,35, $p < 0,02$) en de Shortness of Breath score (3,0 vs. 3,8, $p < 0,01$).

De andere (cross-over) studie vergeleek acupunctuur met sham TENS bij 24 patiënten met diverse respiratoire aandoeningen (maar hoofdzakelijk COPD). In vergelijking met sham TENS werd geen significant effect gevonden op de ergste dyspneu (VAS schaal; gemiddeld verschil 4,4 mm; 95%BI -3,4 tot 12,1; $p=0,25$).

De single blind studie van Suzuki werd gepubliceerd na de Cochrane analyse van Bausewein [Suzuki 2012¹⁴⁴]. Bij 68 patiënten met COPD (GOLD II-IV) met dyspneu werd gerandomiseerd tussen wekelijkse traditionele acupunctuur en wekelijkse sham acupunctuur. Na 12 weken was het gemiddelde verschil op de gemodificeerde Borg schaal voor dyspneu na een 6-minuten looptest -3,58 (95%BI-4,27 tot 2,90). Bausewein et al. includeerden ook twee RCT's die het effect van acupressuur evalueerden op dyspneu in patiënten met COPD [Bausewein 2008¹⁰⁷].

In de eerste (cross-over) studie werd acupressuur vergeleken met een sham interventie bij 31 patiënten met COPD. In de tweede (parallel design) studie werd acupressuur eveneens vergeleken met een sham interventie bij 44 patiënten met COPD. Beide studies rapporteerden significante effecten op dyspneu ten voordele van acupressuur. De cross-over studie vond alleen een significant effect op een VAS-schaal (gemiddeld verschil, gecorrigeerd voor co-variabelen: 8,54; $p=0,009$), maar niet op de Borg-schaal en de BESC Dyspnoea schaal. De andere studie rapporteerde significante verschillen op de PFSDQ-M dyspneu subschaal (gemiddeld verschil -0,98 vs. 0,41, $p<0,001$) en een VAS schaal (gemiddeld verschil -1,60 vs. 0,69, $p<0,001$).

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

In de studie - geïnccludeerd in Bausewein et al. - die acupunctuur vergeleek met sham TENS bij COPD werd geen significant effect gevonden op de kwaliteit van leven (SGRQ score; gemiddeld verschil 0,47; 95% BI -4,57 tot 5,52; $p=0,85$) [Bausewein 2008¹⁰⁷].

In de studie van Suzuki was het gemiddelde verschil in SGRQ score na 12 weken -15,7 (95% BI 20,3 tot -11,2) [Suzuki 2012¹⁴⁴].

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat

In de parallel-design studie - geïnccludeerd in Bausewein et al. - die acupressuur vergeleek met een sham interventie (TENS) bij COPD werd een significant effect gevonden op de PFSDQ-M activiteiten subschaal (-0,39 vs. 0,28) [Bausewein 2008¹⁰⁷].

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat

In de studie - geïnccludeerd in Bausewein et al. - die acupunctuur vergeleek met een sham interventie (TENS) bij COPD werd een significant effect gevonden op de 6-minuten loopafstand (304,1 vs. 231,8 meter) [Bausewein 2008¹⁰⁷].

In de studie van Suzuki bedroeg het verschil in loopafstand na 12 weken versus baseline in de acupunctuur groep 78,68 meter (95% BI 54.16 tot 103.21) meer dan in de sham acupunctuur groep [Suzuki 2012¹⁴⁴].

Conclusies:

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase

Er is bewijs van lage kwaliteit dat gecombineerde acupunctuur en acupressuur geen effect heeft op dyspneu in vergelijking met gecombineerde sham acupunctuur en acupressuur bij patiënten met vergevorderde stadia van long- en borstkanker.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD

Er is conflicterend bewijs van lage kwaliteit over het effect van acupunctuur op kwaliteit van leven in vergelijking met sham acupunctuur bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD.

Bausewein 2008¹⁰⁷, Suzuki 2012¹⁴⁴

Er is bewijs van lage kwaliteit dat acupunctuur een effect heeft op de inspanningstolerantie in vergelijking met sham acupunctuur bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD.

Bausewein 2008¹⁰⁷, Suzuki 2012¹⁴⁴

Er is bewijs van lage kwaliteit dat acupressuur effect heeft op dyspneu en fysiek functioneren in vergelijking met sham acupressuur bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen

Over het effect van acupunctuur of acupressuur op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Overwegingen:

Acupunctuur en acupressuur worden door geen van de richtlijnen genoemd als mogelijke interventies bij dyspneu. Gelet op de geringe onderbouwing en het feit dat deze interventies in de praktijk in Nederland niet beschikbaar zijn c.q. toegepast worden in het ziekenhuis, worden acupunctuur en acupressuur niet aanbevolen bij de behandeling van dyspneu.

Hulpmiddelen bij het lopen

Aanbevelingen:

Bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase:

- Adviseer het gebruik van een rollator.
- Adviseer om bij gebruik van zuurstof de zuurstoffles te vervoeren in een karretje.

Zie ook de submodule [Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#).

Literatuurbespreking:

Effect op dyspneu: kritische uitkomstmaat

COPD

Bausewein et al. includeerden zeven RCT's (waarvan twee bij dezelfde populatie) die het effect van hulpmiddelen bij het lopen evalueerden bij in totaal 202 patiënten met COPD [Bausewein 2008¹⁰⁷]. Zes studies waren cross-over RCT's. Vijf studies (waarvan twee bij dezelfde populatie) vergeleken het gebruik van een rollator versus geen hulpmiddel, één studie vergeleek een rollator versus een wandelstok of geen hulpmiddel, en één studie vergeleek een zuurstoffles in een draagzak versus een zuurstoffles in een karretje.

Van de zes studies die het effect van een rollator op dyspneu evalueerden rapporteerden vier studies een significant effect en twee studies niet. Twee studies werden uitgevoerd bij dezelfde patiëntengroep (31 patiënten met COPD). In de eerste studie (met cross-over design) werd een 6-minuten looptest uitgevoerd op baseline en na 4 en 8 weken, telkens met en zonder een rollator in gerandomiseerde volgorde. Deze studie vond een significant verschil in effect op de modified Borg schaal (baseline 3,7 vs. 4,6; na 4 weken 4,0 vs. 4,5; na 8 weken 3,7 vs. 4,4; $p=0,04$). In de tweede studie (met parallel design) werden de resultaten gerapporteerd van het gebruik van een rollator thuis ($n=18$) of niet ($n=13$). Er werd geen significant verschil in effect gevonden op de dyspneu subschaal van de CRQ na 4 en na 8 weken. Twee studies rapporteerden het effect op de modified Borg schaal tijdens een 6-minuten looptest. Eén cross-over studie ($n=10$) vond een significant effect (gemiddelde score 2,1 vs. 3,7), de andere niet (mediane score 5 vs. 6). Twee studies rapporteerden het effect op de modified Borg schaal na een 6-minuten looptest. Eén studie ($n=40$) vond een significant effect (gemiddelde score 1,8 vs. 2,7). De andere studie ($n=11$) rapporteerde eveneens een significant effect (gemiddelde verandering van score 3,4 vs. 4,7, $p<0,005$), hoewel het berekende gemiddelde verschil niet significant was (Review Manager 5.3; gemiddeld verschil 1,30; 95%BI -2,96 tot 0,36).

Een wandelstok had in één studie ($n=10$) geen significant effect op dyspneu in vergelijking met geen hulpmiddel, hoewel er geen kwantitatieve gegevens gerapporteerd werden.

Een zuurstoffles in een karretje had in één studie ($n=60$) in vergelijking met een draagzak een significant effect op dyspneu tijdens een 6-minuten looptest gemeten met de modified Borg schaal (3,9 vs. 5,8; $p=0,001$).

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Een studie rapporteerde het effect van het gebruik van een rollator versus geen rollator bij 31 patiënten met COPD op de kwaliteit van leven na 4 en na 8 weken, gemeten met de CRQ [Bausewein 2008¹⁰⁷]. Er werd in geen enkele subschaal van de CRQ een statistisch significant verschil gevonden tussen beide groepen.

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op fysiek functioneren.

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat

Vier studies rapporteerden het effect van een rollator op de 6-minuten loopafstand [Bausewein 2008¹⁰⁷]. Twee studies vonden een significant effect, de andere twee niet. Een wandelstok had in één studie geen significant effect op de 6-minuten loopafstand in vergelijking met geen hulpmiddel (210 vs. 223 meter). Een zuurstoffles in een karretje had in één studie in vergelijking met een draagzak een significant effect op de 6-minuten loopafstand (291 vs. 262 meter; $p=0,001$).

Conclusies:

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase

Over het effect van het gebruik van hulpmiddelen op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD

Er is bewijs van lage tot zeer lage kwaliteit dat het gebruik van een rollator effect heeft op dyspneu en inspanningstolerantie in vergelijking met geen gebruik van een rollator.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat het gebruik van een rollator geen effect heeft op kwaliteit van leven.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat een wandelstok in vergelijking met geen hulpmiddel geen significant effect heeft op dyspneu en inspanningstolerantie.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Er is bewijs van matige kwaliteit dat een zuurstoffles in een karretje in vergelijking met een draagzak een significant effect heeft op dyspneu.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Er is bewijs van lage kwaliteit dat een zuurstoffles in een karretje in vergelijking met een draagzak een significant effect heeft op inspanningstolerantie.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen

Over het effect van het gebruik van hulpmiddelen op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Overwegingen:

Er is evidentie dat het gebruik van hulpmiddelen bij het lopen (met name een rollator) invloed heeft op dyspneu bij inspanning bij patiënten met COPD. Dit heeft vermoedelijk vooral te maken met het feit dat het gebruik van een rollator gepaard gaat met een houding die leidt tot een vergroting van de longinhoud en een verbetering van de longfunctie. Verder kan het gebruik van een rollator bij het lopen de actieradius verhogen.

Het gebruik van een hulpmiddel bij het lopen wordt aanbevolen door de richtlijnen van Cancer Care Ontario, de Canadian Thoracic Society en het Leitlinienprogramm Onkologie [Cancer Care Ontario 2010¹¹⁵, Marciniuk 2011¹³⁴, Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹³⁰]. Booth adviseert eveneens het gebruik van een hulpmiddel bij het lopen [Booth 2011¹¹⁰]

Vibratie thoraxwand

Aanbevelingen:

De toepassing van vibratie van de thoraxwand bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase wordt niet aanbevolen.

Zie ook de submodule [Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#).

Literatuurbespreking:

Effect op dyspneu: kritische uitkomstmaat

COPD

Bausewein et al. includeerden vier cross-over RCT's die het effect van thoraxwandvibratie evalueerden bij in totaal 51 patiënten met COPD [Bausewein 2008¹⁰⁷]. Drie studies vergeleken thoraxwandvibratie met geen thoraxwandvibratie, de vierde studie vergeleek *in-phase* versus *out-phase* thoraxwandvibratie.

Van de drie studies die thoraxwandvibratie vergeleken met geen thoraxwandvibratie, waren er twee die een significant effect op dyspneu rapporteerden tijdens fysieke activiteit. Eén studie rapporteerde een significant effect tijdens armoefeningen (modified Borg score: 2,1 vs. 3,3), de andere tijdens fiets-ergometrie (Borg score: 12,4 vs. 13,6). De derde studie vond geen significant effect tijdens fiets-ergometrie (VAS score: 3,6 vs. 3,2), maar wel in rust (2,6 vs. 3,3).

De vierde studie vond een significant effect op dyspneu van *in-phase* in vergelijking met *out-phase* thoraxwandvibratie (VAS, gemiddelde verandering ten opzichte van baseline: -6,9 vs. +21,9 mm).

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op fysiek functioneren.

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op inspanningstolerantie.

Conclusies:

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase

Over het effect van het gebruik van thoraxwandvibratie op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD

Er is bewijs van lage kwaliteit dat thoraxwandvibratie in vergelijking met geen thoraxwandvibratie effect heeft op dyspneu.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat *in-phase* thoraxwandvibratie in vergelijking met *out-phase* thoraxwandvibratie effect heeft op dyspneu.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen

Over het effect van het gebruik van thoraxwandvibratie op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase

Over het effect van het gebruik van thoraxwandvibratie op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD

Er is bewijs van lage kwaliteit dat thoraxwandvibratie in vergelijking met geen thoraxwandvibratie effect heeft op dyspneu.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat *in-phase* thoraxwandvibratie in vergelijking met *out-phase* thoraxwandvibratie effect heeft op dyspneu.

Bausewein 2008¹⁰⁷

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen

Over het effect van het gebruik van thoraxwandvibratie op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Overwegingen:

Er is evidentie dat thoraxwandvibratie effect heeft op dyspneu bij patiënten met COPD. Deze interventie wordt aanbevolen door de richtlijn van de Canadian Thoracic Society [Marciniuk 2011¹³⁴]. Deze interventie wordt in Nederland nauwelijks toegepast en daarom niet aanbevolen.

Neurostimulatie

Aanbevelingen:

De toepassing van neurostimulatie bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase wordt niet aanbevolen.

Zie ook submodule [Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#).

Literatuurbespreking:

Effect op dyspneu: kritische uitkomstmaat

COPD

Bausewein et al. includeerden drie RCT's die het effect van neurostimulatie evalueerden bij in totaal 50 patiënten met COPD [Bausewein 2008¹⁰⁷]. Eén studie (n=18) vond na zes weken een significant effect op dyspneu van transcutane elektrische spierstimulatie van de onderste ledematen in vergelijking met placebo stimulatie (Borg schaal: 10,1 vs. 12,6). Een tweede studie (n=15) vond na zes weken een significant effect op dyspneu van neurostimulatie van de onderste ledematen in vergelijking met geen stimulatie (CRQ dyspneu subschaal, gemiddeld verschil 1,2; 95% BI 0,4 tot 2,0). De derde studie (n=17) evalueerde het effect van het toevoegen van quadriceps elektrostimulatie aan standaard revalidatie gedurende vier weken in vergelijking met alleen revalidatie. Een significant effect op dyspneu na 4 weken werd gevonden op één van de twee gebruikte schalen (MRF-28 dyspneu subschaal: 43 vs. 53; Borg schaal: 6,0 vs. 6,0). Pan et al. verrichtten een meta-analyse van bovengenoemde drie studies [Pan 2014¹⁴¹]. Het gewogen gemiddelde verschil in de score voor dyspneu was -0,98 (95% BI -1,42 tot -0,54). De studie waarbij quadriceps elektrostimulatie toegevoegd werd aan standaard revalidatie had wellicht niet met de andere twee studies gecombineerd mogen worden.

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op fysiek functioneren.

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat

Eén studie (n=18) vond na zes weken een significante toename (36,1%) na zes weken van de loopafstand op de Shuttle looptest van transcutane elektrische spierstimulatie van de onderste ledematen in vergelijking met placebo stimulatie (1,6%, p=0.007). Een tweede studie (n=17) evalueerde het effect van het toevoegen van quadriceps elektrostimulatie aan standaard revalidatie gedurende vier weken. Er werd geen significant effect op de 6-minuten loopafstand gevonden (gemiddeld verschil ten opzichte van baseline: 63 vs. 30 meter, p=0,12).

In de meta-analyse van Pan et al. werd deze tweede studie gecombineerd met een derde studie (n=30) die transcutane elektrische spierstimulatie van de onderste ledematen vergeleek met een sham interventie [Pan 2014¹⁴¹]. Er werd geen significant verschil in loopafstand bij de 6 minuten-looptest gevonden (gewogen gemiddeld verschil 13,63; 95%BI -17,39 tot 44,65) [Pan 2014¹⁴¹].

Conclusies:

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase

Over het effect van het gebruik van neurostimulatie op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD

Er is bewijs van lage kwaliteit dat neurostimulatie van de onderste ledematen in vergelijking met geen neurostimulatie effect heeft op dyspneu.

Bausewein 2008¹⁰⁷, Pan 2014¹⁴¹

Er is conflicterend bewijs van lage kwaliteit over het effect van quadriceps elektrostimulatie op inspanningstolerantie.

Bausewein 2008¹⁰⁷, Pan 2014¹⁴¹

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen

Over het effect van het gebruik van neurostimulatie op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Overwegingen:

Gebrek aan spierkracht in de extremiteiten kan een rol spelen bij dyspneu bij patiënten met kanker en patiënten met vergevorderde stadia van COPD en hartfalen. Er is evidentie dat neurostimulatie van de beenspieren een positief effect heeft op spierkracht bij patiënten met COPD.

Neurostimulatie wordt aanbevolen door Booth [2011¹¹⁰] en door de richtlijn van de Canadian Thoracic Society [Marcuniuk 2011¹³⁴]. De leden van de werkgroep hebben onvoldoende kennis over en ervaring met deze technieken om hun waarde te kunnen inschatten bij de behandeling van dyspneu in de palliatieve fase.

Deze interventie wordt in Nederland nauwelijks toegepast en daarom niet aanbevolen.

Luchtbevochtiging

Aanbevelingen:

De toepassing van luchtbevochtiging bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase wordt niet aanbevolen.

Zie ook submodule [Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#).

Literatuurbespreking:

Er werd geen enkele vergelijkende studie gevonden die het effect evalueerde van luchtbevochtiging bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen.

Overwegingen:

Er is geen wetenschappelijke en klinische evidentie voor het effect van luchtbevochtiging.

Ventilator

Aanbevelingen:

Overweeg het gebruik van een ventilator bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase.

Zie ook de submodule [Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling](#).

Literatuurbespreking:

Bausewein et al. includeerden twee cross-over RCT's die het effect van een ventilator evalueerden bij in totaal 65 patiënten [Bausewein 2008¹⁰⁷]. Eén studie vergeleek het effect van het toevoegen van een ventilator (gericht op het gezicht) aan een zuurstofbriljetje bij 17 patiënten met COPD. Er werd een kortdurend effect op dyspneu vastgesteld (VAS dag 1, gemiddeld verschil: 0,4; 95%BI 0,12 tot 0,63, $p=0,01$; VAS dag 2-3, gemiddeld verschil: 0,15; 95%BI -0,39 tot 0,78, $p=0,53$). De tweede studie, die intussen ook in een peer-reviewed tijdschrift gepubliceerd werd [Galbraith 2010¹⁸⁶], includeerde 50 patiënten met allerlei diagnoses, waaronder 26 patiënten met COPD, 11 patiënten met een vergevorderd stadium van longkanker of met longmetastasen en 15 patiënten met een hartziekte. Een significant effect op dyspneu werd gevonden (VAS schaal, $p=0,003$). Aanvullend werd nog een derde RCT gevonden die het effect van een ventilator (gericht op het gezicht) onderzocht bij 70 patiënten met een gevorderd stadium van longkanker of met longmetastasen of COPD GOLD stadium III/IV [Bausewein 2010¹⁰⁸]. Na 2 maanden werd er geen significant effect op dyspneu vastgesteld in vergelijking met de controlegroep (Borg score, gemiddeld verschil ten opzichte van baseline: 0,6 vs. 0,8, $p=0,90$). Deze fase II studie was eigenlijk opgezet om een sample size te berekenen voor een grotere vergelijkende studie.

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op kwaliteit van leven.

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op fysiek functioneren.

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat

Geen enkele studie rapporteerde het effect op inspanningstolerantie.

Conclusies:

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase en patiënten met een vergevorderd stadium van COPD

Er is conflicterend bewijs van zeer lage kwaliteit over het effect van een ventilator op dyspneu.

Bausewein 2008¹⁰⁷, Bausewein 2010¹⁰⁸, Galbraith 2010¹⁸⁶

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen

Over het effect van het gebruik van een ventilator op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Overwegingen:

Er is conflicterend bewijs over het effect van het gebruik van een ventilator.

Afkoeling en/of gebruik van een ventilator wordt geadviseerd door Booth [2011¹¹⁰] en door de richtlijnen van Cancer Care Ontario, de American College of Physicians, het Leitlinienprogramm Onkologie, de NHS Scotland [Cancer Care Ontario 2010¹¹⁵, Kvale 2007¹²⁸, Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹³⁰, NHS Scotland 2014¹³⁷]. In de overige richtlijnen wordt deze interventie niet genoemd.

Het inzetten van een ventilator is eenvoudig en niet belastend. De klinische indruk bestaat dat sommige patiënten met dyspneu baat hebben bij een ventilator. De werkgroep adviseert daarom ondanks het ontbreken van evidentie een proefbehandeling met een ventilator, die zo veel mogelijk op het gelaat is gericht.

Zuurstof

Aanbevelingen:

Bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase:

- Overweeg bij plotseling ontstane dyspneu een proefbehandeling met zuurstof.
- Chronisch gebruik van zuurstof ter bestrijding van dyspneu bij COPD of hartfalen wordt niet aanbevolen.
- Overweeg het chronisch gebruik van zuurstof bij patiënten met dyspneu op basis van een diffusiestoornis (bijvoorbeeld bij lymfangitis carcinomatosa, uitgebreide longmetastasering of longfibrose).
- Evalueer in alle gevallen het effect van toediening van zuurstof op de dyspneu en niet op zuurstofsaturatie of arteriële bloedgasen.

Continueer bij een klinische respons de zuurstof op geleide van de klachten.

Literatuurbespreking:

Effect op dyspneu: kritische uitkomstmaat

Kanker

Vier reviews evalueerden het effect van zuurstof bij patiënten met vergevorderde stadia van kanker [Ben-Aharon 2012¹⁰⁹, Cranston 2008¹¹⁷, DiSalvo 2008¹²⁰, Uronis 2008¹⁴⁷]. Ben-Aharon et al. geven de meest recente en volledige informatie over het effect op dyspneu [Ben-Aharon 2012¹⁰⁹]. Zes RCT's met in totaal 179 patiënten met gevorderde stadia van kanker werden geïnccludeerd. Vijf studies hadden een cross-over design. In vijf studies werd zuurstof vergeleken met kamerlucht. De zesde studie vergeleek Heliox (een mengsel van zuurstof en helium) met zuurstof of kamerlucht. Eén van de vijf studies die zuurstof vergeleek met kamerlucht liet een significant effect zien van zuurstof ten opzichte van kamerlucht ten aanzien van het effect op dyspneu bij inspanning. De overige vier studies lieten geen significante verschillen in dyspneu in rust zien. Er was een significant verschil in dyspneu bij inspanning zowel tussen Heliox en zuurstof ($p < 0.05$) als tussen Heliox en kamerlucht ($p < 0.01$), beide ten voordele van Heliox. Een meta-analyse van deze zes studies toonde geen significant verschil tussen zuurstof en kamerlucht met betrekking tot het effect op dyspneu (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,30; 95%BI -1,06 tot 0,47). In drie studies werd het effect gemeten van 5-15-minuten toediening van zuurstof of kamerlucht op de dyspneuscore. Zowel bij zuurstof als bij kamerlucht werd een daling (3x significant, 1x niet significant; 2x significantie niet vermeld) van de gemiddelde/mediane dyspneuscore t.o.v. baseline gezien, variërend van 7 tot 47 mm. In twee studies werd geen relatie gevonden tussen de zuurstofverzadiging en het effect van zuurstof op dyspneu.

Aanvullend werd nog een fase II studie gevonden die BiPAP vergeleek met *high-flow* zuurstof bij 30 patiënten met gevorderde kanker en ernstige dyspneu in rust [Hui 2013¹²⁵]. Deze studie wordt besproken onder 'Niet-invasieve beademing'.

COPD

Uronis et al. includeerden 28 RCT's (waarvan 23 dubbelblind) met in totaal 702 patiënten met COPD die slechts matig hypoxemisch (PaO_2 55-70 mmHg/7,4-9,3 kPa) of niet hypoxemisch ($\text{PaO}_2 \geq 70$ mmHg/9,3 kPa) waren [Uronis 2011¹⁴⁶]. Bij alle studies werd zuurstof vergeleken met kamerlucht. Achttien studies (N=427) konden gecombineerd worden in een meta-analyse. Zuurstof had een significant effect op

dyspneu in vergelijking met kamerlucht (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,37; 95%BI -0,50 tot -0,24). Er was een effect van zuurstof zowel bij normoxemische patiënten (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,42; 95%BI -0,60 tot -0,24) als bij matig hypoxemische patiënten (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,25; 95%BI -0,50 tot 0,00).

De systematische review van Bradley includeerde vier studies, die het effect van zuurstof op dyspneu bij inspanning rapporteerden. Er was een significant verschil in dyspneu, gemeten met de modified Borg schaal, ten voordele van zuurstof (95% BI -1,15, 95% BI -1,65 tot -0,66).

Aanvullend werden nog twee gerandomiseerde studies gevonden. In de eerste studie (met parallel design) werd toediening van zuurstof thuis vergeleken met kamerlucht bij 143 patiënten met COPD met een $P_aO_2 > 55$ mm Hg/7,3 kPa in rust [Moore 2011¹³⁶]. Er was geen verschil in dyspneu, gemeten met de dyspneuschaal van de CRQ na 4 (19,7 vs. 18,4) en na 12 weken (19,5 vs. 18,4; $p=0,439$). In beide groepen trad een significante afname op van de dyspneuscore (gemiddelde voor de hele groep 1,3, 95%BI 0,6 tot 2,1) op ten opzicht van baseline.

Een tweede (cross-over) RCT voerde in gerandomiseerde volgorde twee 6-minuten looptesten uit met eenmaal kamerlucht en eenmaal zuurstof bij 28 patiënten met matige tot ernstige COPD [Ozalevli 2007¹⁴⁰]. Dyspneu gemeten met de modified Borg schaal op het einde van de inspanningstest was significant beter met zuurstof (3,8 vs. 1,6; $p=0,001$).

Hartfalen

Cranston et al. includeerden drie cross-over studies die het effect van zuurstof vergeleken met kamerlucht bij in totaal 36 patiënten met chronisch hartfalen [Cranston 2008¹¹⁷]. In twee studies werden ook patiënten met NYHA-klasse II geïnccludeerd. Meta-analyse van deze twee studies was mogelijk voor dyspneu gemeten tijdens een inspanningstest. Na 3 minuten inspanning werd geen significant effect gevonden (effectgrootte -0,58; 95%BI -2,00 tot 0,84), maar wel na 6 minuten inspanning (effectgrootte -1,09; 95%BI -1,74 tot -0,44). In de derde studie werd geen significant effect gevonden op dyspneu tijdens inspanning (resultaten niet gerapporteerd).

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Het effect van zuurstof op kwaliteit van leven werd uitsluitend gerapporteerd bij COPD. Uronis et al. includeerden drie relevante RCT's met in totaal 145 patiënten [Uronis 2011¹⁴⁶]. Twee studies van dezelfde onderzoeksgroep evalueerden de kwaliteit van leven met een ziekte specifiek instrument (CRQ) en een generisch instrument (SF-36). Eén studie vond geen effect van zuurstof op de kwaliteit van leven, gemeten met de CRQ en de SF-36. De tweede studie vond significante verbeteringen in alle CRQ-domeinen (vermoeidheid: $p=0,02$; emotioneel functioneren: $p=0,006$; beheersing: $p=0,008$; totaal: $p=0,002$) ten voordele van zuurstof. Ook bij verschillende domeinen van het SF-36 instrument (fysiek functioneren: $p=0,01$; algemene gezondheid: $p=0,04$; sociaal functioneren: 0,05; rol emotioneel: $p=0,02$) werden significante effecten gemeten. Een derde studie rapporteerde uitsluitend resultaten met de CRQ. Er werd geen significant effect gevonden na zes weken behandeling.

In de studie van Moore werd geen invloed gevonden van zuurstof op de kwaliteit van leven, gemeten met de CRDQ en de AQoL [Moore 2011¹³⁶].

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat

Het effect van zuurstof op fysiek functioneren werd uitsluitend gerapporteerd bij COPD. Uronis et al. includeerden twee relevante RCT's van dezelfde studiegroep, met in totaal 119 patiënten [Uronis 2011¹⁴⁶]. Er werd geen significant effect gevonden op fysiek functioneren, gemeten als onderdeel van het SF-36 instrument.

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat

Kanker

Uronis et al. rapporteerden het effect van zuurstof op de 6-minuten loopafstand bij patiënten met gevorderde kanker [Uronis 2008¹⁴⁷]. Twee cross-over RCT's met in totaal 45 patiënten werden geïnccludeerd. Eén studie rapporteerde een significant effect (174,6 vs. 128,8 meter, $p<0,01$), de tweede studie vond geen significant effect (331,6 vs. 330,7 meter).

COPD

Bradley et al. includeerden 22 RCT's die het effect van zuurstof op inspanningstolerantie rapporteerden [Bradley 2007¹¹¹]. De afstand afgelegd tijdens een inspanningstest was significant langer met zuurstof (gemiddeld verschil 18,86 meter; 95%BI 13,11 tot 24,61), net als de maximaal afgelegde afstand (gemiddeld verschil 32 meter; 95%BI 20,61 tot 43,38). Ook de uithoudingsduur tijdens een inspanningstest was significant langer met zuurstof (gemiddeld verschil 2,71 minuten; 95%BI 1,96 tot 3,46), net als de

maximale uithoudingsduur (gemiddeld verschil 1,06 minuten; 95% BI 0,67 tot 1,46).

Moore et al. vonden geen significant effect van zuurstof op de 6-minuten loopafstand (na 6 weken 348 vs. 359 meter; na 12 weken 352 vs. 357 meter; $p=0,843$).

Ozalevli et al. vonden een significant effect van zuurstof op de 6-minuten loopafstand (222,1 vs. 174,7 meter; $p=0,001$) [Ozalevli 2007¹⁴⁰].

Hartfalen

Van de drie studies die in de review van Cranston et al. werden geïnccludeerd vond één studie een significant effect op de inspanningsduur (effectgrootte 52; 95%BI 36,69 tot 67,31) [Cranston 2008¹¹⁷]. Een tweede studie vond geen effect op de 6-minuten loopafstand (mediaan 305 vs. 308 meter).

Conclusies:

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat zuurstof in vergelijking met kamerlucht geen effect heeft op dyspneu.

Ben-Aharon 2012¹⁰⁹

Er is conflicterend bewijs van zeer lage kwaliteit over het effect van zuurstof op de inspanningstolerantie in vergelijking met kamerlucht.

Uronis 2008¹⁴⁷

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD

Er is conflicterend bewijs van matige kwaliteit over het effect van zuurstof in vergelijking met kamerlucht op dyspneu die matig of niet hypoxemisch zijn.

Uronis 2011¹⁴⁶, Moore 2011¹³⁶

Er is bewijs van lage kwaliteit dat zuurstof in vergelijking met kamerlucht een significant effect heeft op dyspneu tijdens inspanning.

Bradley 2007¹¹¹, Ozalevli 2007¹⁴⁰

Er is conflicterend bewijs van lage kwaliteit over het effect van zuurstof in vergelijking met kamerlucht op de kwaliteit van leven.

Uronis 2011¹⁴⁶, Moore 2011¹³⁶

Er is bewijs van matige kwaliteit dat zuurstof in vergelijking met kamerlucht geen significant effect heeft op fysiek functioneren.

Uronis 2011¹⁴⁶

Er is conflicterend bewijs van matige kwaliteit over het effect van zuurstof op de inspanningstolerantie in vergelijking met kamerlucht.

Bradley 2007¹¹¹, Moore 2011¹³⁶, Ozalevli 2007¹⁴⁰

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat zuurstof in vergelijking met kamerlucht een significant effect heeft op dyspneu na 6-minuten inspanning, maar niet na 3-minuten inspanning of bij maximale inspanning.

Cranston 2008¹¹⁷

Er is bewijs van lage kwaliteit dat zuurstof in vergelijking met kamerlucht een significant effect heeft op de inspanningsduur, maar niet op de 6-minuten loopafstand.

Cranston 2008¹¹⁷

Overwegingen:

Zuurstof kan worden ingezet ter verlichting van dyspneu. Meestal wordt het toegediend met een neusbril in een dosering van 1-5 l/minuut. Met behulp van een zuurstofmasker kunnen hogere doseringen worden toegediend. Een zuurstofmasker wordt door de meeste patiënten echter als zeer hinderlijk ervaren.

Het kan kortdurend (gedurende een periode van een aantal dagen) worden toegepast in acute situaties (bijvoorbeeld bij dyspneu door een pneumonie of longembolie) of chronisch (gedurende weken tot maanden) bijvoorbeeld bij lymfangitis carcinomatosa of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen. Verder wordt zuurstof gebruikt ter verlenging van de overleving bij patiënten met COPD met ernstige

hypoxemie ($pO_2 < 55$ mm Hg/7.4 kPa) of matige hypoxemie (pO_2 55-60 mm Hg/7.4-8.0 kPa) in combinatie met tekenen van cor pulmonale of een hematocrietwaarde van $>55\%$. Dit laatste valt buiten het bestek van deze richtlijn en wordt hier verder niet besproken.

Het gebruik van zuurstof ter verlichting van dyspneu is omstrede.

Gerandomiseerd onderzoek bij patiënten met kanker laat zien dat zuurstof niet effectiever is dan kamerlucht [Ben-Aharon 2012¹⁰⁹]. In twee van de vier studies, waarbij de patiënten (die niet wisten wat ze gekregen hadden) gevraagd werd naar hun voorkeur, waren er significant meer patiënten die een voorkeur uitspraken voor zuurstof. In de andere twee studies was het verschil niet significant. Twee studies suggereerden op basis van een retrospectieve analyse dat de mate van hypoxie geen invloed had op het effect van zuurstof.

Opvallend is dat er in veel studies bij patiënten met kanker bij kortdurende (5-15 minuten) toediening van zuurstof (net als bij toediening van kamerlucht) een klinisch relevante afname van dyspneu (met 1 punt of meer op een NRS van 0-10 of 10 mm of meer op een VAS van 0-100 mm [Johnson 2013¹²⁶]) in vergelijking met baseline optreedt. Zowel zuurstof als kamerlucht hebben in de acute situatie dus enige invloed op dyspneu, ongeacht het effect op zuurstofgehalte van het bloed. Dit kan verklaard worden door:

- placebo-effect
- effect van gasstroom en/of afkoeling

De review van Uronis liet een klein, maar significant verschil zien in het effect van zuurstof versus kamerlucht bij patiënten met COPD [Uronis 2011]. Er was geen verschil tussen matig hypoxemische en normoxemische patiënten met betrekking tot het effect van zuurstof op dyspneu.

De (grote) studie van Moore bij patiënten met matige hypoxemie ($pO_2 > 55$ mm Hg/7.3 kPa in rust) liet geen verschil zien tussen zuurstof en kamerlucht bij patiënten met COPD [Moore 2011¹³⁶].

Een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek van Abernethy (niet als geheel opgenomen in de literatuursearch omdat het een gemengde populatie patiënten betrof; de patiënten met kanker in deze studie werden wel opgenomen in de review van Ben-Aharon [Ben-Aharon 2012¹⁰⁹]) bij 239 patiënten (waarvan 152 met COPD en 33 met longkanker) en matige hypoxemie ($pO_2 > 55$ mm Hg/7.3 kPa in rust) vergeleek toediening van 2 l/minuut zuurstof of kamerlucht in de thuissituatie gedurende een week [Abernethy 2010¹⁰⁴]. De gemiddelde dyspneuscore 's ochtends op dag 6 daalde met 0,9 punten (95% BI 0,5 tot 1,3) bij gebruik van zuurstof en met 0,7 punten (95% BI 0,2 tot 1,2) bij gebruik van kamerlucht ($p=0,50$). De afname van de gemiddelde dyspneuscore 's avonds daalde met resp. 0,3 punten (95% BI -0,1 tot 0,7) en 0,5 (95% BI 0,1 tot 0,9) ($p=0,55$). Het responspercentage (gedefinieerd als een afname van de dyspneuscore ≥ 1) bedroegen 's morgens respectievelijk 52% vs. 40% en 's avonds 42% vs. 42%. Er was geen verschil in kwaliteit van leven tussen beide groepen.

Er is dus een discrepantie in de bevindingen van oudere studies (beschreven in de review van Uronis [Uronis 2011¹⁴⁶]) en de recentere studies van Moore en Abernethy [Abernethy 2010¹⁰⁴, Moore 2011¹³⁶]. Gelet op het kleine verschil dat in de review van Uronis is gevonden en de grotere patiënten aantallen en betere kwaliteit van de (negatieve) studies van Abernethy en Moore moet worden geconcludeerd dat het effect van chronische toediening van zuurstof op dyspneu bij patiënten met COPD en matige hypoxemie onbewezen is.

Een niet-vergelijkende cohortstudie bij 413 patiënten (waarvan 93% met kanker) die behandeld werden met zuurstof thuis liet zien dat de gemiddelde dyspneuscore na een week nauwelijks was gedaald (van 5.3 naar 5.1, $p=0,28$) [Currow 2009¹¹⁸]. Dat gold ook voor de 230 patiënten waarvan ook een meting na twee weken beschikbaar was (daling van 5.4 naar 5.2, $p=0,35$).

Bij patiënten met hartfalen werd evenmin een consistent effect gezien van toediening van zuurstof [Cranston 2008¹¹⁷].

Toediening van zuurstof heeft ook belangrijke bezwaren:

- beperking van de mobiliteit
- droge mond als gevolg van het ademen met open mond
- irritatie van de neus of neusbloeding door de neusbril
- geluidsoverlast
- rookverbod
- kosten
- mogelijke ademdepressie bij patiënten met ernstige COPD en hypercapnie

Hoewel er geen wetenschappelijke onderbouwing voor is voor een relatie tussen hypox(em)ie en het effect van zuurstof op dyspneu, adviseren diverse richtlijnen het gebruik van zuurstof als er sprake is van hypox(em)ie bij patiënten met kanker [Cancer Care Ontario 2010¹¹⁵, Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹³⁰], bij patiënten met COPD [Mahler 2010-1¹³² en 2010-2¹³³, Marciniuk 2011¹³⁴] of bij dyspneu ongeacht de onderliggende ziekte [NHS Scotland 2014¹³⁷, Qaseem 2008¹⁴²]. De richtlijn van Cancer Care Ontario hanteert een zuurstofverzadiging van $\leq 90\%$ als indicatie voor het gebruik van zuurstof bij patiënten met kanker [Cancer Care Ontario 2010¹¹⁵]. De richtlijn van de American College of Chest Physicians adviseert het gebruik van zuurstof bij patiënten met kanker als er sprake is van dyspneu, ongeacht de oxygenatie [Kvale 2007¹²⁸]. De richtlijn van de Long Alliantie Nederland [Long Alliantie Nederland 2011¹³¹] en de Zorgstandaard COPD van de Long Alliantie Nederland [<http://www.longalliantie.nl/zorgstandaard-copd>] stellen dat de waarde van zuurstof ter bestrijding van dyspneu bij vergevorderde stadia van COPD niet vaststaat, maar dat de individuele patiënt er wel baat bij kan hebben. Deze richtlijn geeft aan dat saturatiemetingen geen toegevoegde waarde hebben bij de indicatiestelling. De richtlijn van de British Thoracic Society geeft aan dat chronische behandeling met zuurstof alleen bij uitzondering overwogen moet worden bij patiënten met dyspneu, die onvoldoende reageert op niet-medicamenteuze maatregelen en opioïden [Hardinge 2015¹²³].

In een niet-gerandomiseerde studie bij 46 patiënten met kanker werd het effect van toediening van morfine of hydromorfon op dyspneu bestudeerd met en zonder toediening van 4 liter zuurstof/minuut [Clemens 2009¹¹⁴]. Toediening van zuurstof had geen effect op dyspneu, terwijl er na toediening van morfine of hydromorfon een significante afname van dyspneu optrad. Hoewel er geen sprake was van een gerandomiseerd onderzoek, suggereert de studie wel dat opioïden meer effect hebben op dyspneu dan toediening van zuurstof. De eerste keusbehandeling van dyspneu is derhalve een opioïd (bij voorkeur morfine, zie hoofdstuk medicamenteuze behandeling) en niet zuurstof. Dit wordt ook aangegeven door de richtlijn van de British Thoracic Society [Hardinge 2015¹²³].

Bij het gebruik van zuurstof moet onderscheid gemaakt worden tussen acute toedieningen bij situaties die met dyspneu gepaard gaan (bijvoorbeeld bij een longembolie, een pneumonie of een exacerbatie van COPD) en chronische toediening bij een chronische respiratoire insufficiëntie (bijvoorbeeld bij COPD, hartfalen of uitgebreide longmetastasering c.q. lymphangitis carcinomatosa bij kanker). Bij acute en kortdurende toediening wegen de bezwaren tegen zuurstof veel minder zwaar dan bij chronische toediening. Voor zover onderzoek effect heeft laten zien van toediening van zuurstof op dyspneu betreft het vooral het effect op de korte termijn (uren tot dagen). Waarschijnlijk is er grotendeels sprake van een specifiek effect, dat niets te maken heeft met correctie van het zuurstofgehalte van bloed en weefsels en spelen afkoeling en een placebo-effect een (belangrijke) rol.

Bij acute en kortdurende toedieningen van zuurstof kan gekozen worden voor een proefbehandeling. Indien er sprake is van een goed effect, kan de behandeling voor een korte periode worden gecontinueerd. Het criterium voor het effect is daarbij het effect op de dyspneu en niet het effect op zuurstofsaturatie of arteriële bloedgasen.

Vanzelfsprekend speelt de beschikbaarheid van zuurstof een belangrijke rol bij de keuze voor behandeling met zuurstof in de acute situatie. In de thuissituatie zal zelden zuurstof worden toegepast bij acuut ontstane dyspneu.

Indien chronische toediening van zuurstof wordt overwogen moeten de baten en lasten zorgvuldig worden afgewogen. Bij patiënten met vergevorderde stadia van COPD wordt het chronisch gebruik van zuurstof ter verlichting van dyspneu in principe niet aanbevolen. De klinische praktijk laat zien dat chronisch gebruik van zuurstof bij patiënten met dyspneu op basis van diffusiestoornissen (bijvoorbeeld bij lymphangitis carcinomatosa of longfibrose) wel effect kan hebben op dyspneu. Vergelijkend onderzoek naar het effect van zuurstof bij deze aandoeningen is nauwelijks beschikbaar.

Eén studie laat zien dat Heliox (een mengsel van zuurstof en helium) effect heeft op dyspneu bij patiënten met kanker [Uronis 2011¹⁴⁶]. Dit middel wordt in Nederland echter niet toegepast.

Niet-invasieve beademing

Aanbevelingen:

Over de rol van niet-invasieve beademing bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase kan geen uitspraak worden gedaan.

Literatuurbespreking:

Effect op dyspneu: kritische uitkomstmaatKanker

In een gerandomiseerde fase II studie werd *bilevel positive airway pressure* (BiPAP) vergeleken met *high-flow* zuurstof bij 30 patiënten met kanker in de palliatieve fase en ernstige dyspneu in rust [Hui 2013¹²⁵]. In beide groepen trad na 2 uur verbetering op van dyspneu, gemeten met een numerieke schaal (-3,2 vs. -1,9) en met de modified Borg schaal (-1,5 vs. -2,1), maar de verschillen waren niet significant (p-waardes resp. 0,32 en 0,29).

COPD

Drie systematische reviews evalueerden het effect van niet-invasieve positieve drukventilatie (NIPPV) bij patiënten met COPD [Chen 2011¹¹³, Kolodziej 2007¹²⁷, Struik 2013¹⁴³]. Chen et al. includeerden zes RCT's die een behandeling van minstens 3 maanden evalueerden [Chen 2011¹¹³]. Vijf studies rapporteerden het effect op dyspneu, maar konden niet gecombineerd worden in een meta-analyse vanwege het gebruik van verschillende meetschalen. Vier studies (N=173) rapporteerden een significant effect op dyspneu ten voordele van niet-invasieve ventilatie. In de vijfde studie rapporteerde slechts één van de vier patiënten die de behandeling volbrachten een verbetering van dyspneu. Kolodziej et al. includeerden zowel studies met een kortdurende behandeling als met een langdurige behandeling [Kolodziej 2007¹²⁷]. In totaal werden 15 studies geïnccludeerd, waaronder 8 RCT's. Vijf RCT's rapporteerden het effect op dyspneu, maar konden niet gecombineerd worden in een meta-analyse vanwege het gebruik van verschillende meetschalen. In vier RCT's was er een significant verschil in de score voor dyspneu ten opzichte van de controle-arm na respectievelijk 5 dagen, 8 weken, 1 jaar en 2 jaar. In de vijfde (cross-over) studie was er geen significant verschil, maar slechts 7 van de 19 patiënten brachten de studie tot een einde.

Struik et al. includeerden zeven RCT's die nachtelijke NIPPV evalueerden bij patiënten met COPD [Struik 2013¹⁴³]. Vier studies werden eveneens geïnccludeerd door zowel Chen als Kolodziej. Drie studies (allen ook geïnccludeerd door Kolodziej) evalueerden het effect op dyspneu. Een meta-analyse kon niet worden verricht.

Aanvullend rapporteerden nog twee RCT's het effect van niet-invasieve ventilatie op dyspneu.

Dreher et al. includeerden 19 patiënten met stabiele COPD GOLD stadium IV, dyspneu bij inspanning en chronische zuurstofbehandeling [Dreher 2009¹²¹]. Een 12-minuten looptest werd eerst uitgevoerd met de gebruikelijke zuurstofdosis, en nadien in gerandomiseerde volgorde eenmaal met een dubbele dosis zuurstof en eenmaal met niet-invasieve beademing. Slechts 11 patiënten volbrachten alle drie de looptesten. De mediane toename van dyspneu (Borg-schaal) tijdens de inspanningstest bedroeg 3 in de groep met dubbele dosis zuurstof en 4 in de groep met niet-invasieve beademing (p=0,266).

Duiverman et al. randomiseerden 72 patiënten met stabiele COPD GOLD stadium III-IV en chronisch hypercapnisch respiratoir falen tussen pulmonaire revalidatie met of zonder nachtelijke niet-invasieve ventilatie gedurende twee jaar [Duiverman 2011¹²²]. Evaluatie na 3 maanden was mogelijk bij 56 patiënten. Dyspneu gemeten met de CRQ-schaal verschilde niet significant (gemiddeld verschil in verandering ten opzichte van baseline -1,7; 95%BI -4,8 tot 1,5). De MRC-score daarentegen was significant beter in de groep met niet-invasieve ventilatie (gemiddeld verschil in verandering ten opzichte van baseline -0,4; 95%BI -0,8 tot 0,0).

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Alleen voor COPD werd het effect van niet-invasieve ventilatie op kwaliteit van leven gerapporteerd.

Kolodziej et al. includeerden twee RCT's die het effect op kwaliteit van leven rapporteerden, maar deze konden niet gecombineerd worden in een meta-analyse vanwege het gebruik van verschillende meetschalen [Kolodziej 2007]. Eén van deze studies (n=45) rapporteerde een significante verbetering na 8 weken op de CRDQ score (gemiddeld verschil 12,3; 95%BI 1,19 tot 23,4). De andere studie (n=90) werd door Struik et al. gecombineerd met nog een derde RCT (n=144) [Struik 2013¹⁴³], maar ze vonden geen significant effect op de SGRQ score na 12 maanden (gemiddeld verschil 0,90; 95%BI -19,21 tot 21,01). Aanvullend rapporteerde nog één RCT het effect van niet-invasieve ventilatie op kwaliteit van leven. Duiverman et al. rapporteerden geen significant effect op de totale CRQ-score (gemiddeld verschil in verandering ten opzichte van baseline -1,3; 95%BI -9,7 tot 7,4), maar wel op de totale MRF-28 score (gemiddeld verschil in verandering ten opzichte van baseline -13,4%; 95%BI -22,7 tot -4,2) [Duiverman 2011¹²²].

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat

Alleen voor COPD werd het effect van niet-invasieve ventilatie op fysiek functioneren gerapporteerd.

Kolodziej et al. includeerden twee studies die het effect op fysiek functioneren rapporteerden, maar deze rapporteerden geen overeenkomstige resultaten [Kolodziej 2007¹²⁷]. Eén studie vond geen significant

effect op de BiPAP Functional Impairment schaal, terwijl de tweede studie een significant effect vond op de London Chest Activity of Daily Living schaal ten voordele van niet-invasieve ventilatie.

Aanvullend rapporteerde nog één RCT het effect van niet-invasieve ventilatie op fysiek functioneren.

Duiverman et al. rapporteerden een significant effect op de GARS-score (gemiddeld verschil ten opzichte van baseline -3,8; 95%BI -7,4 tot -0,4) en op het domein 'fysiek functioneren' van de SRI schaal (gemiddeld verschil ten opzichte van baseline -10,7%; 95%BI 3,8 tot 17,6) [Duiverman 2011¹²²].

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat

Alleen voor COPD werd het effect van niet-invasieve ventilatie op inspanningstolerantie gerapporteerd.

Chen et al. includeerden vier RCT's die het effect van niet-invasieve ventilatie op inspanningstolerantie rapporteerden [Chen 2011¹¹³]. Drie studies vonden geen significant effect en in de vierde studie was alleen het dagelijkse aantal stappen (gemeten met een stappenteller) significant beter in de ventilatiegroep.

Meta-analyse van drie studies toonde geen significant effect op de 6-minuten loopafstand (gemiddeld verschil -13,95; 95%BI -57,74 tot 29,84).

Kolodziej et al. includeerden vier RCT's die het effect van niet-invasieve ventilatie op inspanningstolerantie rapporteerden [Kolodziej 2007¹²⁷], en vonden vergelijkbare resultaten als Chen et al. Drie RCT's vonden geen significant effect op de 6-minuten loopafstand. Een vierde RCT vond een significant effect van niet-invasieve ventilatie op de loopafstand (toename van 100m; $p < 0,001$).

Struik et al. combineerden drie RCT's (waarvan er twee niet in de meta-analyse van Chen werden opgenomen) en vonden eveneens geen significant effect op de 6-minuten loopafstand na 3 maanden (gemiddeld verschil 27,7; 95%BI -11,0 tot 66,3).

Aanvullend rapporteerden nog twee RCT's het effect van niet-invasieve ventilatie op de inspanningstolerantie.

Dreher et al. vonden een significant effect ten opzichte van de normale en de verdubbelde dosis zuurstof zowel op de 6-minuten (322 vs. 284 meter; $p = 0,01$) als de 12-minuten loopafstand (622 vs. 555 meter; $p = 0,024$), maar beiden ten nadele van niet-invasieve ventilatie [Dreher 2009¹²¹].

Duiverman et al. daarentegen vonden een significant effect op de 6-minuten loopafstand ten voordele van niet-invasieve ventilatie (gemiddeld verschil in verandering ten opzichte van baseline 77,3 meter; 95%BI 46,4 tot 108,0) [Duiverman 2011¹²²].

Conclusies:

Bij patiënten met kanker in de palliatieve fase

Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat bilevel positive airway pressure geen effect heeft op dyspneu in vergelijking met *high flow* zuurstof.

Hui 2013¹²⁵

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD

Er is bewijs van lage kwaliteit dat niet-invasieve ventilatie effect heeft op dyspneu.

Chen 2011¹¹³, Kolodziej 2007¹²⁷, Struik 2013¹⁴³, Dreher 2009¹²¹, Duiverman 2011¹²²

Er is conflicterend bewijs van lage kwaliteit over het effect van niet-invasieve ventilatie op kwaliteit van leven, fysiek functioneren en inspanningstolerantie.

Chen 2011¹¹³, Kolodziej 2007¹²⁷, Struik 2013¹⁴³, Dreher 2009¹²¹, Duiverman 2011¹²²

Bij patiënten met een vergevorderd stadium van hartfalen

Over het effect van het gebruik van niet-invasieve beademing op dyspneu kan geen uitspraak worden gedaan.

Overwegingen:

Er is beperkte evidentie dat niet-invasieve beademing in de chronische fase van COPD invloed heeft op dyspneu. Niet-invasieve beademing wordt aanbevolen bij patiënten met COPD door de richtlijnen van de American College of Chest Physicians en van de Canadian Thoracic Society [Mahler 2010-1¹³² en 2010-2¹³³, Marciniuk 2011¹³⁴].

De werkgroep heeft de indruk dat niet-invasieve beademing een plaats zou kunnen hebben bij de behandeling van dyspneu bij patiënten met een vergevorderd stadium van COPD. Gelet op het feit dat de interventie in de praktijk nog slechts in enkele centra wordt toegepast, wordt geen aanbeveling gedaan.

Uitzuigen

Aanbevelingen:

Overweeg uitzuigen alleen bij een tracheacanule bij productie van veel en/of taai sputum.

Literatuurbespreking:

Osadnik et al. includeerden 13 RCT's (7 RCT's tijdens exacerbaties (hier verder niet besproken) en 6 RCT's in de stabiele fase) die het effect evalueerden van technieken om de luchtwegen vrij te maken bij patiënten met COPD [Osadnik 2012¹³⁹]. Geen enkele studie evalueerde echter het uitzuigen van de luchtwegen.

Conclusies:

Over het effect van uitzuigen op dyspneu, kwaliteit van leven, fysiek functioneren en inspanningstolerantie bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen kan geen uitspraak worden gedaan.

Overwegingen:

Er is geen onderzoek verricht naar het effect van uitzuigen op dyspneu. In de richtlijnen worden er geen adviezen gegeven over uitzuigen

Uitzuigen is zeer onaangenaam voor een patiënt omdat het een heftige hoestprikkel geeft. Mede om die reden is het onder normale omstandigheden niet mogelijk en zinvol om uit te zuigen om dyspneu te verlichten.

Uitzuigen kan wel worden overwogen als er sprake is van overmatige sputumproductie bij een tracheacanule, zeker wanneer het sputum taai is en/of weefselfragmenten bevat. De klinische praktijk laat zien dat uitzuigen van een tracheacanule goed uitvoerbaar en effectief is bij overmatige sputumproductie en/of taai sputum.

Symptomatische medicamenteuze behandeling

Aanbevelingen:

Uitgangsvraag

Bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase: is er een effect van medicatie op dyspneu, kwaliteit van leven, fysiek functioneren en/of inspanningstolerantie ten opzichte van placebo, geen behandeling of andere (medicamenteuze of niet-medicamenteuze) behandeling?

Aanbevelingen

Ter verlichting van dyspneu bij patiënten in de palliatieve fase:		
Zet sterk werkende opioïden in:		
	Indien orale medicatie mogelijk en gewenst is	Indien een snel effect gewenst is en/of de orale weg niet mogelijk of gewenst is
Bij opioïdnaïeve patiënt	Slow release morfine 2dd 10 mg p.o. Alternatief: immediate release morfine z.n. of 6dd 2,5-5 mg p.o. Switch naar slow release morfine als de effectieve dagdosis is gevonden. Geef 2dd de helft van de effectieve dagdosis.	Geef z.n. 2,5 mg (bij ernstige dyspneu doseringen tot 20 mg) of 6dd 2,5 mg morfine s.c. of i.v. Alternatief: 15 mg/24 uur continu s.c. of i.v.
Indien patiënt reeds morfine gebruikt in verband met pijn	Hoog de dosis met 25-50% op.	Hoog de dosering op met 25-50% en bepaal de equi-analgetische dagdosis morfine s.c./i.v. Geef bij intermitterende injecties z.n. of 6dd 1/6 van de dagdosis.

		Geef bij continue infusie de dagdosis in 24 uur.
Indien patiënt reeds een ander opioïd gebruikt in verband met pijn:	Roteer naar morfine en geef daarbij de equi-analgetische dosis p.o. Alternatief: Hoog dosering van het opioïd op met 25-50%.	Bepaal de equi-analgetische dagdosis morfine s.c./i.v. Geef bij intermitterende injecties z.n. of 6dd 1/6 van de dagdosis. Geef bij continue infusie de dagdosis in 24 uur.
Beoordeling effect	Na 24 uur. Hoog bij onvoldoende effect op in stappen van 25-50%.	Na 4 uur. Hoog bij onvoldoende effect op in stappen van 25-50%.
Dosering rescue medicatie	In alle gevallen: z.n. 1/6 van de dagdosis.	

- Gebruik rescue medicatie alleen voor aanvalsgewijze dyspneu, die naar verwachting langer dan 30 minuten zal aanhouden.
- Gebruik voor conversies naar ander opioïd en/of andere toedieningsweg de [omreken tabel in richtlijn Pijn in de palliatieve fase](#).
- Kies bij een gestoorde nierfunctie (klaring <50 ml/min) voor intermitterende toediening van morfine (zo nodig, op geleide van de klachten) of voor onderhoudsbehandeling met fentanyl of hydromorfon.

- Overweeg bij onvoldoende effect van morfine, zeker als angst en spanning een rol lijken te spelen, toevoeging van een benzodiazepine:
 - ◆ oxazepam 3dd 10 mg of lorazepam 2dd 0,5 mg p.o. (bij een levensverwachting van weken tot maanden), of
 - ◆ midazolam 10-30 mg/24 uur s.c. (bij een levensverwachting van dagen tot een week).

- Start met 1dd 4-8 mg dexamethason of 1dd 30-60 mg prednis(ol)on p.o., s.c. of i.v. bij:
 - ◆ Exacerbatie van COPD
 - ◆ Pneumonitis door radiotherapie of medicamenten
 - ◆ Lymphangitis carcinomatosa
 - ◆ V. cava superior-syndroom
 - ◆ Obstructie van de luchtwegen
- Beoordeel het effect na een week.

- Zet palliatieve sedatie in bij refractaire dyspneu. Bij continue en diepe sedatie dient de levensverwachting <1-2 weken te zijn. Bij dreigende verstikking wordt acute sedatie toegepast.
Gebruik de middelen en doseringen die vermeld worden in de KNMG-richtlijn Palliatieve sedatie.

** In de thuissituatie kunnen pompen in gebruik zijn, waarbij doseringen alleen gegeven kunnen worden in veelvoud van 12 mg/24 uur. In dat geval is de startdosering 12 mg/24 uur en wordt bij dosisverhogingen afgerond naar het dichtstbijzijnde veelvoud van 12 mg/24 uur.*

Literatuurbespreking:

Het literatuuronderzoek is beperkt tot studies bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen.

Beschrijving van de studies

Systematische reviews

De search identificeerde negen systematische reviews die het effect bestudeerden van medicamenteuze behandeling bij patiënten met dyspneu en kanker in de palliatieve fase, of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen. Drie reviews gaan specifiek over patiënten met kanker [Ben-Aharon 2012¹⁵¹, DiSalvo 2008¹⁵⁹, Viola 2008¹⁸⁴], één review over COPD [Marciniuk 2011¹⁷⁶], één review over longziekten [Bailey 2010¹⁵⁰],

en vier reviews over een mix van aandoeningen [Jennings 2001¹⁶⁴, Simon 2013¹⁸³, Simon 2010¹⁸², Lorenz 2008¹⁷³]. De meeste reviews gaan over een brede waaier aan (medicamenteuze) interventies [Ben-Aharon 2012¹⁵¹, Marciniuk 2011¹⁷⁶, Bailey 2010¹⁵⁰, DiSalvo 2008¹⁵⁹, Lorenz 2008¹⁷³, Viola 2008¹⁸⁴], terwijl één review specifiek handelt over opioïden [Jennings 2001¹⁶⁴], één review over fentanyl [Simon 2013¹⁸³] en één review over benzodiazepines [Simon 2010¹⁸²].

Voor de behandeling van dyspneu bij patiënten met kanker in de palliatieve fase is de review van Ben-Aharon et al. de meest recente en volledige wat betreft opioïden [Ben-Aharon 2012¹⁵¹], en wordt deze review dan ook als uitgangspunt gebruikt. Simon et al. vonden geen vergelijkende studies over behandeling met fentanyl [Simon 2013¹⁸³]. Wat betreft benzodiazepines is de review van Simon et al. de meest volledige [Simon 2010¹⁸²]. Over corticosteroïden werden geen reviews gevonden.

Voor de behandeling van dyspneu bij patiënten met vergevorderde stadia van COPD is de review van Jennings et al. de meest volledige wat betreft opioïden [Jennings 2001¹⁶⁴]. Simon et al. identificeerden nog één extra studie over fentanyl [Simon 2013], terwijl Marciniuk nog een extra studie vond over morfine [Marciniuk 2011¹⁷⁶]. Wat betreft benzodiazepines is de review van Simon et al. de meest volledige [Simon 2010¹⁸²]. Over corticosteroïden werden geen reviews gevonden die resultaten rapporteren specifiek voor gevorderde stadia.

Voor de behandeling van dyspneu bij patiënten met vergevorderde stadia van hartfalen is de review van Jennings et al. de meest volledige wat betreft opioïden [Jennings 2001¹⁶⁴]. Simon et al. vonden geen studies over benzodiazepines [Simon 2010¹⁸²]. Over corticosteroïden werden geen systematische reviews gevonden.

De reviews van Bailey et al., Lorenz et al. en DiSalvo et al. includeerden geen extra studies ten opzichte van de andere reviews en worden daarom verder niet besproken [Bailey 2010¹⁵⁰, Lorenz 2008¹⁷³, DiSalvo 2008¹⁵⁹].

RCT's en controlled clinical trials

De search identificeerde aanvullend nog vier RCT's en één gecontroleerde studie die niet in één van de hiervoor vermelde reviews geïnccludeerd werden.

Drie RCT's evalueerden het effect van opioïden bij patiënten met kanker [Gamborg 2013¹⁶¹, Cuervo Pinna 2014¹⁵⁵, Hui 2014¹⁶²].

Gamborg et al. randomiseerden in een dubbelblinde, dubbel-dummy opzet 20 patiënten met een vergevorderd stadium van longkanker of longmetastasen en dyspneu in rust, die behandeld werden met morfine, tussen oraal toegediend morfine (1/12^e van de dagdosis) of subcutaan toegediende morfine (1/18^e van de dagdosis) [Gamborg 2013¹⁶¹]. Het primaire eindpunt was dyspneu in rust, gemeten met een visueel analoge schaal (VAS) 60 minuten na toediening.

Cuervo Pinna et al. vergeleken met een cross-over design oraal transmucosaal fentanylcitraat (OTFC) met placebo bij 13 patiënten met een vergevorderd stadium van kanker (waarvan 10 patiënten met longkanker) en matige inspanningsdyspneu [Cuervo Pinna 2014¹⁵⁵]. Het primaire eindpunt was dyspneu, gemeten met een numeric rating scale (NRS) na 6 minuten tijdens een gestandaardiseerde looptest.

Hui et al. randomiseerden 20 patiënten met diverse soorten kanker (65% stadium IV) en aanvalsgewijze dyspneu tussen subcutaan toegediend fentanyl of placebo [Hui 2014¹⁶²]. De patiënten ondergingen twee achtereenvolgende looptesten van 6 minuten (één zonder medicatie en één met fentanyl of placebo (toegediend 15 minuten voor de tweede looptest)). Het primaire eindpunt was het percentage patiënten dat twee looptesten kon voltooien. Dyspneu, gemeten met een NRS en loopafstand waren secundaire uitkomstmaten.

Eén cross-over RCT vergeleek het effect van een korte behandeling (i.e. 4 dagen) met oraal toegediend morfine (20 mg/dag) versus oraal toegediend oxycodon (10 mg/dag) versus placebo bij 35 patiënten met stabiel chronisch hartfalen en een NYHA klasse III-IV [Oxberry 2011¹⁷⁹]. Het primaire eindpunt was verandering van dyspneu na 4 dagen in vergelijking met baseline, gemeten met een NRS. Dyspneu werd tevens gemeten met de Borg schaal. Aan het einde van deze studie werd de (nog steeds geblindeerde) patiënten gevraagd naar hun voorkeur. Als ze kozen voor morfine of oxycodon konden ze in een open-label verlenging van deze studie kiezen om door te gaan met het middel van hun keuze (de opioïdgroep). Deze groep werd vergeleken met een groep die een voorkeur uitsprak voor placebo of niet door wilde gaan met de studiemedicatie (de nonopioïdgroep) [Oxberry 2013¹⁸⁰]. Twintig patiënten gebruikten een opioïd (morfine of oxycodon) en dertien patiënten geen medicatie (nonopioïd groep). Het primaire eindpunt was het verschil in de NRS voor dyspneu tussen baseline en drie maanden.

Voor COPD werden aanvullend geen RCT's of gecontroleerde studies gevonden.

Kwaliteit van het bewijs

De twee Cochrane reviews zijn van goede kwaliteit [Jennings 2001¹⁶⁴, Simon 2010¹⁸²]. Beide reviews

deden een uitgebreide search naar studies, met expliciete rapportering van de gebruikte methodologie en resultaten. De meeste andere reviews hebben een matige kwaliteit, voornamelijk door de gebrekkige rapportering van de resultaten van de kwaliteitsbeoordeling [Ben-Aharon 2012¹⁵¹, Marciniuk 2011¹⁷⁶, Simon 2013¹⁸³, Lorenz 2008¹⁷³, Viola 2008¹⁸⁴, DiSalvo 2008¹⁵⁹, Bailey 2010¹⁵⁰].

Van de vier recentere gerandomiseerde studies heeft er één studie een onduidelijk risico op bias door een ontbreken van een beschrijving van de randomisatie en *allocation concealment* [Cuervo Pinna 2014¹⁵⁵]. De drie andere RCT's hebben een hoog risico op bias door het ontbreken van een *intention-to-treat* analyse [Oxberry 2011¹⁷⁹] of selectieve rapportering van de resultaten [Gamborg 2013¹⁶¹, Hui 2014¹⁶²]. De open-label trial van Oxberry et al. heeft eveneens een hoog risico op bias door het ontbreken van randomisatie en blinding [Oxberry 2013¹⁸⁰].

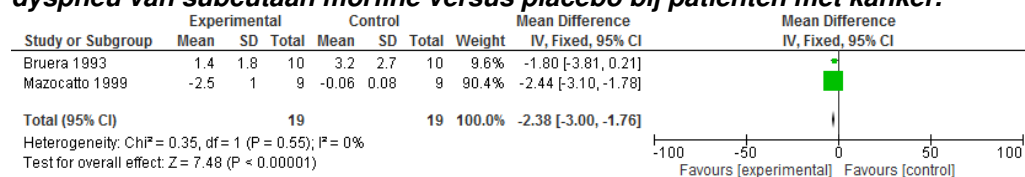
Effect op dyspneu: kritische uitkomstmaat

Opioiden

Kanker

Ben-Aharon et al. includeerden drie RCT's (bij een totaal van 116 patiënten met kanker, voornamelijk met longkanker of -metastasen) die verneveld morfine (2 studies) of verneveld hydromorfon (1 studie) vergeleken met placebo (verneveld fysiologisch zout) [Ben-Aharon 2012¹⁵¹]. Twee studies hadden een cross-over design. In geen enkele studie werd een significant verschil gevonden in het effect op dyspneu. Een meta-analyse van deze drie studies was niet mogelijk.

Twee cross-over RCT's (bij een totaal van 19 patiënten met kanker) vergeleken subcutaan toegediend morfine met placebo [Ben-Aharon 2012¹⁵¹]. Eén studie liet een significant gewogen gemiddeld verschil zien in dyspneu (-2,44, 95% BI -3,10 tot -1,78), terwijl de andere studie geen significant verschil liet zien (-1,80, 95% BI -3,81 tot 0,21). Een meta-analyse (Review Manager versie 5.3) van deze twee studies toonde een significant effect (zie figuur 1; gemiddeld verschil -2,38; 95% BI -3,00 tot -1,76). **Figuur 1. Effect op dyspneu van subcutaan morfine versus placebo bij patiënten met kanker.**



Eén cross-over RCT vergeleek verneveld hydromorfon met subcutaan/oraal hydromorfon of verneveld fysiologisch zout bij 25 patiënten met kanker [Ben-Aharon 2012]. Zowel verneveld hydromorfon als subcutaan of oraal hydromorfon hadden geen significant effect op dyspneu in vergelijking met verneveld fysiologisch zout (gewogen gemiddeld verschil: verneveld hydromorfon: -0,56; 95% BI -1,61 tot 0,49; subcutaan of oraal hydromorfon: -0,47; 95% BI -1,48 tot 0,54).

Eén cross-over RCT vergeleek verneveld morfine met subcutaan toegediend morfine bij 12 patiënten met kanker [Ben-Aharon 2012¹⁵¹]. Er werd geen significant verschil gevonden in het effect op dyspneu.

Eén RCT vergeleek een dosis van 25% met een dosis van 50% van de reguliere 4-uurs dosis oraal of subcutaan morfine bij 33 patiënten met kanker [Ben-Aharon 2012¹⁵¹]. Er werd geen significant verschil gevonden in het effect op dyspneu.

Gamborg et al. vergeleken oraal met subcutaan toegediende morfine bij 20 patiënten met een vergevorderd stadium van longkanker of longmetastasen en dyspneu in rust [Gamborg 2013¹⁶¹]. In beide groepen trad een significante afname van de dyspneu na 60 minuten op. De VAS-score na 60 minuten was hoger met oraal toegediende morfine in vergelijking met subcutaan toegediende morfine (4,4 vs. 3,0), maar een statistische vergelijking werd niet gerapporteerd.

Cuervo Pinna et al. vergeleken met een cross-over design (buccaal toegediend fentanyl (OTFC) met placebo bij 13 patiënten met gevorderde stadia van kanker [Cuervo Pinna 2014¹⁵⁵]. Er werden geen significant verschillen gevonden in het effect op dyspneu na 3 minuten (NRS 4,3 vs. 5,1; p=0,13), na 6 minuten (4,5 vs. 5,5; p=0,3), 30 minuten na de looptest (3,0 vs. 3,4; p=0,53) en 60 minuten na de looptest (2,4 vs. 2,6; p=0,56).

Hui et al. vergeleken subcutaan toegediend fentanyl met placebo bij 20 patiënten met kanker en aanvalsgewijze dyspneu [Hui 2014¹⁶²]. Subcutaan toegediend fentanyl resulteerde in een significant verschil tussen de gemiddelde NRS-score voor dyspneu direct na de tweede looptest (na behandeling met fentanyl) en die na de eerste looptest (zonder fentanyl) (-1,8, 95% BI -3,2 tot -0,4). Het verschil bij placebo was niet significant (-2, 95% BI -4 tot 0,02). De baseline NRS-score voor dyspneu bij de tweede looptest (15 minuten na toediening van fentanyl) was 0,9 (95% BI 0,04 tot 1,8) lager dan bij de eerste looptest. Het verschil bij placebo was niet significant (0,7, 95% BI -0,1 tot 1,5). De vergelijking tussen fentanyl en placebo toonde geen significante verschillen (hoewel er geen p-waarde werd gerapporteerd).

COPD

Jennings et al. includeerden negen cross-over RCT's die het effect op dyspneu rapporteerden van opioïden (dihydrocodeïne of (dia)morfine) versus placebo bij patiënten met vergevorderde stadia van COPD (N=160) [Jennings 2001¹⁶⁴]. Er werd geen significant verschil gevonden in het effect op dyspneu wanneer de zeven studies met oraal/parenteraal toegediende opioïden gecombineerd werden met de twee studies over verneveld morfine (gestandaardiseerd gemiddeld verschil = 0,26; 95% BI -0,44 tot 0,08). Een meta-analyse van negen studies met oraal/parenteraal toegediende opioïden (waarvan zeven studies bij COPD-patiënten) toonde wel een significant effect op dyspneu (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,40; 95% BI -0,63 tot -0,17), in tegenstelling tot de meta-analyse van drie studies over verneveld morfine (waarvan twee studies bij COPD-patiënten) (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,11; 95% BI -0,32 tot 0,10).

Marciniuk et al. vonden nog één bijkomende cross-over RCT die morfine met vertraagde afgifte vergeleek met placebo bij 48 patiënten met refractaire dyspneu (88% COPD) [Marciniuk 2011¹⁷⁶]. Morfine had in deze studie een significant effect op dyspneu in vergelijking met placebo (gemiddeld verschil op VAS-schaal: ochtend 6,6 (95% BI 1,6 tot 11,6; p=0,011); avond: 9,5 (95% BI 3,0 tot 16,1; p=0,006)). Simon et al. includeerden een studie bij 12 patiënten met COPD waarbij een eenmalige toediening van verneveld fentanyl werd vergeleken met placebo [Simon 2013¹⁸³]. Er was geen verschil in dyspneu tijdens een looptest tussen beide groepen.

Hartfalen

Jennings et al. includeerden één cross-over RCT die het effect van een eenmalige toediening van dihydrocodeïne vergeleek met placebo bij 12 patiënten met hartfalen (NYHA klasse II-III) [Jennings 2001¹⁶⁴]. Er werd een significant effect op dyspneu gevonden ten voordele van dihydrocodeïne (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,85; 95% BI -1,28 tot -0,42).

Viola et al. identificeerden nog een andere cross-over RCT die het effect van oraal toegediend morfine vergeleek met placebo bij tien patiënten met hartfalen (NYHA klasse III-IV) [Viola 2008¹⁸⁴]. De dyspneuscores (gemeten op een VAS schaal) na 4 dagen bedroegen 13 in de morfinegroep versus 47 in de placebogroep, maar een p-waarde voor het verschil werd niet gerapporteerd.

Oxberry et al. vergeleken het effect van een korte behandeling (i.e. 4 dagen) van oraal toegediend morfine, oraal toegediend oxycodon en placebo bij 35 patiënten met stabiel chronisch hartfalen en een NYHA klasse III-IV [Oxberry 2011¹⁷⁹]. Er werden geen significante verschillen in het effect op dyspneu gevonden tussen de drie groepen.

In de vervolgstudie werden significante verschillen in afname van NRS-scores na 3 maanden gevonden tussen de opioïdgroep en de non-opioïdgroep [Oxberry 2013¹⁸³]:

- gemiddelde verandering in gemiddelde NRS: 2,0 vs. 0 (p=0,033)
- gemiddelde verandering in maximale NRS: 0,54 vs. 0,15 (p=0,006)

De verschillen in Borg scores voor dyspneu waren niet significant.

Benzodiazepines

Kanker

Simon et al. includeerden drie RCT's (met een totaal van 190 patiënten met gevorderde kanker) die benzodiazepines (lorazepam of midazolam) vergeleken met placebo (één cross-over RCT) of morfine (twee RCT's met parallel design) [Simon 2010¹⁸²]. Er werd geen significant verschil gevonden tussen lorazepam en placebo in het effect op dyspneu (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,06; 95% BI -0,73 tot 0,62). Er werd ook geen significant verschil gevonden tussen midazolam en morfine in het effect op dyspneu (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,68; 95% BI -2,21 tot 0,84) of aanvalsgewijze dyspneu (relatief risico 0,76; 95% BI 0,53 tot 1,09) en evenmin tussen de combinatie van morfine s.c. + midazolam s.c. versus morfine s.c. (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,03; 95% BI -0,54 tot 0,61).

COPD

Simon et al. includeerden vier cross-over RCT's (bij een totaal van 64 patiënten met vergevorderde stadia van COPD) die benzodiazepines (clorazepaat, alprazolam of diazepam) vergeleken met placebo [Simon 2010¹⁸²]. Drie studies werden opgenomen in een meta-analyse, die geen significant verschil in effect op dyspneu toonde tussen benzodiazepines en placebo (gestandaardiseerd gemiddeld verschil -0,16; 95% BI -0,73 tot 0,40).

Hartfalen

Simon et al. identificeerden geen RCT's die patiënten met hartfalen includeerden [Simon 2010¹⁸²].

Effect op kwaliteit van leven: kritische uitkomstmaat

Geen enkele review bij patiënten met kanker of COPD rapporteerde over het effect op kwaliteit van leven. Viola et al. includeerden één cross-over RCT die het effect van oraal toegediend morfine vergeleek met placebo bij tien patiënten met hartfalen (NYHA klasse III-IV) [Viola 2008¹⁸⁴]. De kwaliteit van leven (gemeten op een VAS schaal) na 4 dagen bedroeg 32 in de morfinegroep versus 46 in de placebogroep, maar een p-waarde werd niet gerapporteerd.

Een andere cross-over RCT rapporteerde over het effect van morfine versus oxycodon versus placebo op de kwaliteit van leven (gemeten met de SF-12 schaal) bij 35 patiënten met hartfalen (NYHA-klasse III-IV) [Oxberry 2011¹⁷⁹]. Er werden geen significante verschillen gevonden tussen de verschillende behandelgroepen.

Effect op fysiek functioneren: kritische uitkomstmaat

Geen enkele review of RCT rapporteerde over het effect op fysiek functioneren.

Effect op inspanningstolerantie: kritische uitkomstmaat

Opioiden

Kanker

Cuervo Pinna et al. vonden geen significant verschil in de loopafstand tijdens een 6-minuten looptest tussen buccaal toegediend fentanyl (OTFC) en placebo bij 13 patiënten met gevorderde stadia van kanker [Cuervo Pinna 2014¹⁵⁵].

Hui et al. vonden een significant verschil in loopafstand tussen de eerste (zonder medicatie) en de tweede (na toediening van fentanyl) looptest (37,2, 95% BI 5,8 tot 68,6) [Hui 2014¹⁶²]. Bij placebo was het verschil niet significant (18,9, 95% BI -10,4 tot 48,2).

Een directe vergelijking tussen fentanyl en placebo toonde geen significante verschillen.

COPD

Jennings et al. includeerden tien cross-over RCT's die het effect op inspanningstolerantie (loopafstand) rapporteerden van opioïden versus placebo in patiënten met gevorderde stadia van COPD (N=98) [Jennings 2001¹⁶⁴]. Er werd geen significant verschil gevonden wanneer de zeven studies over oraal/parenteraal toegediende opioïden gecombineerd werden met de drie studies over verneveld morfine (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,19; 95% BI -0,05 tot 0,43). Een meta-analyse van acht studies over oraal/parenteraal toegediende opioïden (waarvan zeven studies bij COPD-patiënten) toonde eveneens geen significant effect (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,22; 95% BI -0,03 tot 0,47). Simon et al. includeerden een studie bij 12 patiënten met COPD waarbij een eenmalige toediening van verneveld fentanyl werd vergeleken met placebo [Simon 2013¹⁸³]. De patiënten die met fentanyl waren behandeld konden de inspanningstest significant langer volhouden (verschil $1.30 \pm 0,43$ minuten, $p=0.01$).

Hartfalen

Jennings et al. includeerden één cross-over RCT die het effect van dihydrocodeïne vergeleek met placebo bij 12 patiënten met hartfalen (NYHA klasse II-III) [Jennings 2001¹⁶⁴]. Een significant effect op inspanningstolerantie werd gevonden ten voordele van dihydrocodeïne (gestandaardiseerd gemiddeld verschil 0,61; 95% BI 0,34 tot 0,88).

Benzodiazepines

Geen enkele RCT rapporteerde over het effect van benzodiazepines op de inspanningstolerantie.

Conclusies:

Kanker in de palliatieve fase

Er is bewijs van matige kwaliteit dat subcutaan toegediend morfine een effect heeft op dyspneu in vergelijking met placebo bij patiënten met kanker in de palliatieve fase.

Ben-Aharon 2012¹⁵¹

Er is bewijs van matige kwaliteit dat systemisch toegediend hydromorfon en verneveld hydromorfon niet effectiever zijn dan placebo met betrekking tot het effect op dyspneu bij patiënten met kanker in de palliatieve fase.

Ben-Aharon 2012¹⁵¹

Er is bewijs van matige kwaliteit dat verneveld morfine geen effect heeft op dyspneu in vergelijking met

placebo bij patiënten met kanker in de palliatieve fase.

Ben-Aharon 2012¹⁵¹

Er is bewijs van lage kwaliteit dat verneveld morfine hetzelfde effect heeft op dyspneu als subcutaan toegediend morfine bij patiënten met kanker in de palliatieve fase.

Ben-Aharon 2012¹⁵¹

Er is bewijs van matige kwaliteit dat 25% van de reguliere 4-uurs dosis oraal of subcutaan toegediend morfine hetzelfde effect heeft op dyspneu als 50% van de reguliere 4-uurs dosis morfine bij patiënten met kanker in de palliatieve fase.

Ben-Aharon 2012¹⁵¹

Er is bewijs van lage kwaliteit dat buccaal of subcutaan toegediend fentanyl geen effect heeft op dyspneu in vergelijking met placebo bij patiënten met kanker in de palliatieve fase.

Cuervo Pinna 2014¹⁵⁵, Hui 2014¹⁶²

Er is bewijs van lage kwaliteit dat lorazepam geen effect heeft op dyspneu in vergelijking met placebo bij patiënten met kanker in de palliatieve fase.

Simon 2010¹⁸²

Er is bewijs van lage kwaliteit dat er geen verschil is tussen morfine en midazolam met betrekking tot hun effect op dyspneu.

Simon 2010¹⁸²

Er is bewijs van lage kwaliteit dat de combinatie van subcutaan midazolam en morfine geen effect heeft op dyspneu in vergelijking met subcutaan toegediend midazolam of subcutaan toegediend morfine alleen.

Simon 2010¹⁸², Ben-Aharon 2012¹⁵¹

Er is bewijs van lage kwaliteit dat buccaal of subcutaan toegediend fentanyl geen effect heeft op de inspanningstolerantie in vergelijking met placebo bij patiënten met kanker in de palliatieve fase.

Cuervo Pinna 2014¹⁵⁵, Hui 2014¹⁶²

Over het effect van corticosteroïden op dyspneu, kwaliteit van leven of inspanningstolerantie bij patiënten met kanker in de palliatieve fase kan geen uitspraak worden gedaan.

Vergevorderde stadia van COPD

Er is bewijs van lage kwaliteit dat oraal of subcutaan toegediende opioïden (dihydrocodeïne en (dia)morfine) een effect hebben op dyspneu in vergelijking met placebo bij patiënten met vergevorderde stadia van COPD.

Jennings 2001¹⁶⁴, Marciniuk 2011¹⁷⁶

Er is bewijs van lage kwaliteit dat verneveld morfine geen effect heeft op dyspneu in vergelijking met placebo bij patiënten met vergevorderde stadia van COPD.

Jennings 2001¹⁶⁴

Er is bewijs van lage kwaliteit dat verneveld fentanyl geen effect heeft op dyspneu in vergelijking met placebo bij patiënten met vergevorderde stadia van COPD.

Simon 2013¹⁸³

Er is bewijs van lage kwaliteit dat benzodiazepines (clorzepaat, alprazolam en diazepam) geen effect hebben op dyspneu in vergelijking met placebo bij patiënten met vergevorderde stadia van COPD.

Simon 2010¹⁸²

Er is bewijs van lage kwaliteit dat opioïden (dihydrocodeïne en (dia)morfine) geen effect hebben op de inspanningstolerantie in vergelijking met placebo bij patiënten met vergevorderde stadia van COPD.

Jennings 2001¹⁶⁴

Er is bewijs van lage kwaliteit dat verneveld fentanyl een effect heeft op de inspanningstolerantie in vergelijking met placebo bij patiënten met vergevorderde stadia van COPD.

Simon 2013¹⁸³

Over het effect van corticosteroïden op dyspneu, kwaliteit van leven of inspanningstolerantie bij patiënten met vergevorderde stadia van COPD kan geen uitspraak worden gedaan.

Vergevorderde stadia van hartfalen

Er is conflicterend bewijs over het effect van opioïden (dihydrocodeïne, morfine en oxycodon) op dyspneu in vergelijking met placebo of geen behandeling bij patiënten met vergevorderde stadia van hartfalen.

Jennings 2001¹⁶⁴, Viola 2008¹⁸⁴, Oxberry 2011¹⁷⁹

Er is bewijs van matige kwaliteit dat opioïden (dihydrocodeïne, morfine en oxycodon) geen effect hebben op kwaliteit van leven in vergelijking met placebo bij patiënten met vergevorderde stadia van hartfalen.

Viola 2008¹⁸⁴, Oxberry 2011¹⁷⁹

Er is bewijs van lage kwaliteit dat dihydrocodeïne een effect heeft op de inspanningstolerantie in vergelijking met placebo bij patiënten met vergevorderde stadia van hartfalen.

Jennings 2001¹⁶⁴

Over het effect van benzodiazepines op dyspneu, kwaliteit van leven of inspanningstolerantie bij patiënten met vergevorderde stadia van hartfalen kan geen uitspraak worden gedaan.

Over het effect van corticosteroïden op dyspneu, kwaliteit van leven of inspanningstolerantie bij patiënten met vergevorderde stadia van hartfalen kan geen uitspraak worden gedaan.

Algehele kwaliteit van bewijs = matig tot laag

In tabel 1 staan de belangrijkste conclusies kort weergegeven.

Tabel 1. Vergelijkende studies naar het effect van opioïden, corticosteroïden en benzodiazepines op dyspneu, kwaliteit van leven, fysiek functioneren en inspanningstolerantie bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen.

Middel	Effect op			
	Dyspneu	Kwaliteit van leven	Fysiek functioneren	Inspannings-tolerantie
Kanker in de palliatieve fase				
Morfine s.c. versus placebo	+1			
Morfine verneveld versus placebo	-1			
Morfine s.c. versus verneveld	-2			
Morfine s.c. versus midazolam s.c.	-2			
Morfine s.c. + midazolam s.c. versus morfine s.c.	-2			
Fentanyl buccaal of s.c. versus placebo	-2			-2
Hydromorfon s.c. of verneveld versus placebo	-1			
Lorazepam versus placebo	-2			
Corticosteroïden				
COPD				
Dihydrocodeïne of (dia)morfine versus placebo	+2			-2
Morfine verneveld versus placebo	-2			
Fentanyl verneveld versus placebo	-2			+2
Clorazepaat/alprazolam/diazepam versus placebo	-2			
Corticosteroïden				
Hartfalen				
Dihydrocodeïne/morfine/oxycodon versus placebo	+/-1	-1		+2 (dihydrocodeïne)
Benzodiazepines				
Corticosteroïden				

- + *Significant verschil ten voordele van eerstgenoemde middel*
- *Geen significant verschil*
- +/- *Conflicterende resultaten*
- 1 *Bewijs van matige kwaliteit*
- 2 *Bewijs van lage kwaliteit*
- Lege vakjes *Geen vergelijkende studies*

Overwegingen:

In het onderstaande wordt ingegaan op de overwegingen bij de rol van medicamenteuze behandeling (opioïden, corticosteroïden, benzodiazepines en andere medicatie) van dyspneu. Er zijn diverse richtlijnen op het gebied van dyspneu van:

- de [Long Alliantie Nederland](#) (alleen bij COPD),
- de [Canadian Thoracic Society](#) (alleen bij COPD),
- de [American College of Chest Physicians](#) (zowel bij longziekte/hartfalen als bij longkanker),
- [Clinical Care Ontario](#) (alleen bij kanker),
- het [Leitlinienprogramm Onkologie](#) (alleen bij kanker),
- de [Scottish Palliative Care Guidelines](#) (bij dyspneu, ongeacht de aard van de onderliggende ziekte) en
- de [American College of Physicians](#) (bij dyspneu tegen het einde van het leven, ongeacht de aard van de onderliggende ziekte)

[Long Alliantie Nederland 2011¹⁷¹, Marciniuk 2011¹⁷⁶, Mahler 2010-1¹⁷⁴ en 2010-2¹⁷⁵, Kvale 2007¹⁶⁸, Clinical Care Ontario 2010¹⁵⁴, Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹⁶⁹, NHS Scotland 2014¹⁷⁸, Qaseem 2008¹⁸¹].

Hoewel vrijwel alle literatuur betrekking heeft op patiënten met kanker en COPD, ziet de werkgroep geen reden waarom ondergenoemde middelen niet ingezet zouden kunnen of moeten worden bij patiënten met dyspneu op basis van vergevorderde stadia van hartfalen of andere aandoeningen. In de aanbevelingen wordt derhalve gesproken van 'dyspneu in de palliatieve fase'.

Een pilotstudie bij 6 patiënten met ALS suggereerde dat morfine veilig en effectief is bij de behandeling van dyspneu bij deze ziekte [Clemens 2008¹⁵²]. Er werd geen systematisch onderzoek gevonden van het effect van opioïden op dyspneu bij andere dan bovengenoemde aandoeningen.

Opioïden

Placebo-gecontroleerde studies laten een gemiddeld verschil in dyspneu tussen opioïden en placebo zien van 1 punt op een schaal van 0-10 of 10 mm op een schaal van 100 mm [Jennings 2001¹⁶⁴, Abernethy 2003¹⁴⁹]. Onderzoek laat zien dat dit verschil weliswaar klein, maar klinisch relevant is [Johnson 2013¹⁶⁵].

Opioïden versus zuurstof

In een niet-gerandomiseerde studie bij 46 patiënten met kanker werd het effect van toediening van morfine of hydromorfon op dyspneu bestudeerd met en zonder toediening van 4 l zuurstof/minuut [Clemens 2009¹⁵³]. Toediening van zuurstof had geen effect op dyspneu, terwijl er na toediening van een opioïd een significante afname van dyspneu optrad. Hoewel er geen sprake was van een gerandomiseerd onderzoek met een directe vergelijking, suggereert de studie wel dat opioïden meer effect hebben op dyspneu dan toediening van zuurstof.

De werkgroep is van mening dat al primaire behandeling van dyspneu in de palliatieve fase morfine de voorkeur heeft boven zuurstof.

Keuze van het opioïd

Alle richtlijnen adviseren het gebruik van oraal of parenteraal toegediende opioïden bij dyspneu bij kanker in de palliatieve fase [Cancer Care Ontario 2010¹⁵⁴, Kvale 2007¹⁶⁸, Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹⁶⁹, Qaseem 2008¹⁸¹], COPD [Long Alliantie Nederland 2011¹⁷¹, Mahler 2010-1¹⁷⁴ en 2010-2¹⁷⁵, Marciniuk

2011¹⁷⁶] en hartfalen [Mahler 2010-1¹⁷⁴ en 2010-2¹⁷⁵] of ongeacht de aard van de ziekte [NHS Scotland 2014¹⁷⁸, Qaseem 2008¹⁸¹].

Een aantal richtlijnen raadt expliciet het gebruik van verneveld morfine af [Marciniuk 2011¹⁷⁶, Mahler 2010-1¹⁷⁴ en 2010-2¹⁷⁵, Clinical Care Ontario 2010¹⁵⁴].

Hoewel er vrijwel alleen evidentie is voor dihydrocodeïne en morfine, specificeren de meeste richtlijnen niet dat er een voorkeur is voor een specifiek opioïd. De richtlijnen van Cancer Care Ontario en van de Long Alliantie Nederland noemen in hun aanbevelingen alleen morfine [Cancer Care Ontario 2010¹⁵⁴, Long Alliantie Nederland 2011¹³¹]. De richtlijn van het Leitlinienprogramm Onkologie adviseert primair morfine, maar stelt expliciet dat ze er op basis van de klinische praktijk van uitgaan dat andere opioïden ook effectief zijn tegen dyspneu [Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹⁶⁸]. De richtlijn van de NHS Scotland adviseert morfine als eerste keusmiddel bij opioïdnaïeve patiënten, meer geeft aan dat als de patiënt al een opioïd gebruikt, de dosering hiervan opgehoogd kan worden [NHS Scotland 2014¹⁷⁸].

De werkgroep is van mening dat op basis van de beschikbare evidentie morfine het middel van eerste keuze is, maar sluit (bij gebrek aan adequate studies) het effect van andere opioïden (vooral fentanyl en oxycodon) niet uit.

Onderhoudsbehandeling met morfine is gecontra-indiceerd bij een gestoorde nierfunctie (klaring <50 ml/min) in verband met het risico op stapeling. Daarom wordt continue infusie of intermitterende toediening van morfine met vaste intervallen ontraden. Het risico van stapeli is bij oxycodon minder en bij fentanyl en hydromorfon niet aanwezig; deze middelen zijn daarom meer geschikt voor onderhoudsbehandeling van dyspneu bij patiënten met een klaring van <50 ml/min. Eventueel kan morfine wel zo nodig worden voorgeschreven. Wanneer het effect is uitgewerkt kan opnieuw een dosis worden gegeven.

De orale toedieningsweg heeft (om praktische redenen) de voorkeur. Indien een snel effect gewenst is wordt intermitterende of continue parenterale (subcutane of intraveneuze) toediening aanbevolen [Kim 2013¹⁶⁶].

Indien de patiënt reeds morfine in verband met pijn gebruikt, wordt in de literatuur aanbevolen om de dosering met stappen van 25-50% te verhogen.

Indien de patiënt reeds een ander opioïd in verband met pijn gebruikt (bijvoorbeeld fentanyl, oxycodon of hydromorfon) gebruikt zijn drie strategieën mogelijk:

1. De dosering van het opioïd met 25-50% verhogen;
2. De dosering van het opioïd niet veranderen en morfine bijgeven, waarbij gekozen kan worden voor slow release of immediate release morfine in bovengenoemde doseringsschema's voor opioïdnaïeve patiënten;
3. Roteren naar morfine, waarbij wordt gestart met de equi-analgetische dosis.

De werkgroep heeft een voorkeur voor de derde mogelijkheid, zeker als de pijn niet goed onder controle is en/of er sprake is van hinderlijke bijwerkingen.

Doseringsschema en toedieningsweg

De meeste richtlijnen geven geen aanbevelingen voor het doseringsschema, De Long Alliantie Nederland adviseert een startdosis van 4-6 dd 5 mg immediate release morfine [Long Alliantie Nederland 2011¹⁷¹]. Bij onvoldoende effect wordt de dosering in stappen van 50% opgehoogd. Indien de effectieve dagdosis gevonden is, wordt overgegaan op slow release morfine, waarbij 2dd 50% van de dagdosis wordt gegeven. Voor 'aanvalsgewijze dyspneu' wordt vaak 15% van de dagdosis als immediate release morfine gegeven.

De richtlijn van Cancer Care Ontario adviseert een startdosis van 6dd 5 mg immediate release morfine met 2,5 mg voor aanvalsgewijze dyspneu [Cancer Care Ontario 2010¹⁵⁴]. De richtlijn van het Leitlinienprogramm Onkologie adviseert om te starten met 6dd 2,5-5 mg en de richtlijn van de NHS Scotland met 4-6dd 2 mg [Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹⁶⁹, NHS Scotland 2014¹³⁷].

Als duidelijk is welke dagdosis effectief is voor de bestrijding van de dyspneu, kan overgegaan worden op slow release morfine (waarbij 2dd de helft van de effectieve dagdosis gegeven wordt).

Mede gelet op het ontbreken van meerwaarde van titreren met immediate release morfine bij pijn kan er ook voor gekozen worden om direct te starten met slow release morfine.

In een van de meest recente gerandomiseerde studies bij 48 opioïdnaïeve patiënten werd gestart met een dosis van 1dd 20 mg slow release morfine [Abernathy 2003¹⁴⁹]. In een recente fase II dose-finding studie bij 83 patiënten met chronische dyspneu werd gestart met 1dd 10 mg slow release morfine [Currow 2011¹⁵⁶, Currow 2013¹⁵⁷]. Bij onvoldoende effect werd opgehoogd in stappen van 10 mg/dag. Bij 62% van de patiënten gaf slow release morfine voldoende verlichting van de dyspneu (Number Needed to Treat (NNT) 1,6). Bij 67% van de responders was 10 mg/dag voldoende, bij 27% 20 mg/dag en bij 6% 30 mg/dag. Van de responders had 53% na drie maanden nog steeds baat bij de behandeling.

Een recente review van dezelfde auteurs adviseerde 1dd 10 mg slow release morfine als startdosering

[Currow 2014¹⁵⁸].

Desondanks adviseert de werkgroep een startdosering van 2dd 10 mg slow release morfine. Argumenten hiervoor zijn:

- Het is farmacologisch rationeler om slow release morfine 2x daags te doseren.
- Het is verwarrend een andere doseringsfrequentie van morfine te gebruiken dan bij de behandeling van pijn (waarbij slow release opioïden standaard 2dd worden gegeven).

De werkgroep heeft een lichte voorkeur om direct te starten met slow release morfine, maar vindt het titreren met immediate release morfine een goed alternatief. Dat kan in eerste instantie alleen zo nodig worden toegediend, maar er kan ook voor een vast schema met toedieningen om de vier uur worden gekozen.

De werkgroep adviseert in beide gevallen om standaard immediate release morfine (in een dosering van 1/6 van de dagdosis, waarbij afgerond wordt naar het dichtstbij zijnde veelvoud van 5 mg) voor te schrijven voor aanvalsgewijze dyspneu, die naar verwachting langer dan 30 minuten zal aanhouden. Bij een startdosis van 2dd 10 mg impliceert dit een dosering van 5 mg immediate release. Er is gekozen voor 1/6 van de dagdosis, omdat de dosering dan precies overeenkomt met de 4-uurs dosering.

Indien gekozen wordt voor intermitterende toediening van morfine s.c. of i.v. worden bij opioïdnaïeve patiënten doseringen van 6dd 1-3 mg geadviseerd [Cancer Care Ontario 2010¹⁵⁴, Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹⁶⁹, NHS Scotland 2014¹⁷⁸].

In het artikel van Kim bedroeg de mediane startdosering bij continue subcutane of intraveneuze toediening van morfine 25 mg/24 uur (range 10-75); de mediane maximale dosering was eveneens 25 mg/24 uur (range 15-200) [Kim 2013¹⁶⁶].

Behandeling van aanvalsgewijze dyspneu

In de literatuur worden geen adviezen gegeven over de behandeling van aanvalsgewijze dyspneu. Gelet op het feit dat het effect pas optreedt na circa 30 minuten, heeft toediening van immediate release morfine alleen zin bij langdurige aanvalsgewijze dyspneu of bij voorspelbare aanvalsgewijze dyspneu (waarbij de morfine 30-45 minuten tevoren wordt gegeven). Analoog aan de situatie bij doorbraakpijn, wordt gekozen voor 1/6 van de dagdosis morfine. Het gebruik van snelwerkende fentanylpreparaten (de zogenaamde rapid onset opioïds die via het mond- of neusslijmvlies worden toegediend) voor de behandeling van aanvalsgewijze dyspneu wordt niet aanbevolen.

Indien een snel effect gewenst is, kan gekozen worden voor subcutane of intraveneuze toediening van morfine. Bij opioïdnaïeve patiënten wordt een dosering van 2,5 mg morfine s.c. of i.v. aanbevolen. Bij patiënten die al een opioïd gebruiken wordt 1/6 van de dagdosis aangehouden (omgerekend naar morfine en naar subcutane of intraveneuze toediening).

Bij dreigende verstikking of verbloeding zullen in het algemeen hogere doseringen morfine (10-20 mg) worden gebruikt.

Bijwerkingen en risico's

Sufheid, misselijkheid, braken en obstipatie zijn frequent optredende bijwerkingen van opioïden [Currow 2014¹⁵⁸, Viola 2008¹⁸⁴]. In de studie van Currow stopte 22% van de patiënten de morfine vanwege bijwerkingen (Number Needed to Harm 4,6) [Currow 2011¹⁵⁶].

In de [richtlijn van de American College of Physicians](#) wordt ademdepressie genoemd als mogelijke en gevreesde bijwerking van opioïden bij patiënten met COPD [Mahler 2010-1¹⁷⁴]. In de richtlijnen van de Cancer Care Ontario en van de Long Alliantie Nederland wordt expliciet gesteld dat proportioneel gedoseerde opioïden geen risico geven op ademdepressie [Clinical Care Ontario 2010¹⁵⁴, Long Alliantie Nederland 2011¹⁷¹]. Recent onderzoek laat zien dat laag gedoseerde opioïden bij patiënten met ernstige longaandoeningen niet geassocieerd zijn met een verhoogde kans op opname in een ziekenhuis of overlijden en niet leiden tot ademdepressie [Currow 2014¹⁵⁸, Ekstrom 2014¹⁶⁰, Lopez-Saca 2014¹⁷²].

Benzodiazepines

Benzodiazepines kunnen worden voorgeschreven in de gedachte dat angst en spanning van invloed zijn op dyspneu en dat door vermindering daarvan de intensiteit van de dyspneu kan afnemen. Op basis van de systematische review van Simon wordt monotherapie met benzodiazepines niet geadviseerd [Simon 2010¹⁸²]. Drie richtlijnen geven expliciet aan dat anxiolytica niet standaard moeten worden ingezet ter behandeling van dyspneu [Cancer Care Ontario 2010¹⁵⁴, Kvale 2007¹⁶⁸, Marciniuk 2011¹⁷⁶]. De richtlijn van de NHS Scotland adviseert lorazepam, diazepam of midazolam als niet-medicamenteuze behandeling en opioïden onvoldoende effect hebben en er ook sprake is van angst en paniek [NHS Scotland 2014¹⁷⁸]. De richtlijn van het Leitlinienprogramm Onkologie geeft aan dat benzodiazepines overwogen kunnen worden

bij onvoldoende effect van opioïden [Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹⁶⁹].

De in de reviews van Simon en Ben-Aharon besproken dubbelblinde gerandomiseerde studie van Navigante liet geen effect op dyspneuscores zien van de toevoeging van midazolam s.c. aan morfine s.c. [Navigante 2006¹⁷⁷]. Echter, wanneer aan patiënten gevraagd werd of ze verlichting van dyspneu ondervonden, gaf na 24 uur 92% van de patiënten die de combinatie kreeg een bevestigend antwoord versus 69% van de patiënten die alleen subcutaan morfine kregen ($p=0,03$). Na 48 uur bedroegen deze percentages resp. 96% vs. 87,5% (p -waarde niet vermeld).

Op basis van deze studie en op basis van de klinische praktijk kan overwogen worden om een benzodiazepine toe te voegen als behandeling met morfine onvoldoende effect heeft op de dyspneu, zeker wanneer de indruk bestaat dat angst van invloed is op de dyspneu [Ben-Aharon 2012¹⁵¹, Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹⁶⁹, Navigante 2006¹⁷⁷, NHS Scotland 2014¹⁷⁸, Simon 2010¹⁸²]. Daarbij kan bij patiënten met een korte levensverwachting (<1 week) conform de studie van Navigante [2006¹⁷⁷] gekozen worden voor midazolam s.c. Bij patiënten met een langere levensverwachting wordt gekozen voor oxazepam of lorazepam p.o., omdat dit in de dagelijkse praktijk de meest gebruikte benzodiazepines zijn. Het gebruik van diazepam wordt niet aangeraden vanwege de lange halfwaardetijd.

Benzodiazepines worden ook gebruikt in het kader van palliatieve sedatie. Daarbij wordt vaak gebruik gemaakt van midazolam.

Palliatieve sedatie kan worden ingezet als er sprake is van ondraaglijk lijden als gevolg van referactaire dyspneu (dat wil zeggen dyspneu, die niet goed behandelbaar is en/of waarbij de behandeling gepaard gaat met onaantoonbare bijwerkingen) conform de KNMG-richtlijn Palliatieve Sedatie [Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter Bevordering van de Geneeskunst 2009¹⁶⁷]. Bij continue en diepe sedatie dient de levensverwachting <1-2 weken te zijn. Acute sedatie wordt ingezet bij dreigende verstikking of verbloeding.

Corticosteroïden

Er zijn geen gerandomiseerde studies over het effect van corticosteroïden (prednis(ol)on of dexamethason) bij dyspneu.

In een recent artikel werd de rol van corticosteroïden besproken [Lin 2012¹⁷⁰]. In dit artikel worden astma, exacerbaties van COPD, pneumonitis door radio- of chemotherapie, lymphangitis carcinomatosa en v. cava superiorsyndroom als mogelijke indicaties genoemd.

In de richtlijnen worden als indicaties genoemd: exacerbatie COPD (al dan niet als comorbiditeit) [Clinical Care Ontario 2010¹⁵⁴, Kvale 2007¹⁶⁸], lymphangitis carcinomatosa [Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹⁶⁹, NHS Scotland 2014¹⁷⁸], pneumonitis door radio- of chemotherapie [Kvale 2007¹⁶⁸] en obstructie van de luchtwegen door tumor [Leitlinienprogramm Onkologie 2014¹⁶⁹, NHS Scotland 2014¹⁷⁸]. De richtlijn van Clinical Care Ontario geeft aan dat er geen redenen zijn om corticosteroïden aan- of af te raden bij dyspneu [Clinical Care Ontario 2010¹⁵⁴]. In de overige richtlijnen wordt de rol van corticosteroïden niet besproken.

Er is geen reden om te veronderstellen dat er verschil zou zijn in het effect van (equivalente doseringen van) prednis(ol)on of dexamethason op dyspneu. Gebruikelijke doseringen zijn 1dd 4-8 mg dexamethason of 1dd 30-60 mg prednis(ol)on p.o., s.c. of i.v. Indien er na een week geen effect is opgetreden, worden de corticosteroïden gestaakt. Indien er wel een effect is, wordt geprobeerd de dosering geleidelijk te verminderen op geleide van de klachten en uiteindelijk zo mogelijk de corticosteroïden te staken.

Overige medicamenten

De systematische review van Jeba over de rol van verneveld furosemide includeerde twee RCT's bij respectievelijk 7 en 15 patiënten met kanker. Geen van beide studies toonde een effect aan van verneveling van furosemide. Het gebruik ervan wordt afgeraden door de richtlijn van Clinical Care Ontario [Clinical Care Ontario 2010¹¹⁵].

Vernevelen met acetylcysteïne wordt in de praktijk gebruikt als er sprake is van dyspneu en taai los sputum. Er is geen onderbouwing door onderzoek en de werkgroep is van mening dat in de praktijk blijkt dat het niet effectief is. Bovendien ruikt het zeer onaangenaam.

Samenvatting

Literatuurbespreking:

U kunt het [samenvattingskaartje](#) van de richtlijn in de IKNL webshop bekijken & bestellen.

Inleiding

Dyspneu is een onaangename gewaarwording van de ademhaling.

Aanvalsgewijze dyspneu is dyspneu die tijdelijk (meestal <10 min) ernstiger of onaangenamer is dan de normale fluctuaties in dyspneu of die uitsluitend aanvalsgewijs optreedt.

Oorzaken

- obstructie bovenste luchtwegen: tumor, allergische reactie, secreet, aspiratie, dubbelzijdige stembandparese
- pulmonaal:
 - ◆ afname ventilerend oppervlak: na longoperatie, atelectase, zeer uitgebreide longmetastasen
 - ◆ interstitiële afwijkingen: bestralingspneumonitis/fibrose, longafwijkingen door radiotherapie of medicamenten, lymphangitis carcinomatosa, vochtretentie door nierfalen of antitumortherapie, andere interstitiële longaandoeningen
 - ◆ astma/COPD
 - ◆ pneumonie
 - ◆ longembolie
- extrapulmonaal/intrathoracaal: pleuravocht (pleurale metastasen, infectieus, hartfalen), pneumothorax, v. cava superior syndroom
- cardiaal (hartfalen): myocardaandoeningen, kleplijden, pericarditis (carcinomatosa, infectieus), ritme- of geleidingsstoornissen
- overige oorzaken:
 - ◆ zwakte van de ademhalingsspieren (neuromusculaire aandoeningen, paraneoplastisch, inactiviteit, bij anorexie-cachexie-syndroom)
 - ◆ diafragmahoogstand (ascites, massale levermetastasen, parese n. phrenicus)
 - ◆ thoraxdeformiteit (kyfoscoliose)
 - ◆ overgewicht
 - ◆ anemie
 - ◆ metabole acidose (bijvoorbeeld diabetische keto-acidose)
 - ◆ psychogene (angst, spanning en/of depressie) en existentiële factoren

Diagnostiek

1. Anamnese en lichamelijk onderzoek
2. Meetinstrumenten (dyspneuscore m.b.v. numeric rating scale, evt. Chronic Respiratory Questionnaire bij COPD, Utrecht Symptoom Dagboek bij patiënten met kanker)
3. Aanvullende diagnostiek (indien haalbaar, zinvol en gewenst):
 - ◆ Saturatiemeting, arteriële bloedgassen
 - ◆ Laboratoriumonderzoek (Hb, BNP, D-dimeer, glucose)
 - ◆ Beeldvorming: X-thorax, CT thorax, CT-angiografie, echocardiografie
 - ◆ Kweken sputum en evt. bloed, longfunctie, ECG, bronchoscopie

Beleid

1. Integrale benadering:
 - ◆ Geef adequate voorlichting en instructie; maak gebruik van schriftelijke informatie en attendeer op relevante websites.
 - ◆ Bevorder het zelfmanagement van de patiënt door adviezen over leefregels en zelf toe te passen interventies.
 - ◆ Exploreer gedachten over de dyspneu, hoop en verwachtingen ten aanzien van de toekomst en wensen rond het levenseinde.
 - ◆ Bied desgewenst ondersteuning aan door lotgenoten, gespecialiseerd verpleegkundige, gespecialiseerd fysiotherapeut, ergotherapeut, apotheker, maatschappelijk werker,

psycholoog, geestelijk verzorger en/of vrijwilliger.

- ◆ Zorg voor goede coördinatie en overdracht van zorg; maak afspraken over beschikbaarheid en bereikbaarheid van zorgverleners.

2. Indien haalbaar, zinvol en gewenst: behandeling van de oorzaak:

- ◆ bij obstructie van de bovenste luchtwegen door tumor: tracheotomie, laser, cauterisatie, coagulatie, cryotherapie, stentplaatsing, radiotherapie
- ◆ bij dyspneu door longtumor: radiotherapie
- ◆ bij dyspneu door longtumor, uitgebreide longmetastasen of lymphangitis carcinomatosa: systeemtherapie (chemotherapie, antihormonale therapie, targeted therapy)
- ◆ behandeling van COPD of hartfalen
- ◆ behandeling van pneumonie
- ◆ bij longembolie: antistolling
- ◆ bij pleura- of pericardvocht, pneumothorax of ascites: punctie, drainage, evt. pleuro- of pericardiodese, pericardfenestratie
- ◆ bij vena cava superior syndroom: radiotherapie, chemotherapie of stentplaatsing
- ◆ bij anemie (Hb <5-6 mmol/l): bloedtransfusie
- ◆ correctie van metabole acidose
- ◆ behandeling/begeleiding bij psychische en existentiële factoren

3. Symptomatische niet-medicamenteuze behandeling:

- ◆ adviezen ten aanzien van ademhalingsoefeningen c.q. technieken, ontspanningsoefeningen en doseren van inspanning
- ◆ gebruik van een rollator, karretje om zuurstoffles te vervoeren, ventilator
- ◆ zuurstof:
 - ◇ proefbehandeling bij acuut ontstane dyspneu (indien zuurstof beschikbaar)
 - ◇ chronisch gebruik alleen bij diffusiestoornis (bijv. lymphangitis carcinomatosa, longfibrose)
 - ◇ evalueer het effect aan de hand van de dyspneu
- ◆ uitzuigen tracheacanule

4. Symptomatische medicamenteuze behandeling:

- ◆ Opioiden:

	Indien orale medicatie mogelijk en gewenst is	Indien een snel effect gewenst is en/of de orale weg niet mogelijk of gewenst is
Bij opioïdnaïeve patiënt	Slow release morfine 2dd 10 mg p.o. Alternatief: immediate release morfine z.n. of 6dd 2,5-5 mg p.o. Switch naar slow release morfine als de effectieve dagdosis is gevonden. Geef 2dd de helft van de effectieve dagdosis.	Geef z.n. 2,5 mg (bij ernstige dyspneu doseringen tot 20 mg) of 6dd 2,5 mg morfine s.c. of i.v. op vast schema Alternatief: 15 mg/24 uur continu s.c. of i.v.
Indien patiënt reeds morfine gebruikt in verband met pijn	Hoog de dosis met 25-50% op.	Hoog de dosering op met 25-50% en bepaal de equi-analgetische dagdosis morfine s.c./i.v. Geef bij intermitterende injecties z.n. of 6dd 1/6 van de dagdosis op vast schema s.c. of i.v. Geef bij continue infusie de dagdosis in 24 uur.
Indien patiënt reeds een ander opioïd gebruikt in verband met pijn:	Roteer naar morfine en geef daarbij de equi-analgetische dosis p.o. Alternatief: Hoog dosering van het opioïd op met 25-50%.	Bepaal de equi-analgetische dagdosis morfine s.c. of i.v. Geef bij intermitterende injecties z.n. of 6dd 1/6 van de dagdosis op vast schema s.c. of i.v. Geef bij continue infusie de dagdosis in 24 uur.
Beoordeling effect	Na 24 uur. Hoog bij onvoldoende effect op in stappen van 25-50%.	Na 4 uur. Hoog bij onvoldoende effect op in stappen van 25-50%.
Dosering rescue medicatie	In alle gevallen: z.n. 1/6 van de dagdosis.	

- ◇ Kies bij een gestoorde nierfunctie (klaring <50 ml/min) voor intermitterende toediening van morfine (zo nodig, op geleide van de klachten) of voor onderhoudsbehandeling met fentanyl transdermaal, hydromorfon oraal, s.c. of i.v. of evt. oxycodon oraal, s.c. of i.v.
- ◇ Gebruik voor het vaststellen van de equi-analgetische dosis de omrekeningstabel in [richtlijn Pijn](#) in de palliatieve fase.
- ◆ corticosteroïden (1dd 4-8 mg dexamethason of 1dd 30-60 mg prednison p.o., s.c. of i.v.) bij:
 - ◇ Exacerbatie van COPD
 - ◇ pneumonitis door radiotherapie of medicamenten
 - ◇ lymphangitis carcinomatosa
 - ◇ v. cava superior-syndroom
 - ◇ obstructie van de grote luchtwegen
- ◆ toevoeging van benzodiazepines bij onvoldoende effect van morfine, vooral bij angst en spanning: oxazepam 3dd 10 mg/lorazepam 2dd 0,5 mg p.o, of (bij een levensverwachting van dagen tot een week) midazolam 10-30 mg/24 uur s.c.
- ◆ palliatieve sedatie bij refractaire dyspneu (bij continue en diepe sedatie alleen bij een levensverwachting <1-2 weken); acute sedatie bij dreigende verstikking. Gebruik middelen en doseringen conform [KNMG-richtlijn Palliatieve sedatie](#).

Referenties

1 - Ahmedzai S

Ahmedzai S, Davis C. Nebulised drugs in palliative care. [Thorax 1997; 52 \(Suppl 2\): S75-S77.](#)

2 - Allard P

Allard P, Lamontagne C, Bernard P et al. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. [Journal of Pain and Symptom Management 1999; 17: 256-265.](#)

3 - American Thoracic Society

American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. [American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 1999; 159: 321-340.](#)

4 - Baltzan MA

Baltzan MA, Alter MA, Rotaple M et al. Fan to palliative exercise-induced dyspnea with severe COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2000; 161 (suppl 3): A59.

5 - Bausewein C

Bausewein C, Booth S, Gysels M et al. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant disease. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; 2: CD005623.](#)

6 - Ben-Aharon I

Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. [Journal of Clinical Oncology 2008; 26: 2396-2404.](#)

7 - Booth S

Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. [National Clinical Practice in Oncology 2008; 5: 90-100.](#)

8 - Booth S

Booth S, Wade R, Johnson M et al. The use of oxygen in the palliation of breathlessness. A report of the expert working group of the Scientific Committee of the Association of Palliative Medicine. [Respiratory Medicine 2004; 98: 66-77. Erratum in: Respiratory Medicine 2004; 98: 476.](#)

9 - Bredin M

Bredin M, Corner J, Krishnasamy M et al. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. [British Medical Journal 1999; 318: 901-904.](#)

10 - Bruce DM

Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. [Journal of the Royal College of Surgeons Edinburgh 1996; 41: 7-13.](#)

11 - Bruera E

Bruera E, Schoeller T, MacEachern T. Symptomatic benefit of supplemental oxygen in hypoxemic patients with terminal cancer: the use of the N of 1 randomized controlled trial. [Journal of Pain and Symptom Management 1992; 7: 365-368.](#)

12 - Clemens KE

Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. [Journal of Pain and Symptom Management. 2007; 33: 473-481.](#)

13 - Clemens KE

Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? [Journal of Palliative Medicine 2008; 11: 204-216.](#)

14 - Clemens KE

Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnoea in hypoxic and

non-hypoxic palliative care patients: a prospective study. [Supportive Care in Cancer 2009; 17: 367-377.](#)

15 - Connors S

Connors S, Graham S, Peel T. An evaluation of a physiotherapy led non-pharmacological breathlessness programme for patients with intrathoracic malignancy. [Palliative Medicine 2007; 21: 285-287.](#)

16 - Corner J

Corner J, Plant H, A'Hern R et al. Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. [Palliative Medicine 1996; 10: 299-305.](#)

17 - Cranston JM

Cranston JM, Crockett A, Moss JR et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; 4: CD001744.](#)

18 - Currow DC

Currow DC, Agar M, Smith J et al. Does palliative home oxygen improve dyspnoea? A consecutive cohort study. [Palliative Medicine 2009; 23: 309-316.](#)

19 - DiSalvo WM

DiSalvo WM, Joyce MM, Tyson LB et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for cancer-related dyspnea. [Clinical Journal of Oncology Nursing 2008; 12: 341-352.](#)

20 - Dorman S

Dorman S, Byrne A, Edwards A. Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. [Palliative Medicine 2007; 21: 177-191.](#)

21 - Dudgeon DJ

Dudgeon DJ, Kristjanson L, Sloan JA et al. Dyspnea in cancer patients: prevalence and associated factors. [Journal of Pain and Symptom Management 2001; 21: 95-102.](#)

22 - Freedman S

Freedman S. Facial cooling and perception of dyspnoea. [Lancet 1987; 2\(8569\): 1215.](#)

23 - Górecka D

Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P et al. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. [Thorax 1997; 52: 674-679](#)

24 - Hatley J

Hatley J, Laurence V, Scott A et al. Breathlessness clinics within specialist palliative care settings can improve the quality of life and functional capacity of patients with lung cancer. [Palliative Medicine 2003; 17: 410-417.](#)

25 - Jennings AL

Jennings AL, Davies AN, Higgings JP et al. A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea. [Thorax 2002; 57: 939-944.](#)

26 - Johnson M

Johnson M, Moore S. Research into practice: the reality of implementing a non-pharmacological breathlessness intervention into clinical practice. [European Journal of Oncology Nursing 2003; 7: 33-38.](#)

27 - Kollef MH

Kollef MH, Johnson RC. Transtracheal gas administration and the perception of dyspnea. *Respiratory Care* 1990; 35: 791-799.

28 - Kvale PA

Kvale PA, Simoff M, Prakash UB et al. Lung cancer. Palliative care. [Chest 2003; 123: 284S-311S.](#)

29 - Liss HP

Liss HP, Grant BJ. The effect of nasal flow on breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [American Review of Respiratory Diseases 1988; 137: 1285-1288.](#)

30 - Navigante AH

Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. [Journal of Pain and Symptom Management 2006; 31: 38-47.](#)

31 - Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose/Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose/Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO (CBO). Richtlijn Zuurstofbehandeling thuis. Utrecht: 2000.

32 - Rocker GM

Rocker GM, Sinuff T, Horton R et al. Advanced chronic obstructive pulmonary disease: innovative approaches to palliation. [Journal of Palliative Medicine 2007; 10: 783-797.](#)

33 - Smith EL

Smith EL, Hann DM, Ahles TA et al. Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. [Journal of Pain and Symptom Management 2001; 21: 323-329.](#)

34 - Schwartzstein RM

Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A et al. Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. [American Review of Respiratory Diseases 1988; 136: 58-61.](#)

35 - Thomas JR

Thomas JR, Gunten von CF. Clinical management of dyspnoea. [Lancet Oncology 2002; 3: 223-228.](#)

36 - Uronis HE

Uronis HE, Currow DC, McCrory DC et al. Oxygen for the relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. [British Journal of Cancer 2008; 98: 294-299.](#)

37 - Viola R

Viola R, Kiteley C, Lloyd NS et al. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. [Supportive Care in Cancer 2008; 16: 329-337.](#)

38 - Vora VA

Vora VA, Ahmedzai SH. Pulse oximetry in supportive and palliative care. [Supportive Care in Cancer 2004; 12: 758-761.](#)

39 - Wymenga AN

Wymenga AN, Werf van der TS, Sleijfer DTh. Dyspnoe bij kankerpatiënten: oorzaken en therapie. Nederlands Tijdschrift voor Palliatieve Zorg 2003; 4: 49-54.

40 - Van den Aardweg JG

Van den Aardweg JG. 4 soorten dyspneu. [Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157: A5415.](#)

41 - Booth S

Booth S, Silvester S, Todd C. Breathlessness in cancer and chronic obstructive pulmonary disease: using a qualitative approach to describe the experience of patients and carers. [Palliat Support Care. 2003;1\(4\):337-344.](#)

42 - Homsij J

Homsij J, Luong D. Symptoms and survival in patients with advanced disease. [J Palliat Med 2007; 10: 904-909.](#)

43 - Parshall MB

Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. [Am J Respir Crit Care Med. 2012;185\(4\):435-452.](#)

44 - De Peuter S

De Peuter S, Van Diest I, Lemaigre V, Verleden G, Demedts M, van den Bergh O. Dyspnea: the role of psychological processes. [Clin Psychol Rev 2004; 24: 557-581.](#)

45 - Simon ST

Simon ST, Weingärtner V, Higginson IJ, et al. Definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness: consensus by an international Delphi survey. [J Pain Symptom Manage. 2014; 47\(5\): 828-638.](#)

46 - Spreeuwenberg C

Spreeuwenberg C, Vissers K, Raats I, et al. Zorgmodule palliatieve zorg. Coördinatieplatform Zorgstandaarden en het Kwaliteitsinstituut Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2013.

47 - Tataryn D

Tataryn D, Chochinov HM. Predicting the trajectory of will to live in terminally ill patients. [Psychosomatics. 2002; 43: 370-377.](#)

48 - Bausewein C

Bausewein C, Booth S, Gysels M, et al. Individual breathlessness trajectories do not match summary trajectories in advanced cancer and chronic obstructive pulmonary disease: results from a longitudinal study. [Palliat Med 2010; 24: 777-786.](#)

49 - Currow DC

Currow DC, Smith J, Davidson PM, et al. Do the trajectories of dyspnea differ in prevalence and intensity by diagnosis at the end of life? A consecutive cohort study. [J Pain Symptom Manage 2010;39\(4\):680-690.](#)

50 - Dudgeon DJ

Dudgeon DJ, Kristjanson L, Sloan JA, et al. Dyspnea in cancer patients: prevalence and associated factors. [J Pain Symptom Manage 2001;21\(2\):95-102.](#)

51 - Janssen DJ

Janssen DJ, Spruit MA, Wouters EF, et al. Daily symptom burden in end-stage chronic organ failure: a systematic review. [Palliat Med 2008;22\(8\):938-48.](#)

52 - Moens K

Moens K, Higginson IJ, Harding R. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. [J Pain Symptom Manage 2014; 48: 660-77.](#)

53 - Simon ST

Simon ST, Weingärtner V, Higginson IJ, et al. Definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness: consensus by an international Delphi survey. [J Pain Symptom Manage 2014;47\(5\):828-38.](#)

54 - Solano JP

Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. [J Pain Symptom Manage 2006;31\(1\):58-69.](#)

55 - Teunissen SC

Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. [J Pain Symptom Manage 2007;34\(1\):94-104.](#)

56 - Weingärtner V

Weingärtner V, Scheve C, Gerdes V, et al. Characteristics of episodic breathlessness as reported by patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: Results of a descriptive cohort study. [Palliat Med 2015; Jan 29. pii: 0269216314563428.](#) [Epub ahead of print].

57 - Van den Aardweg JG

Van den Aardweg JG. 4 soorten dyspneu. [Ned Tijdschr Geneeskd 2013;157: A5415.](#)

58 - Lansing RW

Lansing RW, Cracely RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypothesis. [Respir Physiol Neurobiol. 2009 May 30;167\(1\):53-60.](#)

59 - Nishino T

Nishino T. Dyspnoea: underlying mechanisms and treatment. [Br J Anaesth. 2011 Apr;106\(4\):463-74.](#)

60 - Parshall MB

Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. [Am J Respir Crit Care Med. 2012 Feb 15;185\(4\):435-52.](#)

61 - De Peuter S

De Peuter S, Van Diest I, Lemaigre V, et al. Dyspnea: the role of psychological processes. [Clin Psychol Rev. 2004 Sep;24\(5\):557-81.](#)

62 - Booth S

Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. [Nat Clin Pract Oncol. 2008 Feb;5\(2\):90-100. doi: 10.1038/ncponc1034. Review.](#)

63 - Chan KS

Chan KS, Tse DMW, Sham MMK, et al. Palliative medicine in malignant respiratory disease. In: Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK (eds). Oxford textbook of palliative medicine (fourth edition). Oxford: Oxford University Press, 2010, pp.1107-44.

64 - Hui D

Hui D, Morgadeo M, Vidal M, et al. Dyspnea in hospitalized cancer patients: subjective and physiologic correlates. [J Palliat Med. 2013 Mar;16\(3\):274-80.](#)

65 - Shadd J

Shadd J, Dudgeon D. Dyspnea. In: Walsh D. Palliative medicine. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2009, pp 877-881

66 - Wymenga ANM

Wymenga ANM, Van der Werf TS, Sleijfer DT. Dyspnoe bij kankerpatiënten: oorzaken en therapie. Ned Tijdschr Palliat Zorg 2003; 4: 49-53

67 - Bausewein C

Bausewein C, Farquhar M, Booth S et al. Measurement of breathlessness in advanced disease: A systematic review. [Respir Med. 2007 Mar;101\(3\):399-410](#)

68 - Chan K

Chan K, Tse D et al. Palliative medicine in malignant respiratory disease. In: Hanks G et al. Oxford handbook of palliative medicine. Oxford University Press, 2011, pp 1113-7.

69 - Chang VT

Chang, Hwang SS, Feuermann M. Validation of the Edmonton Symptom Assessment Scale. [Cancer. 2000 May 1;88\(9\):2164-71.](#)

70 - Dorman S

Dorman S, Byrne A, Edwards A. Which measurements scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. [Palliat Med. 2007 Apr;21\(3\):177-91.](#)

71 - Dunger C

Dunger C, Higginson I, Gysels M, et al. Breathlessness and crises in the context of advanced illness: a comparison between COPD and lung cancer patients. [Palliat Support Care. 2015 Apr;13\(2\):229-37. doi: 10.1017/S147895151300120X. Epub 2014 Feb 13.](#)

72 - Johnson M

Johnson M, Oxberry S et al. Measurement of breathlessness in clinical trials in patients with chronic heart failure: the need for a standardized approach: a systematic review. [Eur J Heart Fail. 2010 Feb;12\(2\):137-47.](#)

73 - Lansing RW

Lansing RW, Cracely RH, Banzett RB. The multiple dimensions of dyspnea: review and hypothesis. [Respir Physiol Neurobiol. 2009 May 30;167\(1\):53-60.](#)

74 - Vora V

Vora V, Ahmedzai S. Pulse oximetry in supportive and palliative care. [Support Care Cancer. 2004 Nov;12\(11\):758-61.](#)

75 - Beernaert K

Beernaert K, Cohen J, Deliens L, et al. Referral to palliative care in COPD and other chronic diseases: a population-based study. [Respir Med. 2013 Nov;107\(11\):1731-9.](#)

76 - Booth S

Booth S, Silvester S, Todd C. Breathlessness in cancer and chronic obstructive pulmonary disease: using a qualitative approach to describe the experience of patients and carers. [Palliat Support Care. 2003 Dec;1\(4\):337-44.](#)

77 - Clinical Care Ontario

Symptom management guide-to-practice: dyspnea. Ontario: [Clinical Care Ontario. Augustus 2010.](#)

78 - Dunger C

Dunger C, Higginson IJ, Gysels G, et al. Breathlessness and crises in the context of advanced illness: a comparison between COPD and lung cancer. [Am J Hosp Palliat Care. 2014 Feb;31\(1\):13-9.](#) [Epub ahead of print].

79 - Eizenga WH

Eizenga WH, De Bont M, Vriezen JA, et al. METC. Landelijke eerstelijns samenwerkingsafspraken palliatieve zorg. Huisarts en Wetenschap 2006; 49: 308-312.

80 - Gardiner C

Gardiner C, Gott M, Payne S, et al. Exploring the care needs of patients with advanced COPD: an overview of the literature. [Respir Med. 2010 Feb;104\(2\):159-65.](#)

81 - Gore JM

Gore JM, Brophy CJ, Greenstone MA. How well do we care for patients with end stage chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comparison of palliative care and quality of life in COPD and lung cancer. [Thorax. 2000 Dec;55\(12\):1000-6.](#)

82 - Henoch I

Henoch I, Bergman B, Gustafsson M, et al. Dyspnea experience in patients with lung cancer in palliative care. [Eur J Oncol Nurs. 2008 Apr;12\(2\):86-96.](#)

83 - Higginson IJ

Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. [Lancet Respir Med. 2014 Dec;2\(12\):979-87.](#)

84 - Janssen DJ

Janssen DJ, Van den Beuken-van Everdingen MHJ, Schols JMGA. Verrast door de 'surprise question'. Ned Tijdschr Geneesk 2015;159: A8427

85 - Joshi M

Joshi M, Joshi A, Bartter T. Symptom burden in chronic obstructive pulmonary disease and cancer. [Curr Opin Pulm Med. 2012 Mar;18\(2\):97-103.](#)

86 - KNMG (Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst)

Handreiking Tijdig spreken over het levenseinde. [Utrecht: KNMG. 2012.](#)

87 - Leitlinienprogramm Onkologie

Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie Palliativmedizin, september 2014. http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/1.Palliativmedizin_Langfassung_Konsultation.pdf.

88 - Mistiaen P

Mistiaen P, Francke AL, de Graaff FM, et al. Handreiking Palliatieve zorg voor mensen met een niet-westerse achtergrond. Utrecht, [NIVEL. 2011.](#)

89 - Moore S

Moore S, Corner J, Haviland J, et al. Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomised trial. [BMJ 2002; 325: 1-7.](#)

90 - Murray SA

Murray SA, Boyd K. Using the 'surprise question' can identify people with advanced heart failure and COPD who would benefit from a palliative care approach. [Palliat Med 2011; 25: 382.](#)

91 - NHS Scotland

NHS Scotland. Scottish palliative guidelines, 2014.

<http://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/breathlessness.aspx>

92 - Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC) en Nederlandse Internisten Vereniging (NIV)

NHG, [Landelijke richtlijn hartfalen, 2010.](#)

93 - Rabow MW

Rabow MW, Dibble SL, Pantilat SZ, McPhee SJ. The comprehensive care team: a controlled trial of outpatient palliative medicine consultation. [Arch Intern Med. 2004 Jan 12;164\(1\):83-91.](#)

94 - Small N

Small N, Gardiner C, Barnes S, et al. Using a prediction of death in the next 12 months as a prompt for referral to palliative care acts to the detriment of patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. [Palliat Med. 2010 Oct; 24\(7\): 740-1.](#)

95 - Spreeuwenberg C

Spreeuwenberg C, Vissers K, Raats I, et al. Zorgmodule palliatieve zorg. [Coördinatieplatform Zorgstandaarden en het Kwaliteitsinstituut Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 2013.](#)

96 - Zwerink M

Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD, et al. Selfmanagement for patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Cochrane Database Syst Rev 2014; 3: CD002990.](#)

97 - Beyea A

Beyea A, Winzelberg G, Stafford RE. To drain or not to drain: an evidence-based approach to palliative procedures for the management of malignant pleural effusions. [J Pain Symptom Manage. 2012 Aug;44\(2\):301-6.](#)

98 - Booth S

Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. [Nat Clin Pract Oncol. 2008 Feb;5\(2\):90-100.](#)

99 - Chan KS

Chan KS, Tse DMW, Sham MMK, et al. Palliative medicine in malignant respiratory disease. In: Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, Fallon M, Kaasa S, Portenoy RK (eds). Oxford textbook of palliative medicine (fourth edition). Oxford: Oxford University Press, 2010, pp.1107-1144.

100 - Kvale PA

Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer. AACP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). [Chest. 2007 Sep;132\(3 Suppl\):368S-403S.](#)

101 - Leitlinienprogramm Onkologie

Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie Palliativmedizin, september 2014.

http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/1.Palliativmedizin_Langfassung_Konsultation.pdf

102 - Simoff MJ

Simoff MJ, Lally B, Slade MG, et al. Symptom management in patients with lung cancer. [Chest 2013; 143\(5\)\(Suppl\): e455S-e497s.](#)

103 - Thomas JR

Thomas JR, von Gunten CF. Clinical management of dyspnoea. [Lancet Oncol. 2002 Apr;3\(4\):223-8.](#)

104 - Abernethy AP

Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. [Lancet. 2010 Sep 4;376\(9743\):784-93.](#)

105 - Bailey CD

Bailey CD, Wagland R, Dabbour R, et al. An integrative review of systematic reviews related to the management of breathlessness in respiratory illnesses. [BMC Pulm Med. 2010 Dec 9;10:63.](#)

106 - Barton R

Barton R, English A, Nabb S, et al. A randomised trial of high vs low intensity training in breathing techniques for breathless patients with malignant lung disease: a feasibility study. [Lung Cancer. 2010 Dec;70\(3\):313-9.](#)

107 - Bausewein C

Bausewein C, Booth S, Gysels M, et al. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; 2\(2\): CD005623.](#)

108 - Bausewein C

Bausewein C, Booth S, Gysels M, et al. Effectiveness of a hand-held fan for breathlessness: a randomised phase II trial. [BMC Palliat Care. 2010 Oct 19;9:22](#)

109 - Ben-Aharon I

Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review and meta-analysis. [Acta Oncol. 2012 Nov;51\(8\):996-1008.](#)

110 - Booth S

Booth S, Moffat C, Burkin J, et al. Nonpharmacological interventions for breathlessness. [Curr Opin Support Palliat Care. 2011 Jun;5\(2\):77-86.](#)

111 - Bradley JM

Bradley JM, Lasserson T, Elborn S, et al. A systematic review of randomized controlled trials examining the short-term benefit of ambulatory oxygen in COPD. [Chest. 2007 Jan;131\(1\):278-85.](#)

112 - Bredin M

Bredin M, Corner J, Krishnasamy M, Plant H, Bailey C, A'Hern R. Multicentre randomised controlled trial of nursing intervention for breathlessness in patients with lung cancer. [BMJ. 1999 Apr 3;318\(7188\):901-4.](#)

113 - Chen H

Chen H, Liang B-M, Xu Z-B, et al. Long-term non-invasive positive pressure ventilation in severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. [Chin Med J \(Engl\). 2011 Dec;124\(23\):4063-70.](#)

114 - Clemens KE

Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study. [Support Care Cancer. 2009 Apr;17\(4\):367-77.](#)

115 - Clinical Care Ontario

Symptom management guide-to-practice: dyspnea. Ontario: [Clinical Care Ontario. Augustus 2010.](#)

116 - Corner J

Corner J, Plant H, A'Hern R, Bailey C. Non-pharmacological intervention for breathlessness in lung cancer. [Palliat Med. 1996 Oct;10\(4\):299-305.](#)

117 - Cranston JM

Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. [Cochrane Database of Systematic Reviews. 2008; 3\(3\): CD004769.](#)

118 - Currow D

Currow D, Agar M, Smith J, Abernethy AP. Does palliative home oxygen improve dyspnoea? A consecutive cohort study. [Palliat Med. 2009 Jun;23\(4\):309-16.](#)

119 - Deng G

Deng G, Liu F, Zhong Q, et al. The effect of non-pharmacological staged interventions on fatigue and dyspnoea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. [Int J Nurs Pract. 2013 Dec;19\(6\):636-43.](#)

120 - DiSalvo WM

DiSalvo WM, Joyce MM, Tyson LB, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for cancer-related dyspnea. [Clin J Oncol Nurs 2008; 12\(2\): 341-52.](#)

121 - Dreher M

Dreher M, Doncheva E, Schwoerer A, et al. Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. [Respiration 2009; 78\(2\): 154-60.](#)

122 - Duiverman ML

Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, et al. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. [Respiratory research 2011; 12\(112\).](#)

123 - Hardinge M

Hardinge M, Annandale J, Bourne S, et al. British Society guidelines for home oxygen use in adults. [Thorax 2015; 70: i1-i43, doi: 10.1136/thorax/nl-2015-206865.](#)

124 - Holland AE

Holland AE, Hill CJ, Jones AY, McDonald CF. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 10.](#)

125 - Hui D

Hui D, Morgado M, Chisholm G, Withers L, Nguyen Q, Finch C, et al. High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial. [J Pain Symptom Manage 2013; 46\(4\): 463-73.](#)

126 - Johnson MJ

Johnson MJ, Bland JM, Oxberry SG, Abernethy AP, Currow DC. Clinically important differences in the intensity of chronic refractory breathlessness. [J Pain Symptom Manage 2013; 46: 957-963.](#)

127 - Kolodziej MA

Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. [Eur Respir J. 2007;30\(2\):293-306.](#)

128 - Kvale PA

Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer. AACP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). [Chest 2007; 132: 368S-403S.](#)

129 - Lee EJ

Lee EJ, Frazier SK. The efficacy of acupressure for symptom management: a systematic review. [J Pain Symptom Manage. 2011; 42\(4\): 589-603.](#)

130 - Leitlinienprogramm Onkologie

Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie Palliativmedizin, september 2014. <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/>

131 - Long Alliantie Nederland

Richtlijn palliatieve zorg voor mensen met COPD. Amersfoort: [Long Alliantie Nederland. 2011.](#)

132 - Mahler DA

Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. [Chest 2010; 137: 674-691.](#)

133 - Mahler DA

Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG. Management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. [Pol](#)

[Arch Wed Wewn 2010; 120: 160-165.](#)

134 - [Marciniuk DD](#)

Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, Rucker G, Balter M, Bailey P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. [Can Respir J. 2011; 18\(2\): 69-78.](#)

135 - [Moore S](#)

Moore S, Corner J, Haviland J, et al. Nurse led follow up and conventional medical follow up in management of patients with lung cancer: randomised trial. [BMJ 2002; 325: 1-7.](#)

136 - [Moore RP](#)

Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, et al. A randomized trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnea but without resting hypoxemia. [Thorax 2011; 66: 32-37.](#)

137 - [NHS Scotland](#)

NHS Scotland. Scottish palliative guidelines, 2014. <http://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/>.

138 - [Norweg A](#)

Norweg A, Collins EG. Evidence for cognitive-behavioral strategies improving dyspnea and related distress in COPD. [International Journal of COPD 2013; 8: 439-51.](#)

139 - [Osadnik CR](#)

Osadnik CR, McDonald CF, Jones AP, Holland AE. Airway clearance techniques for chronic obstructive pulmonary disease. [Cochrane Database of Systematic Reviews 2012; 3: CD008328.](#)

140 - [Ozalevli S](#)

Ozalevli S, Ozden A, Gocen Z, Cimrin AH. Comparison of six-minute walking tests conducted with and without supplemental oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced oxygen desaturation. [Ann Saudi Med 2007; 27\(2\): 94-100.](#)

141 - [Pan L](#)

Pan L, Guo Y, Lio X, Yan J. Lack of efficacy of neuromuscular stimulation of the lower limbs in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. [Respirology 2014; 19: 22-29.](#)

142 - [Qaseem A](#)

Qaseem A, Snow V, Shekelle P et al. Evidence based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. [Ann Intern Med 2008; 148: 141-146.](#)

143 - [Struik FM](#)

Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. [Cochrane Database Syst Review 2013; 6: CD002878.](#)

144 - [Suzuki et al](#)

Suzuki et al. A randomized, placebo-controlled trial of acupuncture in patients with chronic obstructive pulmonary disease. [Arch Intern Med 2012; 172: 878-886.](#)

145 - [Towler P](#)

Towler P, Molassiotis A, Brearley SG. What is the evidence for the use of acupuncture as an intervention for symptom management in cancer supportive and palliative care: an integrative overview of reviews. [Support Care Cancer 2013; 21\(10\): 2913-23.](#)

146 - [Uronis H](#)

Uronis H, McCrory DC, Samsa G, Currow D, Abernethy A. Symptomatic oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. [Cochrane Database of Systematic Reviews. 2011; 6\(6\): CD006429.](#)

147 - [Uronis HE](#)

Uronis HE, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. [Br J Cancer 2008; 98\(2\): 294-9.](#)

148 - Zhao I

Zhao I, Yates P. Non-pharmacological interventions for breathlessness management in patients with lung cancer: a systematic review. [Palliat Med 2008; 22: 693-701.](#)

149 - Abernathy AP

Abernathy AP, Currow DC, Frith P, et al. Randomised, double-blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnea. [BMJ. 2003 Sep 6;327\(7414\):523-8.](#)

150 - Bailey CD

Bailey CD, Wagland R, Dabbour R, et al. An integrative review of systematic reviews related to the management of breathlessness in respiratory illnesses. [BMC Pulm Med. 2010 Dec 9;10:63.](#)

151 - Ben-Aharon I

Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, et al. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. [Acta Oncol. 2012 Nov;51\(8\):996-1008.](#)

152 - Clemens KE

Clemens KE, Klaschik E. Morphine in the management of dyspnea in ALS. A pilot study. [Eur J Neurol. 2008 May;15\(5\):445-50.](#)

153 - Clemens KE

Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study. [Support Care Cancer. 2009 Apr;17\(4\):367-77.](#)

154 - Clinical Care Ontario

Symptom management guide-to-practice: dyspnea. [Ontario: Clinical Care Ontario. Augustus 2010.](#)

155 - Cuervo Pinna et al

Cuervo Pinna et al. A randomized crossover clinical trial to evaluate the efficacy of oral transmucosal fentanyl citrate in the treatment of dyspnea on exertion in patients with advanced cancer. [J Pain Symptom Manage. 2014 Jun;47\(6\):e4-5.](#)

156 - Currow DC

Currow DC, McDonald C, Oaten S, et al. Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. [J Pain Symptom Manage. 2011 Sep;42\(3\):388-99.](#)

157 - Currow DC

Currow DC, Quinn S, Greene A, et al. The longitudinal pattern of response when morphine is used to treat chronic refractory dyspnea. [J Palliat Med. 2013 Aug;16\(8\):881-6.](#)

158 - Currow DC

Currow DC, Ekstrom M, Abernathy AP. Opioids for chronic refractory breathlessness: right patient, right route? [Drugs 2014; 74: 1-6.](#)

159 - DiSalvo WM

DiSalvo WM, Joyce MM, Tyson LB, et al. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for cancer-related dyspnea. [Clin J Oncol Nurs. 2008; 12\(2\):3 41-52.](#)

160 - Ekstrom MP

Ekstrom MP, Bornefalk-Hermansson, Abernathy AP, et al. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. [BMJ. 2014 Jan 30;348:g445. doi: 10.1136/bmj.g445.](#)

161 - Gamborg H

Gamborg H, Riis J, Christrup L, et al. Effect of intraoral and subcutaneous morphine on dyspnea at rest in terminal patients with primary lung cancer or lung metastases. [J Opioid Manag. 2013 Jul-Aug;9\(4\):269-74.](#)

162 - Hui D

Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, et al. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. [J Pain Symptom](#)

[Manage. 2014 Feb;47\(2\):209-17.](#)

163 - [Jeba J](#)

Jeba J, George R, Pease N. Nebulised furosemide in the palliation of dyspnea in cancer: a systematic review. [BMJ Support Palliat Care. 2013 Dec 17 doi: 10.1136/bmjspcare-2013-000492. \[Epub ahead of print\]](#)

164 - [Jennings AL](#)

Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, et al. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. [Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001; 4\(4\): CD002066.](#)

165 - [Johnson MJ](#)

Johnson MJ, Bland JM, Oxberry SG, et al. Clinically important differences in the intensity of chronic refractory breathlessness. [J Pain Symptom Manage. 2013 Dec;46\(6\):957-63.](#)

166 - [Kim YH](#)

Kim YH, Okuda C, Sakamori Y, et al. Continuous morphine infusion for end-stage lung cancer patients. [Oncol Lett. 2013 Mar;5\(3\):972-974.](#)

167 - [KNMG](#)

Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Geneeskunst. [Richtlijn palliatieve sedatie. Utrecht, 2009](#)

168 - [Kvale PA](#)

Kvale PA, Selecky PA, Prakash UBS. Palliative care in lung cancer. AACP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). [Chest. 2007 Sep;132\(3 Suppl\):368S-403S.](#)

169 - [Leitlinienprogramm Onkologie](#)

Leitlinienprogramm Onkologie. S3 Leitlinie Palliativmedizin, september 2014. http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/1.Palliativmedizin_Langfassung_Konsultation.pdf.

170 - [Lin RJ](#)

Lin RJ, Adelman RD, Mehta SS. Dyspnea in palliative care: expanding the role of corticosteroids. [J Palliat Med 2012; 15: 834-7.](#)

171 - [Long Alliantie Nederland](#)

Richtlijn palliatieve zorg voor mensen met COPD. Amersfoort: [Long Alliantie Nederland. 2011.](#)

172 - [Lopez-Saca JM](#)

Lopez-Saca JM, Centeno C. Opioids prescription for symptom relief on respiratory function: updated evidence. [Curr Opin Support Palliat Care. 2014 Dec;8\(4\):383-90.](#)

173 - [Lorenz KA](#)

Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. [Ann Intern Med. 2008 Jan 15;148\(2\):147-59.](#)

174 - [Mahler DA](#)

Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. [Chest. 2010 Mar;137\(3\):674-91.](#)

175 - [Mahler DA](#)

Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG. Management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. [Pol Arch Med Wewn. 2010 May;120\(5\):160-6.](#)

176 - [Marciniuk DD](#)

Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. [Can Respir J. 2011 Mar-Apr;18\(2\):69-78.](#)

177 - [Navigante AH](#)

Navigante AH, Cerchietti LCA, Castro MA, et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of

severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. [J Pain Symptom Manage. 2006 Jan;31\(1\):38-47.](#)

178 - NHS Scotland

NHS Scotland. Scottish palliative guidelines, 2014. <http://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/>.

179 - Oxberry SG

Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, et al. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. [Eur J Heart Fail. 2011 Sep;13\(9\):1006-12.](#)

180 - Oxberry SG

Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, et al. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. [J Palliat Med. 2013 Mar;16\(3\):250-5.](#)

181 - Qaseem A

Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Evidence based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. [Ann Intern Med. 2008 Jan 15;148\(2\):141-6.](#)

182 - Simon ST

Simon ST, Higginson IJ, Booth S, et al. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. [Cochrane Database of Systematic Reviews. 2010; 1\(1\): CD007354.](#)

183 - Simon ST

Simon ST, Koskeroglu P, Gaertner J, et al. Fentanyl for the relief of refractory breathlessness: a systematic review. [J Pain Symptom Manage. 2013 Dec;46\(6\):874-86.](#)

184 - Viola R

Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, et al. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. [Support Care Cancer. 2008 Apr;16\(4\):329-37.](#)

185 - Reddy SK

Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, et al. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. [J Palliat Med 2009;12\(1\):29-36.](#)

186 - Galbraith S

Galbraith S, Fagan P, Perkins P et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. [J Pain Symptom Manage. 2010 May;39\(5\):831-8. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.024.](#)

Bijlagen

1. Geldigheid

Actualisatie

Deze richtlijn(module) is goedgekeurd op [datum]. IKNL en PAZORI bewaken samen met betrokken verenigingen de houdbaarheid van deze en andere onderdelen van de richtlijn. Zo nodig zal de richtlijn tussentijds op onderdelen worden bijgesteld.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de verenigingen van beroepsbeoefenaren die de richtlijn autoriseren.

Integraal Kankercentrum Nederland draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Juridische betekenis van richtlijnen

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden. De toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

2. Algemene gegevens

Initiatief

Platform PAZORI (Palliatieve Zorg Richtlijnen)

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland)

Autoriserende verenigingen

- Specialisten ouderengeneeskunde (Verenso)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Palliatief
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)
- Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)

De volgende verenigingen stemmen in met de inhoud

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Leven met Kanker Beweging (voorheen Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, NFK) / Longkanker Nederland

Betrokken verenigingen

- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
- Specialisten ouderengeneeskunde (Verenso)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland (V&VN)
- Palliatief
- Leven met Kanker beweging (Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, NFK) / Longkanker Nederland
- Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Pharmacie (KNMP)
- Nederlandse Vereniging voor Cardiologie (NVVC)

Financiering

Deze richtlijn c.q. module is gefinancierd door IKNL. De inhoud van de richtlijn c.q. module is niet beïnvloed door de financierende instantie.

Procesbegeleiding en verantwoording

IKNL (Integraal Kankercentrum Nederland) is het kennis- en kwaliteitsinstituut voor professionals en bestuurders in de oncologische en palliatieve zorg. IKNL draagt bij aan het verbeteren van de zorg rond kanker door het verzamelen van gegevens, het opstellen van richtlijnen, het bewaken van kwaliteit en het faciliteren van samenwerkingsverbanden. Het doel is de beste zorg voor iedere patiënt.

IKNL werkt aan multidisciplinaire richtlijnontwikkeling voor de oncologische en palliatieve zorg. Naast het reviseren van richtlijnen faciliteert IKNL ook het onderhoud, het beheer, de implementatie en de evaluatie van deze richtlijnen.

De kwaliteit van ontwikkelen, implementeren en evalueren van evidence en consensus based richtlijnen waarborgt IKNL door aan te sluiten bij de criteria opgesteld in de Leidraad voor kwaliteitsstandaarden (december 2014), AGREE II en de Medisch specialistische richtlijnen 2.0.

3. Samenstelling werkgroep

Alle werkgroepleden zijn afgevaardigd namens wetenschappelijke en beroepsverenigingen en hebben daarmee het mandaat voor hun inbreng. Bij de samenstelling van de werkgroep is geprobeerd rekening te houden met landelijke spreiding, inbreng van betrokkenen uit zowel academische als algemene ziekenhuizen/instellingen en vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen/ disciplines. Het patiëntenperspectief is vertegenwoordigd door middel van afvaardiging van een ervaringsdeskundige op het gebied van dyspneu (longkankerpatiënt) en tevens bestuurslid van Longkanker Nederland (lid organisatie van Leven met Kanker Beweging). Bij de uitvoer van het literatuuronderzoek is een methodoloog/ literatuuronderzoeker betrokken.

Werkgroepleden

Naam	Functie	Werkplek	Mandatering
Dr. A. de Graeff, voorzitter	Internist-oncoloog Hospice-arts	UMCU, Utrecht Academisch Hospice Demeter, De Bilt	Palliactief
Drs. A.A.F. Baas	Longarts		NVALT
L. van Helsdingen	Ervaringsdeskundige		Leven met Kanker Beweging Longkanker Nederland
Mw. E. Jordens	Verpleegkundig Specialist (MANP)	Van Weel Bethesda Ziekenhuis, Dirksland	V&VN PZ
Drs. D. Mitrovic	Ziekenhuisapotheker	Ziekenhuis de Tjongerschans	NVZA
Mw. drs. A. Kodde	Huisarts	Haarlem	NHG
Drs. P.J. Schimmel	Specialist Ouderengeneeskunde	Zorggroep Noordwest Veluwe, Harderwijk	Verenso

Klankbordleden

Mw. dr. L. Bellersen	Cardioloog	Radboud UMC, Nijmegen	NVVC
Mw. J. Brummelhuis	Verpleegkundig Specialist		V&VN PZ
Mw. S. Visser	Apotheker	Transvaal Apotheek, Den Haag	KNMP

Ondersteuning

Mw. drs. M.G. Gilsing	adviseur richtlijnen	Utrecht	IKNL
Mw. S. Janssen-van Dijk	secretaresse	Rotterdam	IKNL
Dr. J. Vlayen	literatuuronderzoeker		ME-TA

Werkgroepleden richtlijn dyspneu voor 2015

2010

A.A.F. Baas, longarts, Ziekenhuis Rivierenland, Tiel

Z. Zylicz, internist, specialist palliatieve geneeskunde, Dove House hospice, Hull, Engeland
 G.M. Hesselmann, oncologieverpleegkundige, UMC Utrecht/Kenniscentrum Palliatieve Zorg Utrecht

2005

A.A.F. Baas, longarts, Ziekenhuis Rivierenland, Tiel
 Z. Zylicz, internist, specialist palliatieve geneeskunde, Dove House hospice, Hull, Engeland
 G.M. Hesselmann, oncologieverpleegkundige, UMC Utrecht/Kenniscentrum Palliatieve Zorg Utrecht

1994

Werkgroep palliatieve zorg van het Integraal Kankercentrum Midden Nederland

4. Belangenverklaring

Om de beïnvloeding van de richtlijnontwikkeling of formulering van de aanbevelingen door conflicterende belangen te minimaliseren zijn de leden van werkgroep gemandateerd door de wetenschappelijke verenigingen.

Alle leden van de richtlijnwerkgroep hebben verklaard onafhankelijk gehandeld te hebben bij het opstellen van de richtlijn. Een onafhankelijkheidsverklaring 'Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstremgeling' zoals vastgesteld door onder meer de KNAW, KNMG, Gezondheidsraad, CBO, NHG en Orde van Medisch Specialisten is door de werkgroepleden bij aanvang en bij afronding van het traject ingevuld.

De bevindingen zijn schriftelijke vastgelegd in de belangenverklaring en opvraagbaar via info@iknl.nl.

5. Inbreng patiëntenperspectief

Een patiëntvertegenwoordiger nam zitting in de richtlijnwerkgroep (ervaringsdeskundige op het gebied van dyspneu).

Deze input is nodig voor de ontwikkeling van kwalitatief goede richtlijnen. Goede zorg voldoet immers aan de wensen en eisen van zowel zorgverlener als patiënt.

Door middel van onderstaande werkwijze is informatie verkregen en zijn de belangen van de patiënt meegenomen:

- Bij aanvang van het richtlijntraject heeft de patiëntvertegenwoordiger knelpunten aangeleverd.
- Via de Leven met Kanker Beweging (voorheen NFK) en lidorganisaties (o.a. Longkanker Nederland) en via de Hart en Vaatgroep (lid van de NPCF) is een enquête gehouden voor het inventariseren van de knelpunten.
- De patiëntvertegenwoordiger was aanwezig bij enkele vergaderingen van de richtlijnwerkgroep. De patiëntvertegenwoordiger heeft de conceptteksten beoordeeld teneinde het patiëntenperspectief in de formulering van de definitieve tekst te optimaliseren.
- De Leven met Kankerbeweging (o.a. met lid organisatie Longkanker Nederland), de Longfonds patiëntenvereniging en de Hart en Vaatgroep (leden van de NPCF) zijn geconsulteerd in de externe commentaarronde.
- KWF heeft de knelpuntenenquête ter kennisgeving ontvangen en zo ook de conceptringrichtlijn in de commentaarfase.

6. Knelpuntenanalyse

Knelpunten

1. Het meten van de mate van dyspneu
2. Het bepalen van de mate van angst en depressie en de invloed daarvan bij dyspneu
3. De keuze van (aanvullend) onderzoek om de oorzaak van dyspneu vast te stellen
4. Het effect van drainage van pleuravocht bij dyspneu (bij patiënten met kanker)
5. De rol van invasieve intrabronchiale behandeling bij dyspneu (bij patiënten met kanker)
6. Het effect van zuurstof bij de behandeling van dyspneu
7. Het effect van niet-medicamenteuze therapie bij de behandeling van dyspneu
8. Het effect van medicatie bij de behandeling van dyspneu (opioiden, corticosteroïden, anxiolytica)
9. Het effect van verneveling van bronchusverwijders en/of slijmverdunners bij de behandeling van dyspneu

Knelpunt	Totaal N=275		Verpleegk. N=100		Sp. Oud. Gen. N=38		Consul. PZ N=33		Longartsen N=30		Anders N=29	
	%	score	%	score	%	score	%	score	%	score	%	score

Richtlijn: Dyspneu in de palliatieve fase (3.0)

1 meten	56,0	3,43	63	3,65			45,5	3,60	56,7	2,88	58,6	3,24
2 angst & depr	77,1	3,54	81	3,53	73,7	2,96	78,8	3,54	86,7	3,88	62,1	3,44
3 onderz.oorzaak	36,0	3,03			36,8	4,21			40	3,33	41,4	3,33
4 drainage	21,1	2,98										
5 invasieve	18,2	2,62									34,5	3,00
6 zuurstof	54,9	2,85			63,2	3,21	63,7	2,67				
7 niet-medic	68,7	3,17	71	3,23	68,4	2,96			66,7	3,45		
8 medic	60,0	3,10	65	3,06	65,8	3,12	75,6	3,24	53,3	3,00	62,1	3,56
9 verneveling	51,6	2,30					54,5	2,50				

Knelpuntenenquête voor professionals (N=275)

% respondenten (totaal en per discipline) dat het knelpunt prioriteit heeft gegeven en 'gewogen' gemiddelde scores

% = Bij elk knelpunt is per doelgroep aangegeven welk percentage van de professionals dit knelpunt hebben aangevinkt als zijnde belangrijk (dus in zijn top 5 heeft gezet).

Score = Bij elk knelpunt is per doelgroep aangegeven welke gemiddelde score/waardering is toegekend.

Top 3 van hoogste % en hoogste scores.

Grootste respondentgroepen meegenomen in subanalyse. Kleinste respondentgroepen zoals huisartsen (10) , internisten (6), apothekers (1), cardiologen (1) en psychologen (2) zijn in de totale groep meegenomen.

Toelichting: Vier uitgangsvragen (nrs. 1, 2, 7 en 8) scoorden hoog (>3) bij de knelpuntenanalyse. Bij de keuze welke uitgangsvragen evidence based zouden worden uitgewerkt heeft de beschikbaarheid van resultaten uit wetenschappelijk onderzoek mede een rol gespeeld. Omdat er nauwelijks literatuur is over het effect van het gebruik van vragenlijsten op dyspneu en over de invloed van angst en depressie op dyspneu is ervoor gekozen om het effect van niet-medicamenteuze en medicamenteuze behandeling evidence based uit te werken.

Richtlijn: Dyspneu in de palliatieve fase (3.0)

	1 (belangrijkste knelpunt)	2	3	4	5	Totaal	Gemiddelde waardering
2. Ervaart u een knelpunt bij het bepalen van de mate van angst en depressie en de invloed daarvan bij dyspneu bij patiënten met kanker, COPD en/of hartfalen?	30,19% 64	27,83% 59	18,40% 39	13,21% 28	10,38% 22	212	3,54
1. Ervaart u een knelpunt bij meten van de mate van dyspneu bij patiënten met kanker, COPD en/of hartfalen?	29,22% 45	29,87% 46	12,34% 19	11,69% 18	16,88% 26	154	3,43
8. Ervaart u een knelpunt bij het effect van medicatie (opioiden, corticosteroiden en anxiolytica) bij de behandeling van dyspneu bij patiënten met kanker, COPD en/of hartfalen?	24,85% 41	17,58% 29	20,00% 33	17,58% 29	20,00% 33	165	3,10
7. Ervaart u een knelpunt bij het effect van niet-medicamenteuze therapie (leefregels, instructie, ademhalingsoefeningen, ontspanningsoefeningen, uitzuigen of psychologische ondersteuning) bij de behandeling van dyspneu bij patiënten met kanker, COPD en/of hartfalen?	16,93% 32	28,04% 53	23,81% 45	17,99% 34	13,23% 25	189	3,17

Richtlijn: Dyspneu in de palliatieve fase (3.0)

3. Ervaart u een knelpunt bij de keuze van (aanvullend) onderzoek om de oorzaak van dyspneu vast te stellen bij patiënten met kanker, COPD en/of hartfalen?	20,20% 20	18,18% 18	24,24% 24	19,19% 19	18,18% 18	99	3,03
6. Ervaart u een knelpunt bij het effect van zuurstof bij de behandeling van dyspneu bij patiënten met kanker, COPD en/of hartfalen?	12,58% 19	17,22% 26	29,80% 45	23,84% 36	16,56% 25	151	2,85
9. Ervaart u een knelpunt bij het effect van verneveling van bronchusverwijders en/of slijmverduunners bij de behandeling van patiënten met dyspneu ten gevolge van kanker, COPD en/of hartfalen?	11,27% 16	9,15% 13	15,49% 22	26,06% 37	38,03% 54	142	2,30
4. Ervaart u een knelpunt bij het effect van drainage van pleuravocht bij patiënten met dyspneu ten gevolge van kanker?	13,79% 8	24,14% 14	22,41% 13	25,86% 15	13,79% 8	58	2,98
5. Ervaart u een knelpunt bij de rol van invasieve intrabronchiale behandeling (laserbehandeling, stentplaatsing of cauterisatie) bij dyspneu bij patiënten met kanker?	14,00% 7	8,00% 4	24,00% 12	34,00% 17	20,00% 10	50	2,62

Opmerkingen bij de vraag over de knelpunten (geef uw top 5 van knelpunten) van de knelpuntenenquête dyspneu

Grove handmatige clustering (12 nov 2014)

Teksten letterlijk overgenomen

Metten van dyspneu knelpunt 1

- Verwarde geriatrische patiënten kunnen niet goed aangeven in hoeverre zij dyspneu ervaren, bij koude vingers is de saturatiemeter niet betrouwbaar.
- Het meten van de mate van dyspnoe wordt mi in de palliatieve fase te weinig uitgevoerd.
- M.n. wanneer mensen het niet zelf meer goed aan kunnen geven vind ik het soms lastig te bepalen of iemand zich benauwd voelt.

Angst en depressie knelpunt 2

- In de tweedelijns COPD revalidatie gebruiken we veel vragenlijsten om dyspnoe, angst en depressie te meten. Ik zou graag willen weten welke vragenlijst het meest betrouwbaar is en het makkelijkst voor de patiënten in te vullen.
- Dyspnoe en angst lijken op partners van een lang bestaand huwelijk: ze kunnen niet zonder elkaar bestaan.
- De angst en beleving van benauwdheid is niet meetbaar
- Ik signaleer met name dat er te weinig gescreend wordt op angst en dan ook te weinig anxiolytica wordt toegepast. Er wordt nog steeds ook te laat gestart met opoiden.
- Te weinig besef dat angst en depressie dyspnoe verergeren en andersom: dat je door dyspnoe (en minder mobiel zijn etc.) meer angstig en depressief kunt worden. De negatieve spiraal.

Onderzoek oorzaak knelpunt 3

- De aard van de patiëntengroep maakt het inzetten van veel invasieve diagnostiek en behandeling haast onmogelijk, zodat eerder dan bij minder gehandicapte patiënten besloten wordt voor palliatieve zorg in de instelling waar met woont, soms misschien ook wel te snel.
- Aanvullend onderzoek is soms belastend terwijl er vervolgens weinig nieuw perspectief uitkomt. Wat zijn dus weinig invasieve methodieken om te komen tot voldoende diagnostiek zonder daarmee de patiënt extra te belasten.
- 'ik hoor veel misvattingen over de oorzaak en behandeling van dyspnoe. -'saturatie is goed, dus ik snap de dyspnoe niet'. -dyspnoe is een subjectief gevoel: dat besef mis ik regelmatig bij hulpverlener. Andere misvattingen,> zie bij knelpunt 6 reflex zuurstof en bij knelpunt 2 angst (negatieve spiraal).
- In mijn beleving is nog weinig aandacht in de praktijk voor andere dan somatische factoren in het onderzoek naar de oorzaken van dyspneu, laat staan voor het effect van niet medicamenteuze therapie.

Drainage pleuravocht knelpunt 4

- Pleurapuncties worden alleen klinisch verricht, dyspnoe wordt vaker samen gezien met verwardheid, therapietrouw staat dan vaker onder druk
- Pleuravochtdrainage: vaak maar zeer kortstondige oplossing

Invasieve intrabronchiale behandeling knelpunt 5

- Knelpunt van invasieve ingrepen zoals stents dat niet voorzien is in afscheid en het lijden kan verlengen voor een paar weken/ maanden

Zuurstof knelpunt 6

- Duidelijkheid wanneer zuurstof te geven en hoe snel weer proberen af te bouwen.
- Vaak zijn de verwarde geriatrische patiënten aan het rommelen met de zuurstofbril, deze blijft niet lang zitten.
- Over het effect van zuurstof tijdens trainen gebruiken wij onze eigen richtlijn van Tergooi, maar die is per ziekenhuis verschillend.
- Reflex: zuurstof geven bij dyspnoe. Zonder eerst te kijken wat de oorzaak van de dyspnoe is. Vaak doet kamerlucht evenveel op de dyspnoe als zuurstof (ventilator, hand'wapper')

Niet-medicamenteus knelpunt 7

- Motivatie is hierbij misschien het grootste knelpunt.
- Uitzuigen, hoe zinvol?
- Ten aanzien van niet-medicamenteuze therapie is het soms moeilijk om de plaats van krachtraining te bepalen, gekoppeld aan tijdslijn of ernst van symptomen.

Medicatie knelpunt 8

- Opioiden worden vaak te laat of verkeerd ingezet bij patiënten met COPD en dyspnoe. we hebben de richtlijn palliatieve zorg bij COPD, maar iedereen doet het weer op zijn eigen manier. Geen duidelijkheid hieromtrent dus.
- M.n. effect verschillende opioïden niet duidelijk; werkt morfine drank beter dan oxycodon, dan fentanyl etc.
- Het is soms moeilijk om patiënten te overtuigen van de werking van opioïden bij dyspnoe
- Medicatie: Niet zo effectief als zou willen.
- Wb bovengenoemde punten ervaar ik dagelijks knelpunten, m.n. vanwege therapieontrouw door cognitieve stoornissen, bijwerkingen medicatie en atypische ziektepresentaties bij ouderen. Ik realiseer me terdege dat deze problemen ws niet geheel oplosbaar zijn.

Verneveling knelpunt 9

- Wat doe je als verneveling niet meer verdragen wordt (b.v. bij dementie)
- Medicatie pariboy in thuisituatie niet altijd vergoed; soms is NaCl niet zo effectief, doch verzekeringstechnisch kan dit niet.

- Is er een rol voor flumicil en vernevelen voor het makkelijker ophoesten van slijm.
- Bij punt 9 is het knelpunt hieronder toegelicht: medicatie wordt niet altijd gegeven, ook al is het voorgeschreven

Overig / mix

- Knelpunt is het verwachtingspatroon van patiënt en zijn naasten t.a.v. behandelingen, die weinig tot geen effect meer hebben, ziekenhuisopnames, waarbij ook weinig effect gescoord wordt, waardoor het moeilijk is duidelijk te maken, wat nog wel en wat niet zinvol handelen is.
- Als fysio zijn de andere stellingen niet van belang de interpretatie van vragenlijsten en doorverwijzing naar de juiste hulpverlener is een knelpunt
- In thuissituatie belangrijke overweging hoe zorg gefinancierd kan worden (bv fysiotherapie, psycholoog).
- Met name de in het verpleeghuis voorkomende comorbiditeit. Wanneer wordt de richtlijn niet meer gevolgd maar wordt er gekozen voor symptomatische behandeling en op welke voorwaarden/gronden.
- Wij zien deze patiënten bij diagnostiek. Onze onderzoeken vinden altijd liggend plaats. In de praktijk worden we zelden van te voren geïnformeerd over bestaan dyspnoe en zijn onze mogelijkheden om dit in het diagnostisch proces te managen maar beperkt. Wij doen diagnostiek voor 5 ziekenhuizen en zien dus veel externe patiënten. Uniformiteit in en inhoudelijk betere overdrachten EN richtlijnen voor toepassing in het diagnostisch

Knelpuntenenquête voor patiënten(organisaties)

Via de Leven met Kanker Beweging (voorheen NFK) en lidorganisaties (o.a. Longkanker Nederland) en via de Hart- en Vaatgroep (lid van de NPCF) is een enquête gehouden voor het inventariseren van de knelpunten. Hier zijn echter geen reacties op gekomen.

Voor inbreng patiëntenperspectief (zie [bijlage 5](#)).

7. Uitgangsvragen

Knelpunt: effect van medicatie op dyspneu?

Uitgangsvraag 1: bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase bij COPD, Hartfalen, of kanker: is er een effect van medicatie op dyspneu, inspanningstolerantie, fysiek functioneren of kwaliteit van leven t.o.v. placebo, geen behandeling of andere (medicamenteuze of non-medicamenteuze) behandeling)

P	Patiënten met dyspneu en kanker in de palliatieve fase, of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen
I	Medicamenteuze behandeling a. opioïden (morfine, fentanyl, oxycodon, hydromorfine) b. corticosteroïden c. benzodiazepines
C	Andere (medicamenteuze of non-medicamenteuze) interventie.
O	Dyspneu, inspanningstolerantie, fysiek functioneren, kwaliteit van leven

Inclusiecriteria

Studies	meta-analyses, systematische reviews, randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT)
Periode (vanaf tot):	2000-2014
Databases:	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
Taal:	Engels, Nederlands

Subgroep: Alexander de Graeff, Astrid Kodde, Pieter Schimmel

Knelpunt: effect van niet-medicamenteuze therapie (leefregels, instructie, ademhalingsoefeningen, ontspanningsoefeningen, psychologische ondersteuning, acupunctuur/acupressuur, hulpmiddelen bij het lopen, vibratie thoraxwand, neurostimulatie, luchtbevochtiging, ventilator, zuurstof, niet-invasieve beademing, uitzuigen)

Uitgangsvraag 2: bij patiënten met dyspneu en COPD, hartfalen of kanker in de palliatieve fase: is er een effect van niet-medicamenteuze therapie op dyspneu, inspanningstolerantie,

fysiek functioneren en kwaliteit van leven t.o.v. geen behandeling of andere niet-medicamenteuze interventie?	
P	Patiënten met dyspneu en kanker in de palliatieve fase, of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen
I	Niet-medicamenteuze behandeling: <ul style="list-style-type: none"> 1. - instructie en voorlichting 2. - ademhalingsoefeningen 3. - ontspanningsoefeningen 4. - psychologische ondersteuning 5. - acupunctuur/acupressuur 6. - hulpmiddelen bij het lopen 7. - vibratie thoraxwand 8. - neurostimulatie 9. - luchtbevochtiging 10. - ventilator 11. - zuurstof 12. - niet-invasieve beademing 13. - uitzuigen
C	Geen therapie of andere niet-medicamenteuze interventie
O	dyspneu, inspanningstolerantie, fysiek functioneren, kwaliteit van leven

Inclusiecriteria

Studies	meta-analyses, systematische reviews, randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT)
Periode (vanaf tot):	2000- nu
Databases:	Medline, Embase, Cochrane (CDSR)
Taal:	Engels Nederlands

Subgroep: Elly Jordens, Bert Baas en Alexander de Graeff

8. Zoekverantwoording

Search strings Question 1

- medline (ovid)

- 1 exp DYS-PNEA/ (15779)
- 2 (dyspnoe\$ or dyspne\$).mp. (37968)
- 3 dyspnoeic.mp. (161)
- 4 breathless\$.mp. (3192)
- 5 (breathing adj3 labored).mp. (171)
- 6 (breathing adj3 laboured).mp. (38)
- 7 (breathing adj3 difficult\$).mp. (1341)
- 8 or/1-7 (41332)
- 9 Lung Diseases, Obstructive/ (17896)
- 10 exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ (37064)
- 11 emphysema\$.mp. (28045)
- 12 (chronic\$ adj3 bronchiti\$).mp. (10077)
- 13 (obstruct\$ adj3 (pulmonary or lung\$ or airway\$ or airflow\$ or bronch\$ or respirat\$)).mp. (80668)
- 14 COPD.mp. (24299)
- 15 COAD.mp. (186)
- 16 COBD.mp. (11)
- 17 AECB.mp. (205)
- 18 or/9-17 (111704)
- 19 exp Heart Failure/ (88210)
- 20 (heart adj2 failure*).tw. (102700)
- 21 (cardiac adj2 failure*).tw. (11714)
- 22 (myocardial adj2 failure*).tw. (2330)
- 23 (heart adj2 decompensat*).tw. (2155)

- 24 *heart failure.tw. (102175)*
 25 *cardiac failure.tw. (9677)*
 26 *or/19-25 (140772)*
 27 *exp Neoplasms/ (2621559)*
 28 *Neoplasm Staging/ (125122)*
 29 *cancer\$.ti,ab. (1035026)*
 30 *tumor\$.ti,ab. (941350)*
 31 *tumour\$.ti,ab. (198532)*
 32 *carcinoma\$.ti,ab. (459327)*
 33 *neoplasm\$.ti,ab. (95382)*
 34 *lymphoma.ti,ab. (109223)*
 35 *melanoma.ti,ab. (74309)*
 36 *staging.ti,ab. (49428)*
 37 *metastas\$.ti,ab. (216580)*
 38 *metastatic.ti,ab. (138252)*
 39 *exp Neoplasm Metastasis/ (158363)*
 40 *exp neoplastic processes/ (339813)*
 41 *neoplastic process\$.ti,ab. (2288)*
 42 *non small cell.ti,ab. (30863)*
 43 *adenocarcinoma\$.ti,ab. (93863)*
 44 *squamous cell.ti,ab. (65141)*
 45 *nsclc.ti,ab. (18092)*
 46 *osteosarcoma\$.ti,ab. (14839)*
 47 *phylloides.ti,ab. (1277)*
 48 *cystosarcoma\$.ti,ab. (551)*
 49 *fibroadenoma\$.ti,ab. (2925)*
 50 *(non adj small adj cell).ti,ab. (30863)*
 51 *(non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (31069)*
 52 *(nonsmall adj2 cell).ti,ab. (1772)*
 53 *plasmacytoma\$.ti,ab. (5203)*
 54 *myeloma.ti,ab. (35791)*
 55 *multiple myeloma.ti,ab. (23333)*
 56 *lymphoblastoma\$.ti,ab. (277)*
 57 *lymphocytoma\$.ti,ab. (288)*
 58 *lymphosarcoma\$.ti,ab. (3839)*
 59 *immunocytoma.ti,ab. (402)*
 60 *sarcoma\$.ti,ab. (71340)*
 61 *hodgkin\$.ti,ab. (51183)*
 62 *(nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. (29387)*
 63 *or/27-62 (3020105)*
 64 *18 or 26 or 63 (3248106)*
 65 *Narcotics/ (14532)*
 66 ***Analgesics, Opioid"/ (19666)*
 67 *(opioid\$ or morphine or morfine or hydromorphine or buprenorphine or codeine or dextromoramide or diphenoxylate or dipipanone or dextropropoxyphene or propoxyphene or diamorphine or dihydrocodeine or alfentanil or fentanyl or remifentanil or meptazinol or methadone or nalbuphine or oxycodone or papaveretum or pentazocine or meperidine or pethidine or phenazocine or hydrocodone or hydromorphone or levorphanol or oxymorphone or butorphanol or dezocine or sufentanil or ketobemidone).mp. (138260)*
 68 *exp Adrenal Cortex Hormones/ (337600)*
 69 *(17-ketosteroid\$ or androstenedione or androsterone or "estrone sulfate" or etiocholanolone or prasterone or dehydroepiandrosterone or hydroxycorticosteroid\$ or "11 hydroxycorticosteroid\$" or 17-hydrocorticosteroid\$ or deoxycorticosterone or deoxycorticosterone or pregnenolone or corticosteroid\$ or hydrocortisone or budesonide or prednisolone or methylprednisolone or efcortisol or hydrocortone or "solu cortef" or budesonide or entocort\$ or budenofalk or equilein or 18-hydroxycorticosterone or aldosterone or corticosterone or hydrocortisone or hydrocortisone or tetrahydrocortisol or tetrahydrocortisol or cortison or cortodoxone).mp. (267557)*
 70 *exp Benzodiazepines/ (58527)*
 71 *benzodiazepine\$.mp. (36609)*
 72 *(adinazolam or alprazolam or bentazepam or bromazepam or brotizolam or chlordiazepoxide or cinolazepam or clobazam or clonazepam or clorazepate or clotiazepam or cloxazolam or delorazepam or*

demoxepam or desmethyldiazepam or diazepam or estazolam or etizolam or etozolam or fludiazepam or flunitrazepam or flurazepam or flutoprazepam or halazepam or haloxazolam or ketazolam or loprozepam or lorazepam or lormetazepam or medazepam or metaclazepam or mexazolam or midazolam or nimetazepam or nitrazepam or nordazepam or oxazepam or oxazolam or pinazepam or prazepam or quazepam or temazepam or tetrazepam or tofisopam or triazolam).mp. (50494)

73 *65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 (605122)*

74 *randomized controlled trial.pt. (380681)*

75 *controlled clinical trial.pt. (88346)*

76 *randomized.ab. (279544)*

77 *placebo.ab. (147491)*

78 *clinical trials as topic.sh. (170246)*

79 *randomly.ab. (198505)*

80 *trial.ti. (120264)*

81 *74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 (872399)*

82 *exp animals/ not humans.sh. (3969827)*

83 *81 not 82 (800180)*

84 *meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search.:tw. (2072081)*

85 *83 or 84 (2749075)*

86 *8 and 64 and 73 and 85 (590)*

87 *limit 86 to yr="2000 -Current" (428)*

PreMedline (OVID)

2 *(dyspnoe\$ or dyspne\$).mp. (2808)*

3 *dyspnoeic.mp. (19)*

4 *breathless\$.mp. (340)*

5 *(breathing adj3 labored).mp. (9)*

6 *(breathing adj3 laboured).mp. (2)*

7 *(breathing adj3 difficult\$).mp. (162)*

8 *or/2-7 (3260)*

11 *emphysema\$.mp. (1141)*

12 *(chronic\$ adj3 bronchiti\$).mp. (267)*

13 *(obstruct\$ adj3 (pulmonary or lung\$ or airway\$ or airflow\$ or bronch\$ or respirat\$)).mp. (4327)*

14 *COPD.mp. (2680)*

15 *COAD.mp. (17)*

16 *COBD.mp. (0)*

17 *AECB.mp. (15)*

18 *or/11-17 (6060)*

20 *(heart adj2 failure*).tw. (7624)*

21 *(cardiac adj2 failure*).tw. (605)*

22 *(myocardial adj2 failure*).tw. (119)*

23 *(heart adj2 decompensat*).tw. (242)*

24 *heart failure.tw. (7592)*

25 *cardiac failure.tw. (446)*

26 *or/20-25 (8053)*

29 *cancer\$.ti,ab. (91727)*

30 *tumor\$.ti,ab. (66356)*

31 *tumour\$.ti,ab. (12751)*

32 *carcinoma\$.ti,ab. (30052)*

33 *neoplasm\$.ti,ab. (6831)*

34 *lymphoma.ti,ab. (6672)*

35 *melanoma.ti,ab. (4606)*

36 *staging.ti,ab. (4002)*

37 *metastas\$.ti,ab. (18480)*

38 *metastatic.ti,ab. (12030)*

41 *neoplastic process\$.ti,ab. (138)*

42 *non small cell.ti,ab. (3718)*

43 *adenocarcinoma\$.ti,ab. (7028)*

44 *squamous cell.ti,ab. (5327)*

45 *nsclc.ti,ab. (2651)*

46 *osteosarcoma\$.ti,ab. (1109)*

47 *phylloides.ti,ab. (114)*

- 48 *cystosarcoma\$.ti,ab. (16)*
 49 *fibroadenoma\$.ti,ab. (195)*
 50 *(non adj small adj cell).ti,ab. (3718)*
 51 *(non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (3728)*
 52 *(nonsmall adj2 cell).ti,ab. (168)*
 53 *plasmacytoma\$.ti,ab. (234)*
 54 *myeloma.ti,ab. (2076)*
 55 *multiple myeloma.ti,ab. (1699)*
 56 *lymphoblastoma\$.ti,ab. (11)*
 57 *lymphocytoma\$.ti,ab. (9)*
 58 *lymphosarcoma\$.ti,ab. (91)*
 59 *immunocytoma.ti,ab. (1)*
 60 *sarcoma\$.ti,ab. (4742)*
 61 *hodgkin\$.ti,ab. (2329)*
 62 *(nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. (1500)*
 63 *or/29-62 (159745)*
 64 *18 or 26 or 63 (172397)*
 67 *(opioid\$ or morphine or morfine or hydromorphine or buprenorphine or codeine or dextromoramide or diphenoxylate or dipipanone or dextropropoxyphene or propoxyphene or diamorphine or dihydrocodeine or alfentanil or fentanyl or remifentanil or meptazinol or methadone or nalbuphine or oxycodone or papaveretum or pentazocine or meperidine or pethidine or phenazocine or hydrocodone or hydromorphone or levorphanol or oxymorphone or butorphanol or dezocine or sufentanil or ketobemidone).mp. (7059)*
 69 *(17-ketosteroid\$ or androstenedione or androsterone or "estrone sulfate" or etiocholanolone or prasterone or dehydroepiandrosterone or hydroxycorticosteroid\$ or "11 hydroxycorticosteroid\$" or 17-hydrocorticosteroid\$ or deoxycorticosterone or deoxycorticosterone or pregnenolone or corticosteroid\$ or hydrocortisone or budesonide or prednisolone or methylprednisolone or efcortisol or hydrocortone or "solu cortef" or budesonide or entocort\$ or budenofalk or equilein or 18-hydroxycorticosterone or aldosterone or corticosterone or hydrocortisone or hydrocortisone or tetrahydrocortisol or tetrahydrocortisol or cortison or cortodoxone).mp. (9289)*
 71 *benzodiazepine\$.mp. (1390)*
 72 *(adinazolam or alprazolam or bentazepam or bromazepam or brotizolam or chlordiazepoxide or cinolazepam or clobazam or clonazepam or clorazepate or clotiazepam or cloxazolam or delorazepam or demoxepam or desmethyldiazepam or diazepam or estazolam or etizolam or etozolam or fludiazepam or flunitrazepam or flurazepam or flutoprazepam or halazepam or haloxazolam or ketazolam or loprazolam or lorazepam or lormetazepam or medazepam or metaclazepam or mexazolam or midazolam or nimetazepam or nitrazepam or nordazepam or oxazepam or oxazolam or pinazepam or prazepam or quazepam or temazepam or tetrazepam or tofisopam or triazolam).mp. (1710)*
 73 *67 or 69 or 71 or 72 (18467)*
 74 *randomized controlled trial.pt. (764)*
 75 *controlled clinical trial.pt. (84)*
 76 *randomized.ab. (25645)*
 77 *placebo.ab. (9273)*
 79 *randomly.ab. (23043)*
 80 *trial.ti. (10810)*
 81 *74 or 75 or 76 or 77 or 79 or 80 (54433)*
 84 *meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search.:tw. (52394)*
 85 *81 or 84 (101887)*
 86 *8 and 64 and 73 and 85 (18)*
 87 *limit 86 to yr="2000 -Current" (18)*

EMBASE (via embase.com)

#1	neoplasm'/exp	3477142
#2	cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR lymphoma:ab,ti OR melanoma:ab,ti OR metastas*:ab,ti OR metastatic:ab,ti OR (non:ab,ti AND small:ab,ti AND cell:ab,ti) OR adenocarcinoma*:ab,ti OR (squamous:ab,ti AND cell:ab,ti) OR nslc:ab,ti OR osteosarcoma*:ab,ti OR phyllodes:ab,ti OR cystosarcoma*:ab,ti OR fibroadenoma*:ab,ti OR plasmacytoma*:ab,ti OR myeloma*:ab,ti OR lymphoblastoma*:ab,ti OR lymphocytoma*:ab,ti OR sarcoma*:ab,ti OR	2990009

	hodgkin*:ab,ti OR nonhodgkin*:ab,ti	
#3	'chronic obstructive lung disease'/exp OR emphysema*:ab,ti OR (chronic* NEAR/3 bronchiti*):ab,ti OR (obstruct* NEAR/3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*)):ab,ti OR copd:ab,ti OR coad:ab,ti OR cobd:ab,ti OR aecb:ab,ti	146325
#4	'heart failure'/exp OR (heart NEAR/2 failure*):ab,ti OR (myocardial NEAR/2 failure*):ab,ti OR (cardiac NEAR/2 failure*):ab,ti OR (heart NEAR/2 decompensat*):ab,ti	355413
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4425976
#6	'dyspnea'/de OR dyspnoe*:ab,ti OR dyspne*:ab,ti OR breathless*:ab,ti OR (breathing NEAR/3 labored):ab,ti OR (breathing NEAR/3 laboured):ab,ti OR (breathing NEAR/3 difficult*):ab,ti	111255
#7	'narcotic agent'/exp OR 'narcotic analgesic agent'/exp OR opioid*:ab,ti OR morphine:ab,ti OR morfine:ab,ti OR hydromorphine:ab,ti OR buprenorphine:ab,ti OR codeine:ab,ti OR dextromoramide:ab,ti OR diphenoxylate:ab,ti OR dipipanone:ab,ti OR dextropropoxyphene:ab,ti OR propoxyphene:ab,ti OR diamorphine:ab,ti OR dihydrocodeine:ab,ti OR alfentanil:ab,ti OR fentanyl:ab,ti OR remifentanil:ab,ti OR meptazinol:ab,ti OR methadone:ab,ti OR nalbuphine:ab,ti OR oxycodone:ab,ti OR papaveretum:ab,ti OR pentazocine:ab,ti OR meperidine:ab,ti OR pethidine:ab,ti OR phenazocine:ab,ti OR hydrocodone:ab,ti OR hydromorphone:ab,ti OR levorphanol:ab,ti OR oxymorphone:ab,ti OR butorphanol:ab,ti OR dezocine:ab,ti OR sufentanil:ab,ti OR ketobemidone:ab,ti OR 'corticosteroid'/exp OR '17 ketosteroid':ab,ti OR androstenedione:ab,ti OR androsterone:ab,ti OR 'estrone sulfate':ab,ti OR etiocholanolone:ab,ti OR prasterone:ab,ti OR dehydroepiandrosterone:ab,ti OR hydroxycorticosteroid*:ab,ti OR '11 hydroxycorticosteroid':ab,ti OR '17 hydrocorticosteroid':ab,ti OR deoxycorticosterone:ab,ti OR pregnenolone:ab,ti OR corticosteroid*:ab,ti OR prednisolone:ab,ti OR methylprednisolone:ab,ti OR efcortisol:ab,ti OR hydrocortone:ab,ti OR 'solu cortef':ab,ti OR budesonide:ab,ti OR entocort*:ab,ti OR budenofalk:ab,ti OR equilein:ab,ti OR '18 hydroxycorticosterone':ab,ti OR aldosterone:ab,ti OR corticosterone:ab,ti OR hydrocortisone:ab,ti OR tetrahydrocortisol:ab,ti OR cortison:ab,ti OR cortodoxone:ab,ti OR 'benzodiazepine derivative'/exp OR benzodiazepine*:ab,ti OR adinazolam:ab,ti OR alprazolam:ab,ti OR bentazepam:ab,ti OR bromazepam:ab,ti OR brotizolam:ab,ti OR chlordiazepoxide:ab,ti OR cinolazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR clorazepate:ab,ti OR clotiazepam:ab,ti OR cloxazolam:ab,ti OR delorazepam:ab,ti OR demoxepam:ab,ti OR desmethyl diazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR estazolam:ab,ti OR etizolam:ab,ti OR etozolam:ab,ti OR fludiazepam:ab,ti OR flunitrazepam:ab,ti OR flurazepam:ab,ti OR flutoprazepam:ab,ti OR halazepam:ab,ti OR haloxazolam:ab,ti OR ketazolam:ab,ti OR loprazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR lormetazepam:ab,ti OR medazepam:ab,ti OR metaclozepam:ab,ti OR mexazolam:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR nimetazepam:ab,ti OR nitrazepam:ab,ti OR nordazepam:ab,ti OR oxazepam:ab,ti OR oxazolam:ab,ti OR pinazepam:ab,ti OR prazepam:ab,ti OR quazepam:ab,ti OR temazepam:ab,ti OR tetrazepam:ab,ti OR tofisopam:ab,ti OR triazolam:ab,ti	1204905
#8	#5 AND #6 AND #7	10682
#9	#8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2000-2015]/py	978

cochrane library (via wiley)

- #1 MeSH descriptor: [Neoplasms] 1 tree(s) exploded
 #2 MeSH descriptor: [Neoplasm Staging] this term only
 #3 MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] 1 tree(s) exploded
 #4 MeSH descriptor: [Neoplastic Processes] 1 tree(s) exploded
 #5 (cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or lymphoma or melanoma or metastas* or metastatic or (non and small and cell) or adenocarcinoma* or (squamous and cell) or nsclc or

osteosarcoma or phyllodes or cystosarcoma* or fibroadenoma* or plasmacytoma* or myeloma* or lymphoblastoma* or lymphocytoma* or sarcoma* or hodgkin* or nonhodgkin*):ti,ab*

#6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5

#7 MeSH descriptor: [Lung Diseases, Obstructive] 1 tree(s) exploded

#8 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] 1 tree(s) exploded

#9 emphysema*:ti,ab

#10 (chronic* and bronchiti*):ti,ab

#11 (obstruct* and (pulmonary or lung* or airway* or airflow* or bronch* or respirat*)):ti,ab

#12 (COPD or COAD or COBD or AECB):ti,ab

#13 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12

#14 MeSH descriptor: [Heart Failure] 1 tree(s) exploded

#15 (heart and failure):ti,ab

#16 (cardiac and failure):ti,ab

#17 (myocardial and failure):ti,ab

#18 (heart and decompensat*):ti,ab

#19 #14 or #15 or #16 or #17 or #18

#20 #6 or #13 or #19

#21 MeSH descriptor: [Dyspnea] 1 tree(s) exploded

#22 (dyspnoe* or dyspne*):ti,ab

#23 breathless*:ti,ab

#24 (breathing and (labored or laboured or difficult*)):ti,ab

#25 #21 or #22 or #23 or #24

#26 #20 and #25

#27 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] 1 tree(s) exploded

#28 (opioid* or morphine or morfine or hydromorphine or buprenorphine or codeine or dextromoramide or diphenoxylate or dipipanone or dextropropoxyphene or propoxyphene or diamorphine or dihydrocodeine or alfentanil or fentanyl or remifentanil or meptazinol or methadone or nalbuphine or oxycodone or papaveretum or pentazocine or meperidine or pethidine or phenazocine or hydrocodone or hydromorphone or levorphanol or oxymorphone or butorphanol or dezocine or sufentanil or ketobemidone):ti,ab

#29 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] 1 tree(s) exploded

#30 (17-ketosteroid* or androstenedione or androsterone or "estrone sulfate" or etiocholanolone or prasterone or dehydroepiandrosterone or hydroxycorticosteroid* or "11 hydroxycorticosteroid*" or 17-hydroxycorticosteroid* or deoxycorticosterone or deoxycorticosterone or pregnenolone or corticosteroid* or hydrocortisone or budesonide or prednisolone or methylprednisolone or efcortisol or hydrocortone or "solu cortef" or budesonide or entocort* or budenofalk or equilein or 18-hydroxycorticosterone or aldosterone or corticosterone or hydrocortisone or hydrocortisone or tetrahydrocortisol or tetrahydrocortisol or cortison or cortodoxone):ti,ab

#31 MeSH descriptor: [Benzodiazepines] 1 tree(s) exploded

#32 benzodiazepine*:ti,ab

#33 (adinazolam or alprazolam or bentazepam or bromazepam or brotizolam or chlordiazepoxide or cinolazepam or clobazam or clonazepam or clorazepate or clotiazepam or cloxazolam or delorazepam or demoxepam or desmethyldiazepam or diazepam or estazolam or etizolam or etozolam or fludiazepam or flunitrazepam or flurazepam or flutoprazepam or halazepam or haloxazolam or ketazolam or lopraxazolam or lorazepam or lormetazepam or medazepam or metaclazepam or mexazolam or midazolam or nimetazepam or nitrazepam or nordazepam or oxazepam or oxazolam or pinazepam or prazepam or quazepam or temazepam or tetrazepam or tofisopam or triazolam):ti,ab

#34 #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33

#35 #26 and #34

Search strings Question 2

1.medline (ovid)

1 exp DYSPNEA/ (15903)

2 (dyspnoe\$ or dyspne\$).mp. (38234)

3 dyspnoeic.mp. (163)

4 breathless\$.mp. (3218)

5 (breathing adj3 labored).mp. (171)

6 (breathing adj3 laboured).mp. (38)

7 (breathing adj3 difficult\$).mp. (1356)

8 or/1-7 (41631)

- 9 Lung Diseases, Obstructive/ (17907)
- 10 exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ (37494)
- 11 emphysema\$.mp. (28155)
- 12 (chronic\$ adj3 bronchiti\$).mp. (10089)
- 13 (obstruct\$ adj3 (pulmonary or lung\$ or airway\$ or airflow\$ or bronch\$ or respirat\$)).mp. (81301)
- 14 COPD.mp. (24637)
- 15 COAD.mp. (186)
- 16 COBD.mp. (11)
- 17 AECB.mp. (206)
- 18 refractory dyspnoe\$.mp. (17)
- 19 chronic dyspne\$.mp. (114)
- 20 or/9-19 (112509)
- 21 exp Heart Failure/ (88948)
- 22 (heart adj2 failure*).tw. (103634)
- 23 (cardiac adj2 failure*).tw. (11766)
- 24 (myocardial adj2 failure*).tw. (2352)
- 25 (heart adj2 decompensat*).tw. (2187)
- 26 heart failure.tw. (103104)
- 27 cardiac failure.tw. (9709)
- 28 or/21-27 (141913)
- 29 exp Neoplasms/ (2637332)
- 30 Neoplasm Staging/ (126191)
- 31 cancer\$.ti,ab. (1045723)
- 32 tumor\$.ti,ab. (948677)
- 33 tumour\$.ti,ab. (199584)
- 34 carcinoma\$.ti,ab. (461921)
- 35 neoplasm\$.ti,ab. (95796)
- 36 lymphoma.ti,ab. (109894)
- 37 melanoma.ti,ab. (74861)
- 38 staging.ti,ab. (49776)
- 39 metastas\$.ti,ab. (218423)
- 40 metastatic.ti,ab. (139422)
- 41 exp Neoplasm Metastasis/ (159331)
- 42 exp neoplastic processes/ (342311)
- 43 neoplastic process\$.ti,ab. (2299)
- 44 non small cell.ti,ab. (31255)
- 45 adenocarcinoma\$.ti,ab. (94567)
- 46 squamous cell.ti,ab. (65677)
- 47 nslc.ti,ab. (18365)
- 48 osteosarcoma\$.ti,ab. (14968)
- 49 phyllodes.ti,ab. (1281)
- 50 cystosarcoma\$.ti,ab. (551)
- 51 fibroadenoma\$.ti,ab. (2931)
- 52 (non adj small adj cell).ti,ab. (31255)
- 53 (non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (31461)
- 54 (nonsmall adj2 cell).ti,ab. (1781)
- 55 plasmacytoma\$.ti,ab. (5220)
- 56 myeloma.ti,ab. (35983)
- 57 multiple myeloma.ti,ab. (23499)
- 58 lymphoblastoma\$.ti,ab. (277)
- 59 lymphocytoma\$.ti,ab. (288)
- 60 lymphosarcoma\$.ti,ab. (3842)
- 61 immunocytoma.ti,ab. (402)
- 62 sarcoma\$.ti,ab. (71693)
- 63 hodgkin\$.ti,ab. (51389)
- 64 (nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. (29520)
- 65 or/29-64 (3039510)
- 66 20 or 28 or 65 (3269245)
- 80 exp Respiratory Therapy/ (90183)
- 81 breathing technique\$.mp. (331)

- 82 *breathing exercise\$.mp. (3048)*
- 83 *acupuncture.mp. (18409)*
- 84 *acupressure.mp. (690)*
- 85 *exp Relaxation Techniques/ (7271)*
- 86 *relaxation.mp. (83285)*
- 87 *exp counseling/ (33693)*
- 88 *exp psychotherapy/ (152282)*
- 89 *non-pharmacological.mp. (3660)*
- 90 *walking/ (20626)*
- 91 *Dependent Ambulation/ (113)*
- 92 *Physical Therapy Modalities/is [Instrumentation] (1398)*
- 93 *Exercise Therapy/is [Instrumentation] (862)*
- 94 *mobility limitation/ (2488)*
- 95 *Vibration/tu [Therapeutic Use] (798)*
- 96 *exp Electric Stimulation Therapy/ (59977)*
- 97 *moist\$.mp. (18517)*
- 98 *Ventilators, Mechanical/ (7880)*
- 99 *Noninvasive Ventilation/ (395)*
- 100 *suction/ (10472)*
- 101 *airway clearance.mp. (449)*
- 102 *aspiration.mp. (58742)*
- 103 *handheld fan.mp. (5)*
- 104 *exp OXYGEN/ (148769)*
- 105 *exp OXYGEN INHALATION THERAPY/ (21638)*
- 106 *(oxygen\$ and (therap\$ or treat\$)).mp. (138210)*
- 107 *(therap\$ or treat\$).mp. (4984942)*
- 108 *104 and 107 (29180)*
- 109 *105 or 106 or 108 (144800)*
- 110 *80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 109 (647351)*
- 112 *randomized controlled trial.pt. (384167)*
- 113 *controlled clinical trial.pt. (88541)*
- 114 *randomized.ab. (282620)*
- 115 *placebo.ab. (148584)*
- 116 *clinical trials as topic.sh. (170815)*
- 117 *randomly.ab. (200449)*
- 118 *trial.ti. (121742)*
- 119 *112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 (879535)*
- 120 *exp animals/ not humans.sh. (3986356)*
- 121 *119 not 120 (806716)*
- 122 *meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search.:tw. (2086988)*
- 123 *121 or 122 (2769349)*
- 126 *8 and 66 and 110 and 123 (1053)*
- 127 *limit 126 to yr="2000 - 2014" (759)*

PreMedline (OVID)

- 2 *(dyspnoe\$ or dyspne\$).mp. (2862)*
- 3 *dyspnoeic.mp. (19)*
- 4 *breathless\$.mp. (346)*
- 5 *(breathing adj3 labored).mp. (10)*
- 6 *(breathing adj3 laboured).mp. (2)*
- 7 *(breathing adj3 difficult\$).mp. (164)*
- 8 *or/2-7 (3324)*
- 11 *emphysema\$.mp. (1207)*
- 12 *(chronic\$ adj3 bronchiti\$).mp. (286)*
- 13 *(obstruct\$ adj3 (pulmonary or lung\$ or airway\$ or airflow\$ or bronch\$ or respirat\$)).mp. (4512)*
- 14 *COPD.mp. (2784)*
- 15 *COAD.mp. (18)*
- 16 *COBD.mp. (0)*
- 17 *AECB.mp. (15)*
- 18 *refractory dyspnoe\$.mp. (1)*

- 19 *chronic dyspnea\$.mp. (10)*
- 20 *or/11-19 (6321)*
- 22 *(heart adj2 failure*).tw. (7945)*
- 23 *(cardiac adj2 failure*).tw. (629)*
- 24 *(myocardial adj2 failure*).tw. (127)*
- 25 *(heart adj2 decompensat*).tw. (255)*
- 26 *heart failure.tw. (7912)*
- 27 *cardiac failure.tw. (461)*
- 28 *or/22-27 (8387)*
- 31 *cancer\$.ti,ab. (95188)*
- 32 *tumor\$.ti,ab. (68672)*
- 33 *tumour\$.ti,ab. (13175)*
- 34 *carcinoma\$.ti,ab. (30952)*
- 35 *neoplasm\$.ti,ab. (7085)*
- 36 *lymphoma.ti,ab. (6994)*
- 37 *melanoma.ti,ab. (4844)*
- 38 *staging.ti,ab. (4204)*
- 39 *metastas\$.ti,ab. (19080)*
- 40 *metastatic.ti,ab. (12427)*
- 43 *neoplastic process\$.ti,ab. (138)*
- 44 *non small cell.ti,ab. (3863)*
- 45 *adenocarcinoma\$.ti,ab. (7249)*
- 46 *squamous cell.ti,ab. (5471)*
- 47 *nscl.ti,ab. (2769)*
- 48 *osteosarcoma\$.ti,ab. (1145)*
- 49 *phylloides.ti,ab. (124)*
- 50 *cystosarcoma\$.ti,ab. (18)*
- 51 *fibroadenoma\$.ti,ab. (203)*
- 52 *(non adj small adj cell).ti,ab. (3863)*
- 53 *(non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (3873)*
- 54 *(nonsmall adj2 cell).ti,ab. (180)*
- 55 *plasmacytoma\$.ti,ab. (235)*
- 56 *myeloma.ti,ab. (2179)*
- 57 *multiple myeloma.ti,ab. (1792)*
- 58 *lymphoblastoma\$.ti,ab. (11)*
- 59 *lymphocytoma\$.ti,ab. (9)*
- 60 *lymphosarcoma\$.ti,ab. (92)*
- 61 *immunocytoma.ti,ab. (1)*
- 62 *sarcoma\$.ti,ab. (4893)*
- 63 *hodgkin\$.ti,ab. (2443)*
- 64 *(nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. (1581)*
- 65 *or/31-64 (165521)*
- 66 *20 or 28 or 65 (178693)*
- 81 *breathing technique\$.mp. (38)*
- 82 *breathing exercise\$.mp. (72)*
- 83 *acupuncture.mp. (1637)*
- 84 *acupressure.mp. (119)*
- 86 *relaxation.mp. (14480)*
- 89 *non-pharmacological.mp. (635)*
- 97 *moist\$.mp. (4127)*
- 101 *airway clearance.mp. (55)*
- 102 *aspiration.mp. (4626)*
- 103 *handheld fan.mp. (0)*
- 106 *(oxygen\$ and (therap\$ or treat\$)).mp. (9716)*
- 110 *or/81-110 (35130)*
- 112 *randomized controlled trial.pt. (620)*
- 113 *controlled clinical trial.pt. (77)*
- 114 *randomized.ab. (26770)*
- 115 *placebo.ab. (9567)*
- 117 *randomly.ab. (23685)*

- 118 *trial.ti. (11269)*
 119 *112 or 113 or 114 or 115 or 117 or 118 (56283)*
 122 *meta-analysis.mp.pt. or review.pt. or search.:tw. (54584)*
 123 *119 or 122 (105685)*
 126 *8 and 66 and 110 and 123 (18)*
 127 *limit 126 to yr="2000 - 2014" (18)*

EMBASE (via embase.com)

#1	'neoplasm'/exp	3522387
#2	cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR lymphoma*:ab,ti OR melanoma*:ab,ti OR metastas*:ab,ti OR metastatic*:ab,ti OR (non*:ab,ti AND small*:ab,ti AND cell*:ab,ti) OR adenocarcinoma*:ab,ti OR (squamous*:ab,ti AND cell*:ab,ti) OR nslc*:ab,ti OR osteosarcoma*:ab,ti OR phyllodes*:ab,ti OR cystosarcoma*:ab,ti OR fibroadenoma*:ab,ti OR plasmacytoma*:ab,ti OR myeloma*:ab,ti OR lymphoblastoma*:ab,ti OR lymphocytoma*:ab,ti OR sarcoma*:ab,ti OR hodgkin*:ab,ti OR nonhodgkin*:ab,ti	3032421
#3	'chronic obstructive lung disease'/exp OR emphysema*:ab,ti OR (chronic* NEAR/3 bronchiti*):ab,ti OR (obstruct* NEAR/3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*)):ab,ti OR copd*:ab,ti OR coad*:ab,ti OR cobd*:ab,ti OR aecb*:ab,ti	147701
#4	'heart failure'/exp OR (heart NEAR/2 failure*):ab,ti OR (myocardial NEAR/2 failure*):ab,ti OR (cardiac NEAR/2 failure*):ab,ti OR (heart NEAR/2 decompensat*):ab,ti	359212
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4479802
#6	'dyspnea'/de OR dyspnoe*:ab,ti OR dyspne*:ab,ti OR breathless*:ab,ti OR (breathing NEAR/3 labored):ab,ti OR (breathing NEAR/3 laboured):ab,ti OR (breathing NEAR/3 difficult*):ab,ti	112881
#7	#5 AND #6	56271
#8	'education'/exp	1067531
#9	'counseling'/exp	113370
#10	'breathing exercise'/exp	4954
#11	'relaxation training'/exp	8585
#12	'psychotherapy'/exp	195037
#13	('non pharmacological' NEAR/1 intervention*):ab,ti	1253
#14	'acupuncture'/exp	33716
#15	'walking aid'/exp	4604
#16	'vibration'/exp	52459
#17	'electrostimulation therapy'/exp	183353
#18	moist:ab,ti	5629
#19	'ventilator'/exp	17822
#20	'noninvasive ventilation'/exp	2527
#21	'oxygen'/exp	151508
#22	'suction'/exp	7543
#23	'aspiration'/exp	21000
#24	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1764747
#25	#7 AND #24 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2000-2015]/py	334

cochrane library (via wiley)

- #1 *MeSH descriptor: [Neoplasms] 1 tree(s) exploded*
 #2 *MeSH descriptor: [Neoplasm Staging] this term only*
 #3 *MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] 1 tree(s) exploded*
 #4 *MeSH descriptor: [Neoplastic Processes] 1 tree(s) exploded*

- #5 (cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or lymphoma or melanoma or metastas* or metastatic or (non and small and cell) or adenocarcinoma* or (squamous and cell) or nslc or osteosarcoma* or phyllodes or cystosarcoma* or fibroadenoma* or plasmacytoma* or myeloma* or lymphoblastoma* or lymphocytoma* or sarcoma* or hodgkin* or nonhodgkin*):ti,ab
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 MeSH descriptor: [Lung Diseases, Obstructive] 1 tree(s) exploded
- #8 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] 1 tree(s) exploded
- #9 emphysema*:ti,ab
- #10 (chronic* and bronchiti*):ti,ab
- #11 (obstruct* and (pulmonary or lung* or airway* or airflow* or bronch* or respirat*)):ti,ab
- #12 (COPD or COAD or COBD or AECB):ti,ab
- #13 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
- #14 MeSH descriptor: [Heart Failure] 1 tree(s) exploded
- #15 (heart and failure):ti,ab
- #16 (cardiac and failure):ti,ab
- #17 (myocardial and failure):ti,ab
- #18 (heart and decompensat*):ti,ab
- #19 #14 or #15 or #16 or #17 or #18
- #20 #6 or #13 or #19
- #21 MeSH descriptor: [Dyspnea] 1 tree(s) exploded
- #22 (dyspnoe* or dyspne*):ti,ab
- #23 breathless*:ti,ab
- #24 (breathing and (labored or laboured or difficult*)):ti,ab
- #25 #21 or #22 or #23 or #24
- #26 #20 and #25
- #27 MeSH descriptor: [Respiratory Therapy] 1 tree(s) exploded
- #28 (breathing and (technique* or exercise*)):ti,ab
- #29 (acupuncture or acupressure):ti,ab
- #30 MeSH descriptor: [Relaxation Therapy] 1 tree(s) exploded
- #31 relaxation:ti,ab
- #32 MeSH descriptor: [Counseling] 1 tree(s) exploded
- #33 MeSH descriptor: [Psychotherapy] 1 tree(s) exploded
- #34 non-pharmacological:ti,ab
- #35 MeSH descriptor: [Walking] 1 tree(s) exploded
- #36 MeSH descriptor: [Dependent Ambulation] explode all trees
- #37 MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] 1 tree(s) exploded and with qualifier(s):
[Instrumentation - IS]
- #38 MeSH descriptor: [Exercise Therapy] 1 tree(s) exploded and with qualifier(s): [Instrumentation - IS]
- #39 MeSH descriptor: [Mobility Limitation] 1 tree(s) exploded
- #40 MeSH descriptor: [Vibration] 1 tree(s) exploded and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
- #41 MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] 1 tree(s) exploded
- #42 moist*:ti,ab
- #43 MeSH descriptor: [Ventilators, Mechanical] explode all trees
- #44 MeSH descriptor: [Noninvasive Ventilation] 1 tree(s) exploded
- #45 MeSH descriptor: [Suction] explode all trees
- #46 (airway and clearance):ti,ab
- #47 aspiration:ti,ab
- #48 (handheld and fan):ti,ab
- #49 MeSH descriptor: [Oxygen] 1 tree(s) exploded
- #50 MeSH descriptor: [Oxygen Inhalation Therapy] explode all trees
- #51 #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50
- #52 #26 and #51
- #53 #20 and #51

2.Consensus based

Consensus based teksten zijn gebaseerd op evidence. Deze evidence is door de werkgroepleden zelf verzameld en verwerkt. Voor consensus based richtlijnteksten is er geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd en worden de artikelen niet methodologisch beoordeeld. Er wordt geen level of evidence

toegekend aan de studies en er wordt geen niveau van bewijs toegekend aan de conclusies. In de formulering van de conclusies wordt wel rekening gehouden met de onderliggende evidence.

Author	Reference	Title	Re
Aaron SD	N Engl J Med 2003 348(26):2618-25	Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease	Ge sta
Ben-Aharon I	J Clin Oncol 2008 26(14):2396-404	Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review	Up 20
Booth S	European Journal of Cancer 2011 47(S77)	The efficacy of benzodiazepines for palliating dyspnoea: A systematic review	Ab
Clemens K.E	J. Pain Symptom Manage. 2007 33(4):473-481	Symptomatic Therapy of Dyspnea with Strong Opioids and Its Effect on Ventilation in Palliative Care Patients	Ge stu
Clemens KE	Support Care Cancer 2009 17(4):367-77	Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnoea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study	Ge stu
Jennings AL	Thorax 2002 57(11):939-44	A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea	Ide rev
Kallet RH	Respir Care 2007 52(7):900-10	The role of inhaled opioids and furosemide for the treatment of dyspnea	Na ge se ap
Navigante AH	Medicina Paliativa 2003 10(1):14-9	Morphine plus midazolam versus oxygen therapy on severe dyspnea management in the last week of life in hipoxemic advanced cancer patients. Spanish	Sp
Simon S	Cochrane Database Syst. Rev. 2008 4):	Benzodiazepines for the relief of breathlessness in malignant and advanced non-malignant diseases in adults	Up
Simon ST	J Pain Symptom Manage 2013 45(3):561-78	Episodic breathlessness in patients with advanced disease: a systematic review	Ge be
Walters JAE	Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 12):	Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease	Nie ver
Wiseman R	Aust Fam Physician 2013 42(3):137-40	Chronic refractory dyspnoea--evidence based management	Ge
Dy SM	Cancer J 2010; 16(5): 507-513	Evidence-based approaches to other symptoms in advanced cancer	Ge
Bausewein C	Dtsch. Arztebl. int 2013 110(33-34):563-71; quiz 572	Shortness of breath and cough in patients in palliative care	Ge
Beller EM	Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 1):	Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults	Ge stu
Booth S	Nat Clin Pract Oncol 2008 5(2):90-100	The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy	Ge
Jantarakupt P	Oncol Nurs Forum 2005 32(4):785-97	Dyspnea management in lung cancer: applying the evidence from chronic obstructive pulmonary disease	Na
Mercadante S	J Pain Symptom Manage 2011 41(4):754-60	Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a systematic review	Ge vo
Oxberry SG	Am Heart J 2012 164(2):229-35	Minimally clinically important difference in chronic breathlessness: every little helps	Ge
Shearer FA	Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 2):	Opioids for treating dyspnoea in patients with chronic heart failure	Pr
Walters JA	Cochrane Database Syst Rev 2009 1):CD001288	Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease	For ex
Wilt TJ	Ann Intern Med 2007 147(9):639-53	Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline	Ve
Brown SJ	Ann Pharmacother 2005 39(6):1088-92	Nebulized morphine for relief of dyspnea due to chronic lung disease	Ge
Foral PA	Chest 2004 125(2):691-4	Nebulized opioids use in COPD	Na ge

			se ap
Liu C	J Cardiovasc Pharmacol 2014 63(4):333-8	Cardiac outcome prevention effectiveness of glucocorticoids in acute decompensated heart failure: COPE-ADHF study	Fo de
Abernethy AP	BMJ 2003 327(7414):523-8	Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea	Ge ge
Bruera E	J Pain Symptom Manage 2005 29(6):613-8	Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study	Ge ge
Charles MA	J Pain Symptom Manage 2008 36(1):29-38	Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline	Ge ge
Johnson MJ	Eur J Heart Fail 2002 4(6):753-6	Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure--a pilot study	Ge ge
Navigante AH	J Pain Symptom Manage 2006 31(1):38-47	Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer	Ge ge
Navigante AH	J. Pain Symptom Manage 2010; 39: 820-830	Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated	Ge ge

1.Evidence based

Key question 1

Key question

Bij patiënten met dyspneu in de palliatieve fase bij COPD, hartfalen, of kanker: is er een effect van medicatie op dyspneu, inspanningstolerantie, fysiek functioneren of kwaliteit van leven t.o.v. placebo, geen behandeling of andere (medicamenteuze of non-medicamenteuze) behandeling)?

P: Patiënten met dyspneu en kanker in de palliatieve fase, of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen

I: Medicamenteuze behandeling

a. opioïden (morphine, fentanyl, oxycodon, hydromorfine)

b. corticosteroïden

c. benzodiazepines

C: Andere (medicamenteuze of non-medicamenteuze) interventie

O: Dyspneu, inspanningstolerantie, fysiek functioneren, kwaliteit van leven

Search strategy

Search date: January 19, 2015

Databases: OVID Medline, Embase and the Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- - Publication date: 2000-2014;
- - English and Dutch only;
- - Study design: meta-analyses, systematische reviews, randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT)

Search Results

Table 1. Overall search results.

Database	Number of hits
OVID Medline	428
OVID PreMedline	18
EMBASE.com	978
Cochrane Database of Systematic Reviews	27
DARE	3
HTA database	0
CENTRAL	271
Total hits	1725
	445

N excluded (language, year, duplicates)	
Total unique eligible hits	1280

Excluded studies

1280 unique hits were screened on title and abstract (**Fout! Verwijzingsbron niet gevonden.**). Of these, 1415 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

- 1. Other population: patients with other diseases and/or no dyspnea (in palliative or advanced stage)
- 2. Other intervention: interventions other than those specified
- 3. Wrong study design: narrative reviews, observational studies

Of the remaining 45 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, an additional 31 studies were excluded. **Table 2** provides an overview of these excluded studies.

Included studies

The following 9 systematic reviews were included:

- Bailey CD, Wagland R, Dabbour R, Caress A, Smith J, Molassiotis A. An integrative review of systematic reviews related to the management of breathlessness in respiratory illnesses. *BMC Pulmonary Medicine*. 2010;10(63)
- Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2012;51(8):996-1008
- DiSalvo WM, Joyce MM, Tyson LB, Culkin AE, Mackay K. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for cancer-related dyspnea. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(2):341-52
- Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Broadley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;4(4):CD002066
- Lorenz KA, Lynn J, Dy SM, Shugarman LR, Wilkinson A, Mularski RA, et al. Evidence for improving palliative care at the end of life: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2008;148(2):147-59
- Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, Rocker G, Balter M, Bailey P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J*. 2011;18(2):69-78
- Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;1(1):CD007354
- Simon ST, Koskeroglu P, Gaertner J, Voltz R. Fentanyl for the relief of refractory breathlessness: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2013;46(6):874-86
- Viola R, Kiteley C, Lloyd NS, Mackay JA, Wilson J, Wong RK, et al. The management of dyspnea in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2008;16(4):329-37

The following 5 primary studies were included:

- Cuervo Pinna MA. 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. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(6):e4-5
- Gamborg H, Riis J, Christrup L, Krantz T. Effect of intraoral and subcutaneous morphine on dyspnea at rest in terminal patients with primary lung cancer or lung metastases. *J Opioid Manag*. 2013;9(4):269-74
- Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, et al. Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(2):209-17
- Oxberry SG, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Repeat dose opioids may be effective for breathlessness in chronic heart failure if given for long enough. *J Palliat Med*.

2013;16(3):250-5

- Oxberry SG, Torgerson DJ, Bland JM, Clark AL, Cleland JG, Johnson MJ. Short-term opioids for breathlessness in stable chronic heart failure: a randomized controlled trial. Eur J Heart Fail. 2011;13(9):1006-12

Table 2. Key question 1: overview of excluded studies based on full-text evaluation.

Author	Reference	Title
Aaron SD	N Engl J Med 2003 348(26):2618-25	Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease
Ben-Aharon I	J Clin Oncol 2008 26(14):2396-404	Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review
Booth S	European Journal of Cancer 2011 47(S77)	The efficacy of benzodiazepines for palliating dyspnoea: A systematic review
Clemens K.E	J. Pain Symptom Manage. 2007 33(4):473-481	Symptomatic Therapy of Dyspnea with Strong Opioids and Effect on Ventilation in Palliative Care Patients
Clemens KE	Support Care Cancer 2009 17(4):367-77	Use of oxygen and opioids in the palliation of dyspnoea in hypoxic and non-hypoxic palliative care patients: a prospective study
Jennings AL	Thorax 2002 57(11):939-44	A systematic review of the use of opioids in the management of dyspnoea
Kallet RH	Respir Care 2007 52(7):900-10	The role of inhaled opioids and furosemide for the treatment of dyspnea
Navigante AH	Medicina Paliativa 2003 10(1):14-9	Morphine plus midazolam versus oxygen therapy on severe dyspnea management in the last week of life in hypoxemic advanced cancer patients. Spanish
Simon S	Cochrane Database Syst. Rev. 2008 4):	Benzodiazepines for the relief of breathlessness in malignant and advanced non-malignant diseases in adults
Simon ST	J Pain Symptom Manage 2013 45(3):561-78	Episodic breathlessness in patients with advanced disease: a systematic review
Walters JAE	Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 12):	Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease
Wiseman R	Aust Fam Physician 2013 42(3):137-40	Chronic refractory dyspnoea--evidence based management
Dy SM	Cancer J 2010; 16(5): 507-513	Evidence-based approaches to other symptoms in advanced cancer
Bausewein C	Dtsch. Arztebl. int 2013 110(33-34):563-71; quiz 572	Shortness of breath and cough in patients in palliative care
Beller EM	Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 1):	Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults
Booth S	Nat Clin Pract Oncol 2008 5(2):90-100	The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy
Jantarakupt P	Oncol Nurs Forum 2005 32(4):785-97	Dyspnea management in lung cancer: applying the evidence from chronic obstructive pulmonary disease
Mercadante S	J Pain Symptom Manage 2011 41(4):754-60	Palliative sedation in patients with advanced cancer followed at home: a systematic review
Oxberry SG	Am Heart J 2012 164(2):229-35	Minimally clinically important difference in chronic breathlessness: every little helps
Shearer FA	Cochrane Database of Systematic Reviews 2014 2):	Opioids for treating dyspnoea in patients with chronic heart failure
Walters JA	Cochrane Database Syst Rev 2009 1):CD001288	Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease
Wilt TJ	Ann Intern Med 2007 147(9):639-53	Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline

Brown SJ	Ann Pharmacother 2005 39(6):1088-92	Nebulized morphine for relief of dyspnea due to chronic lung disease
Foral PA	Chest 2004 125(2):691-4	Nebulized opioids use in COPD
Liu C	J Cardiovasc Pharmacol 2014 63(4):333-8	Cardiac outcome prevention effectiveness of glucocorticoids in acute decompensated heart failure: COPE-ADHF study
Abernethy AP	BMJ 2003 327(7414):523-8	Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea
Bruera E	J Pain Symptom Manage 2005 29(6):613-8	Nebulized versus subcutaneous morphine for patients with cancer dyspnea: a preliminary study
Charles MA	J Pain Symptom Manage 2008 36(1):29-38	Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline
Johnson MJ	Eur J Heart Fail 2002 4(6):753-6	Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure--a pilot study
Navigante AH	J Pain Symptom Manage 2006 31(1):38-47	Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer
Navigante AH	J. Pain Symptom Manage 2010; 39: 820-830	Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated

Key question 2**Key question**

Bij patiënten met dyspneu en COPD, hartfalen of kanker in de palliatieve fase: is er een effect van niet-medicamenteuze therapie op dyspneu, inspanningstolerantie, fysiek functioneren en kwaliteit van leven t.o.v. geen behandeling of andere niet-medicamenteuze interventie?

P: Patiënten met dyspneu en kanker in de palliatieve fase, of vergevorderde stadia van COPD of hartfalen

I: Niet-medicamenteuze behandeling:

- instructie en voorlichting
- ademhalingsoefeningen
- ontspanningsoefeningen
- psychologische ondersteuning
- acupunctuur/acupressuur
- hulpmiddelen bij het lopen
- vibratie thoraxwand
- neurostimulatie
- luchtbevochtiging
- ventilator
- zuurstof
- niet-invasieve beademing
- uitzuigen

C: Geen therapie of andere niet-medicamenteuze interventie

O: Dyspneu, inspanningstolerantie, fysiek functioneren, kwaliteit van leven

Search strategy

Search date: February 20, 2015

Databases: OVID Medline, Embase and the Cochrane Library (see appendix for search strings).

Search limits:

- ◆ - Publication date: 2000-2014;
- ◆ - English and Dutch only;
- ◆ - Study design: meta-analyses, systematische reviews, randomised controlled trials (RCT), controlled clinical trials (CCT)
- ◆ -

Search Results**Table 3. Overall search results.**

Database	Number of hits
OVID Medline	759
OVID PreMedline	18
EMBASE.com	334
Cochrane Database of Systematic Reviews	166
DARE	9
HTA database	0
CENTRAL	466
Total hits	1752
N excluded (language, year, duplicates)	400
Total unique eligible hits	1352

Excluded studies

1352 unique hits were screened on title and abstract (Table 3). Of these, 1283 were excluded. The most important reasons for exclusion were:

- ◆ **1. Other population:** patients with other diseases and/or no dyspnea (in palliative or advanced stage)
- ◆ **2. Other intervention:** interventions other than those specified
- ◆ **3. Wrong study design:** narrative reviews, observational studies

Of the remaining 69 papers, the full-text was retrieved. Based on the full-text, an additional 44 studies were excluded. Table 4 provides an overview of these excluded studies.

Included studies

The following 18 systematic reviews were included:

- ◆ - Bailey CD, Wagland R, Dabbour R, Caress A, Smith J, Molassiotis A. An integrative review of systematic reviews related to the management of breathlessness in respiratory illnesses. *BMC pulmonary medicine*. 2010;10(63)
- ◆ - Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I. Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;2(2):CD005623
- ◆ - Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Leibovici L, Stemmer S.M. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol*. 2012;51(8):996-1008
- ◆ - Bradley JM, Lasserson T, Elborn S, Macmahon J, O'Neill B. A systematic review of randomized controlled trials examining the short-term benefit of ambulatory oxygen in COPD. *Chest*. 2007;131(1):278-85
- ◆ - Chen H, Liang B-M, Xu Z-B, Tang Y-J, Wang K, Xiao J, et al. Long-term non-invasive positive pressure ventilation in severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Chin Med J*. 2011;124(23):4063-70
- ◆ - Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;3(3):CD004769
- ◆ - DiSalvo WM, Joyce MM, Tyson LB, Culkin AE, Mackay K. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for cancer-related dyspnea. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(2):341-52
- ◆ - Holland AE, Hill CJ, Jones AY, McDonald CF. Breathing exercises for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;10
- ◆ - Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J*. 2007;30(2):293-306

- ◆ - Lee EJ, Frazier SK. The efficacy of acupuncture for symptom management: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2011;42(4):589-603
- ◆ - Marciniuk DD, Goodridge D, Hernandez P, Rucker G, Balter M, Bailey P, et al. Managing dyspnea in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: a Canadian Thoracic Society clinical practice guideline. *Can Respir J.* 2011;18(2):69-78
- ◆ - Norweg A, Collins EG. Evidence for cognitive-behavioral strategies improving dyspnea and related distress in COPD. *International Journal of Copd.* 2013;8:439-51
- ◆ - Osadnik CR, McDonald CF, Miller BR, Hill CJ, Tarrant B, Steward R, et al. The effect of positive expiratory pressure (PEP) therapy on symptoms, quality of life and incidence of re-exacerbation in patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre, randomised controlled trial. *Thorax.* 2014;69(2):137-43
- ◆ - Pan L, Guo Y, Liu X, Yan J. Lack of efficacy of neuromuscular electrical stimulation of the lower limbs in chronic obstructive pulmonary disease patients: a meta-analysis. *Respirology.* 2014;19(1):22-9
- ◆ - Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HA, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Review* 2013; 6: CD002878
- ◆ - Towler P, Molassiotis A, Brearley SG. What is the evidence for the use of acupuncture as an intervention for symptom management in cancer supportive and palliative care: an integrative overview of reviews. *Support Care Cancer.* 2013;21(10):2913-23
- ◆ - Uronis HE, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 2008;98(2):294-9
- ◆ - Uronis H, McCrory DC, Samsa G, Currow D, Abernethy A. Symptomatic oxygen for non-hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2011;6(6):CD006429

The review of Pan et al. was not identified by the search and was included by the working group.

The following 8 primary studies were included:

- ◆ - Barton R, English A, Nabb S, Rigby AS, Johnson MJ. A randomised trial of high vs low intensity training in breathing techniques for breathless patients with malignant lung disease: a feasibility study. *Lung Cancer.* 2010;70(3):313-9
- ◆ - Bausewein C, Booth S, Gysels M, Kuhnbach R, Higginson IJ. Effectiveness of a hand-held fan for breathlessness: a randomised phase II trial. *BMC Palliative Care.* 2010;9:22
- ◆ - Dreher M, Doncheva E, Schwoerer A, Waltersbacher S, Sonntag F, Kabitz HJ, et al. Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. *Respiration.* 2009;78(2):154-60
- ◆ - Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Vonk JM, Zijlstra JG, Kerstjens HAM, et al. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respiratory research.* 2011;12(112)
- ◆ - Hui D, Morgado M, Chisholm G, Withers L, Nguyen Q, Finch C, et al. High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial. *J Pain Symptom Manage.* 2013;46(4):463-73
- ◆ - Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, Pretto JJ, Brazzale DJ, Sharpe K, et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax.* 2011;66(1):32-7
- ◆ - Ozalevli S, Ozden A, Gocen Z, Cimrin AH. Comparison of six-minute walking tests conducted with and without supplemental oxygen in patients with chronic obstructive pulmonary disease and exercise-induced oxygen desaturation. *Ann Saudi Med.* 2007;27(2):94-100
- ◆ - Suzuki M, Muro S, Ando Y, Omori T, Shiota T, Endo K, et al. A randomized,

placebo-controlled trial of acupuncture in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): the COPD-acupuncture trial (CAT). Arch Intern Med. 2012;172(11):878-86

Table 4. Key question 2: overview of excluded studies based on full-text evaluation.

Reference
Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE, 2nd, Marcello J, et al. Effect of palliative oxygen on room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. <i>Lancet</i> . 2010;376(9743):784-93
Bruera E, Sweeney C, Willey J, Palmer JL, Strasser F, Morice RC, et al. A randomized controlled trial of supplemental oxygen versus air in cancer patients with dyspnea. <i>Palliat Med</i> . 2003;17(8):659-63
Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients.[Erratum appears in <i>Eur Respir J</i> . 2002 Dec;20(6)] <i>Eur Respir J</i> . 2002;20(3):529-38
Crisafulli E, Costi S, De Blasio F, Biscione G, Americi F, Penza S, et al. Effects of a walking aid in COPD patients receiving oxygen therapy. <i>Chest</i> . 2007;131(4):1068-74
Donesky-Cuenca D, Nguyen HQ, Paul S, Carrieri-Kohlman V. Yoga therapy decreases dyspnea-related distress and improves functional performance in people with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. <i>J Altern Complement Med</i> . 2009;15(3):225-34
Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2010;39(5):831-8
Jolliet P, Tassaux D, Roeseler J, Burdet L, Broccard A, D'Hoore W, et al. Helium-oxygen versus air-oxygen noninvasive pressure support in decompensated chronic obstructive disease: A prospective, multicenter study. <i>Crit Care Med</i> . 2003;31(3):878-84
Lewith GT, Prescott P, Davis CL. Can a standardized acupuncture technique palliate disabling breathlessness? A single-blind, placebo-controlled crossover study. <i>Chest</i> . 2004;125(5):1783-90
Maggiore SM, Richard J-CM, Abroug F, Diehl JL, Antonelli M, Sauder P, et al. A multicenter, randomized trial of noninvasive ventilation with helium-oxygen mixture in exacerbations of chronic obstructive lung disease. <i>Crit Care Med</i> . 2010;38(1):145-51
Nava S, Ferrer M, Esquinas A, Scala R, Groff P, Cosentini R, et al. Palliative use of non-invasive ventilation in end-of-life patients with solid tumours: a randomised feasibility trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2013;14(3):219-27
Philip J, Gold M, Milner A, Di Iulio J, Miller B, Spruyt O. A randomized, double-blind, crossover trial of the effect of supplemental oxygen on dyspnea in patients with advanced cancer. <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2006;32(6):541-50
Struik FM, Sprooten RTM, Kerstjens HAM, Bladder G, Zijnen M, Asin J, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised controlled, parallel-group study. <i>Thorax</i> . 2014;69(9):826-34
Vickers AJ, Feinstein MB, Deng GE, Cassileth BR. Acupuncture for dyspnea in advanced cancer: a randomized placebo-controlled pilot trial [ISRCTN89462491]. <i>BMC Palliative Care</i> . 2005;4(5):18
Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoret C, Pennisi MA, Costa R, et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet--a pilot controlled trial. <i>Crit Care</i> . 2002;30(3):602-8.
Bausewein C, Simon ST. Shortness of breath and cough in patients in palliative care. <i>Dtsch Arzteztg</i> . 2013;110(33-34):W1772-quiz 72.
Ben-Aharon I, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Stemmer SM. Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review. <i>J Clin Oncol</i> . 2008;26(14):2396-404.
Booth S, Wade R. Oxygen or air for palliation of breathlessness in advanced cancer. <i>J R Soc Med</i> . 2003;96(5):405-10
Chan CWH, Richardson A, Richardson J. Managing symptoms in patients with advanced lung cancer during radiotherapy: results of a psychoeducational randomized controlled trial. <i>J Pain Symptom Manage</i> . 2011;41(2):347-57.
Connors et al. An evaluation of a physiotherapy led non-pharmacological breathlessness programme for patients with intrathoracic malignancy. <i>Palliat Med</i> 2007; 21: 285-287
Davis CL, Lewith GT, Broomfield J, Prescott P. A pilot project to assess the methodological issues involved in evaluating acupuncture as a treatment for disabling breathlessness. <i>J Altern Complement Med</i> . 2001;7(6):633-40
Deng et al. The effect of non-pharmacological staged interventions on fatigue and dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. <i>Int J Nursing Pract</i> 2013; 19: 636-643

- Fridlender ZG, Arish N, Laxer U, Berkman N, Leibovitz A, Fink G, et al. Randomized controlled crossover trial of a new oscillatory device as add-on therapy for COPD. *COPD*. 2012;9(6):603-10.
- Garcia-Talavera I, Figueira M, Aguirre-Jaime A. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax*. 2011;66(7):631-2; author reply 2.
- Goktalay T, Akdemir SE, Alpaydin AO, Coskun AS, Celik P, Yorgancioglu A. Does high-frequency chest wall oscillation therapy have any impact on the infective exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? A randomized controlled single-blind study. *Clin Rehabil*. 2013;27(8):710-8.
- Higginson et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 979-87
- Hui D, Morgado M, Chisholm GB, Withers L, Nguyen Q, Finch C, et al. High-flow oxygen (HFO) and bilevel positive airway pressure (BiPAP) for refractory dyspnea in patients with advanced cancer: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(15 SUPPL. 1).
- Jantarakupt P, Porock D. Dyspnea management in lung cancer: applying the evidence from chronic obstructive pulmonary disease. *Oncol Nurs Forum*. 2005;32(4):785-97.
- Mahajan AK, Diette GB, Hatipoglu U, Bilderback A, Ridge A, Harris VW, et al. High frequency chest wall oscillation for asthma and chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized sham-controlled clinical trial. *Respiratory research*. 2011;12(120).
- Mishra EK, Corcoran J, Hallifax R, Stradling J, Maskell N, Rahman N. Defining the minimal important difference for the visual analogue scale for dyspnoea in patients with malignant pleural effusions. *Thorax*. 2013;68:A171.
- Mularski RA, Munjas BA, Lorenz KA, Sun S, Robertson SJ, Schmelzer W, et al. Randomized controlled trial of mindfulness-based therapy for dyspnea in chronic obstructive lung disease. *J Altern Complement Med*. 2009;15(10):1083-90.
- Nicolini A, Mollar E, Grecchi B, Landucci N. Comparison of intermittent positive pressure breathing and temporary positive expiratory pressure in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(1):18-24.
- Osadnik CR, McDonald CF, Miller BR, Hill CJ, Tarrant B, Steward R, et al. The effect of positive expiratory pressure (PEP) therapy on symptoms, quality of life and incidence of re-exacerbation in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a multicentre, randomised controlled trial. *Thorax*. 2014;69(2):137-43.
- Principi T, Pantanetti S, Catani F, Elisei D, Gabbanelli V, Pelaia P, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Int J Care Med*. 2004;30(1):147-50.
- Rueda J-R, Sola I, Pascual A, Subirana Casacuberta M. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;9(9):CD004282.
- Seamark DA, Seamark CJ, Halpin DMG. Palliative care in chronic obstructive pulmonary disease: a review for general practitioners. *J R Soc Med*. 2007;100(5):225-33.
- Smith TA, Davidson PM, Lam LT, Jenkins CR, Ingham JM. The use of non-invasive ventilation for the relief of dyspnoea in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease; a systematic review. *Respirology*. 2012;17(2):300-7.
- Sola I, Thompson E, Subirana M, Lopez C, Pascual A. Non-invasive interventions for improving well-being and quality of life in patients with lung cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004;4(4):CD004282.
- Storre JH, Huttmann SE, Ekkernkamp E, Walterspacher S, Schmoor C, Dreher M, et al. Oxygen supplementation and noninvasive home mechanical ventilation: the crucial roles of CO2 exhalation systems and leakages. *Respir Care*. 2014;59(1):113-20.
- Uronis HE, Ekström MP, Currow DC et al. Oxygen for relief of dyspnoea in people with chronic obstructive pulmonary disease who would not qualify for home oxygen: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2014 Dec 3. [thoraxjnl-2014-205720](#)
- Valenza MC, Valenza-Pena G, Torres-Sanchez I, Gonzalez-Jimenez E, Conde-Valero A, Valenza-Demet G. Effectiveness of controlled breathing techniques on anxiety and depression in hospitalized patients with COPD: a randomized clinical Trial. *Respir Care*. 2014;59(2):209-15.
- Whale CA, MacLaran SJA, Whale CI, Barnett M. Pilot study to assess the credibility of acupuncture in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Acupunct Med*. 2009;27(1):13-5.
- Wu H-S, Wu S-C, Lin J-G, Lin L-C. Effectiveness of acupressure in improving dyspnoea in chronic obstructive pulmonary disease. *J Adv Nurs*. 2004;45(3):252-9.

Yu DSF, Lee DTF, Woo J. Effects of relaxation therapy on psychologic distress and symptom status in older C patients with heart failure. *J Psychosom Res.* 2007;62(4):427-37.
 Zhao I, Yates P. Non-pharmacological interventions for breathlessness management in patients with lung cancer: a systematic review. *Palliat Med.* 2008;22(6):693-701.

Search strings Question 1

- medline (ovid)

- 1 exp DYSPNEA/ (15779)
- 2 (dyspnoe\$ or dyspne\$).mp. (37968)
- 3 dyspnoeic.mp. (161)
- 4 breathless\$.mp. (3192)
- 5 (breathing adj3 labored).mp. (171)
- 6 (breathing adj3 laboured).mp. (38)
- 7 (breathing adj3 difficult\$).mp. (1341)
- 8 or/1-7 (41332)
- 9 Lung Diseases, Obstructive/ (17896)
- 10 exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ (37064)
- 11 emphysema\$.mp. (28045)
- 12 (chronic\$ adj3 bronchiti\$).mp. (10077)
- 13 (obstruct\$ adj3 (pulmonary or lung\$ or airway\$ or airflow\$ or bronch\$ or respirat\$)).mp. (80668)
- 14 COPD.mp. (24299)
- 15 COAD.mp. (186)
- 16 COBD.mp. (11)
- 17 AECB.mp. (205)
- 18 or/9-17 (111704)
- 19 exp Heart Failure/ (88210)
- 20 (heart adj2 failure*).tw. (102700)
- 21 (cardiac adj2 failure*).tw. (11714)
- 22 (myocardial adj2 failure*).tw. (2330)
- 23 (heart adj2 decompensat*).tw. (2155)
- 24 heart failure.tw. (102175)
- 25 cardiac failure.tw. (9677)
- 26 or/19-25 (140772)
- 27 exp Neoplasms/ (2621559)
- 28 Neoplasm Staging/ (125122)
- 29 cancer\$.ti,ab. (1035026)
- 30 tumor\$.ti,ab. (941350)
- 31 tumour\$.ti,ab. (198532)
- 32 carcinoma\$.ti,ab. (459327)
- 33 neoplasm\$.ti,ab. (95382)
- 34 lymphoma.ti,ab. (109223)
- 35 melanoma.ti,ab. (74309)
- 36 staging.ti,ab. (49428)
- 37 metastas\$.ti,ab. (216580)
- 38 metastatic.ti,ab. (138252)
- 39 exp Neoplasm Metastasis/ (158363)
- 40 exp neoplastic processes/ (339813)
- 41 neoplastic process\$.ti,ab. (2288)
- 42 non small cell.ti,ab. (30863)
- 43 adenocarcinoma\$.ti,ab. (93863)
- 44 squamous cell.ti,ab. (65141)
- 45 nscl.ti,ab. (18092)
- 46 osteosarcoma\$.ti,ab. (14839)
- 47 phyllodes.ti,ab. (1277)
- 48 cystosarcoma\$.ti,ab. (551)
- 49 fibroadenoma\$.ti,ab. (2925)

- 50 (non adj small adj cell).ti,ab. (30863)
- 51 (non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (31069)
- 52 (nonsmall adj2 cell).ti,ab. (1772)
- 53 plasmacytoma\$.ti,ab. (5203)
- 54 myeloma.ti,ab. (35791)
- 55 multiple myeloma.ti,ab. (23333)
- 56 lymphoblastoma\$.ti,ab. (277)
- 57 lymphocytoma\$.ti,ab. (288)
- 58 lymphosarcoma\$.ti,ab. (3839)
- 59 immunocytoma.ti,ab. (402)
- 60 sarcoma\$.ti,ab. (71340)
- 61 hodgkin\$.ti,ab. (51183)
- 62 (nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. (29387)
- 63 or/27-62 (3020105)
- 64 18 or 26 or 63 (3248106)
- 65 Narcotics/ (14532)
- 66 **"Analgesics, Opioid"/ (19666)
- 67 (opiod\$ or morphine or morfine or hydromorphine or buprenorphine or codeine or dextromoramide or diphenoxylate or dipipanone or dextropropoxyphene or propoxyphene or diamorphine or dihydrocodeine or alfentanil or fentanyl or remifentanil or meptazinol or methadone or nalbuphine or oxycodone or papaveretum or pentazocine or meperidine or pethidine or phenazocine or hydrocodone or hydromorphone or levorphanol or oxymorphone or butorphanol or dezocine or sufentanil or ketobemidone).mp. (138260)
- 68 exp Adrenal Cortex Hormones/ (337600)
- 69 (17-ketosteroid\$ or androstenedione or androsterone or "estrone sulfate" or etiocholanolone or prasterone or dehydroepiandrosterone or hydroxycorticosteroid\$ or "11 hydroxycorticosteroid\$" or 17-hydrocorticosteroid\$ or deoxycorticosterone or deoxycorticosterone or pregnenolone or corticosteroid\$ or hydrocortisone or budesonide or prednisolone or methylprednisolone or efcortisol or hydrocortone or "solu cortei" or budesonide or entocort\$ or budenofalk or equilein or 18-hydroxycorticosterone or aldosterone or corticosterone or hydrocortisone or hydrocortisone or tetrahydrocortisol or tetrahydrocortisol or cortison or cortodoxone).mp. (267557)
- 70 exp Benzodiazepines/ (58527)
- 71 benzodiazepine\$.mp. (36609)
- 72 (adinazolam or alprazolam or bentazepam or bromazepam or brotizolam or chlordiazepoxide or cinolazepam or clobazam or clonazepam or clorazepate or clotiazepam or cloxazolam or delorazepam or demoxepam or desmethyldiazepam or diazepam or estazolam or etizolam or etozolam or fludiazepam or flunitrazepam or flurazepam or flutoprazepam or halazepam or haloxazolam or ketazolam or loprazolam or lorazepam or lormetazepam or medazepam or metaclazepam or mexazolam or midazolam or nimetazepam or nitrazepam or nordazepam or oxazepam or oxazolam or pinazepam or prazepam or quazepam or temazepam or tetrazepam or tofisopam or triazolam).mp. (50494)
- 73 65 or 66 or 67 or 68 or 69 or 70 or 71 or 72 (605122)
- 74 randomized controlled trial.pt. (380681)
- 75 controlled clinical trial.pt. (88346)
- 76 randomized.ab. (279544)
- 77 placebo.ab. (147491)
- 78 clinical trials as topic.sh. (170246)
- 79 randomly.ab. (198505)
- 80 trial.ti. (120264)
- 81 74 or 75 or 76 or 77 or 78 or 79 or 80 (872399)
- 82 exp animals/ not humans.sh. (3969827)
- 83 81 not 82 (800180)
- 84 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search.:tw. (2072081)
- 85 83 or 84 (2749075)
- 86 8 and 64 and 73 and 85 (590)
- 87 limit 86 to yr="2000 -Current" (428)

PreMedline (OVID)

- 2 (dyspnoe\$ or dyspne\$).mp. (2808)
- 3 dyspnoeic.mp. (19)
- 4 breathless\$.mp. (340)
- 5 (breathing adj3 labored).mp. (9)

- 6 (breathing adj3 laboured).mp. (2)
7 (breathing adj3 difficult\$.mp. (162)
8 or/2-7 (3260)
11 emphysema\$.mp. (1141)
12 (chronic\$ adj3 bronchiti\$.mp. (267)
13 (obstruct\$ adj3 (pulmonary or lung\$ or airway\$ or airflow\$ or bronch\$ or respirat\$)).mp. (4327)
14 COPD.mp. (2680)
15 COAD.mp. (17)
16 COBD.mp. (0)
17 AECB.mp. (15)
18 or/11-17 (6060)
20 (heart adj2 failure*).tw. (7624)
21 (cardiac adj2 failure*).tw. (605)
22 (myocardial adj2 failure*).tw. (119)
23 (heart adj2 decompensat*).tw. (242)
24 heart failure.tw. (7592)
25 cardiac failure.tw. (446)
26 or/20-25 (8053)
29 cancer\$.ti,ab. (91727)
30 tumor\$.ti,ab. (66356)
31 tumour\$.ti,ab. (12751)
32 carcinoma\$.ti,ab. (30052)
33 neoplasm\$.ti,ab. (6831)
34 lymphoma.ti,ab. (6672)
35 melanoma.ti,ab. (4606)
36 staging.ti,ab. (4002)
37 metastas\$.ti,ab. (18480)
38 metastatic.ti,ab. (12030)
41 neoplastic process\$.ti,ab. (138)
42 non small cell.ti,ab. (3718)
43 adenocarcinoma\$.ti,ab. (7028)
44 squamous cell.ti,ab. (5327)
45 nsclc.ti,ab. (2651)
46 osteosarcoma\$.ti,ab. (1109)
47 phyllodes.ti,ab. (114)
48 cystosarcoma\$.ti,ab. (16)
49 fibroadenoma\$.ti,ab. (195)
50 (non adj small adj cell).ti,ab. (3718)
51 (non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (3728)
52 (nonsmall adj2 cell).ti,ab. (168)
53 plasmacytoma\$.ti,ab. (234)
54 myeloma.ti,ab. (2076)
55 multiple myeloma.ti,ab. (1699)
56 lymphoblastoma\$.ti,ab. (11)
57 lymphocytoma\$.ti,ab. (9)
58 lymphosarcoma\$.ti,ab. (91)
59 immunocytoma.ti,ab. (1)
60 sarcoma\$.ti,ab. (4742)
61 hodgkin\$.ti,ab. (2329)
62 (nonhodgkin\$ or non hodgkin\$.ti,ab. (1500)
63 or/29-62 (159745)
64 18 or 26 or 63 (172397)
67 (opioid\$ or morphine or morfine or hydromorphine or buprenorphine or codeine or dextromoramide or diphenoxylate or dipipanone or dextropropoxyphene or propoxyphene or diamorphine or dihydrocodeine or alfentanil or fentanyl or remifentanil or meptazinol or methadone or nalbuphine or oxycodone or papaveretum or pentazocine or meperidine or pethidine or phenazocine or hydrocodone or hydromorphone or levorphanol or oxymorphone or butorphanol or dezocine or sufentanil or ketobemidone).mp. (7059)
69 (17-ketosteroid\$ or androstenedione or androsterone or "estrone sulfate" or etiocholanolone or prasterone or dehydroepiandrosterone or hydroxycorticosteroid\$ or "11 hydroxycorticosteroid\$" or 17-hydrocorticosteroid\$ or deoxycorticosterone or deoxycorticosterone or pregnenolone or corticosteroid\$

or hydrocortisone or budesonide or prednisolone or methylprednisolone or efcortisol or hydrocortone or "solu cortef" or budesonide or entocort\$ or budenofalk or equilein or 18-hydroxycorticosterone or aldosterone or corticosterone or hydrocortisone or hydrocortisone or tetrahydrocortisol or tetrahydrocortisol or cortison or cortodoxone).mp. (9289)

71 benzodiazepine\$.mp. (1390)

72 (adinazolam or alprazolam or bentazepam or bromazepam or brotizolam or chlordiazepoxide or cinolazepam or clobazam or clonazepam or clorazepate or clotiazepam or cloxazolam or delorazepam or demoxepam or desmethyldiazepam or diazepam or estazolam or etizolam or etozolam or fludiazepam or flunitrazepam or flurazepam or flutoprazepam or halazepam or haloxazolam or ketazolam or loprozepam or lorazepam or lormetazepam or medazepam or metaclazepam or mexazolam or midazolam or nimetazepam or nitrazepam or nordazepam or oxazepam or oxazolam or pinazepam or prazepam or quazepam or temazepam or tetrazepam or tofisopam or triazolam).mp. (1710)

73 67 or 69 or 71 or 72 (18467)

74 randomized controlled trial.pt. (764)

75 controlled clinical trial.pt. (84)

76 randomized.ab. (25645)

77 placebo.ab. (9273)

79 randomly.ab. (23043)

80 trial.ti. (10810)

81 74 or 75 or 76 or 77 or 79 or 80 (54433)

84 meta-analysis.mp.pt. or review.pt. or search.:tw. (52394)

85 81 or 84 (101887)

86 8 and 64 and 73 and 85 (18)

87 limit 86 to yr="2000 -Current" (18)

EMBASE (via embase.com)

#1	'neoplasm'/exp	3477142
#2	cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR lymphoma:ab,ti OR melanoma:ab,ti OR metastas*:ab,ti OR metastatic:ab,ti OR (non:ab,ti AND small:ab,ti AND cell:ab,ti) OR adenocarcinoma*:ab,ti OR (squamous:ab,ti AND cell:ab,ti) OR nslc:ab,ti OR osteosarcoma*:ab,ti OR phyllodes:ab,ti OR cystosarcoma*:ab,ti OR fibroadenoma*:ab,ti OR plasmacytoma*:ab,ti OR myeloma*:ab,ti OR lymphoblastoma*:ab,ti OR lymphocytoma*:ab,ti OR sarcoma*:ab,ti OR hodgkin*:ab,ti OR nonhodgkin*:ab,ti	2990009
#3	'chronic obstructive lung disease'/exp OR emphysema*:ab,ti OR (chronic* NEAR/3 bronchiti*):ab,ti OR (obstruct* NEAR/3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*)):ab,ti OR copd:ab,ti OR coad:ab,ti OR cobd:ab,ti OR aecb:ab,ti	146325
#4	'heart failure'/exp OR (heart NEAR/2 failure*):ab,ti OR (myocardial NEAR/2 failure*):ab,ti OR (cardiac NEAR/2 failure*):ab,ti OR (heart NEAR/2 decompensat*):ab,ti	355413
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4425976
#6	'dyspnea'/de OR dyspnoe*:ab,ti OR dyspne*:ab,ti OR breathless*:ab,ti OR (breathing NEAR/3 labored):ab,ti OR (breathing NEAR/3 laboured):ab,ti OR (breathing NEAR/3 difficult*):ab,ti	111255
#7	'narcotic agent'/exp OR 'narcotic analgesic agent'/exp OR opioid*:ab,ti OR morphine:ab,ti OR morfine:ab,ti OR hydromorphine:ab,ti OR buprenorphine:ab,ti OR codeine:ab,ti OR dextromoramide:ab,ti OR diphenoxylate:ab,ti OR dipipanone:ab,ti OR dextropropoxyphene:ab,ti OR propoxyphene:ab,ti OR diamorphine:ab,ti OR dihydrocodeine:ab,ti OR alfentanil:ab,ti OR fentanyl:ab,ti OR remifentanil:ab,ti OR meptazinol:ab,ti OR methadone:ab,ti OR nalbuphine:ab,ti OR oxycodone:ab,ti OR papaveretum:ab,ti OR pentazocine:ab,ti OR meperidine:ab,ti OR pethidine:ab,ti OR phenazocine:ab,ti OR hydrocodone:ab,ti OR hydromorphone:ab,ti OR levorphanol:ab,ti OR oxymorphone:ab,ti OR butorphanol:ab,ti OR dezocine:ab,ti OR sufentanil:ab,ti OR ketobemidone:ab,ti OR 'corticosteroid'/exp OR '17 ketosteroid':ab,ti OR androstenedione:ab,ti OR androsterone:ab,ti OR 'estrone sulfate':ab,ti OR etiocholanolone:ab,ti OR prasterone:ab,ti OR dehydroepiandrosterone:ab,ti OR hydroxycorticosteroid*:ab,ti	1204905

	OR '11 hydroxycorticosteroid':ab,ti OR '17 hydrocorticosteroid':ab,ti OR deoxycorticosterone:ab,ti OR pregnenolone:ab,ti OR corticosteroid*:ab,ti OR prednisolone:ab,ti OR methylprednisolone:ab,ti OR efcortisol:ab,ti OR hydrocortone:ab,ti OR 'solu cortef':ab,ti OR budesonide:ab,ti OR entocort*:ab,ti OR budenofalk:ab,ti OR equilein:ab,ti OR '18 hydroxycorticosterone':ab,ti OR aldosterone:ab,ti OR corticosterone:ab,ti OR hydrocortisone:ab,ti OR tetrahydrocortisol:ab,ti OR cortison:ab,ti OR cortodoxone:ab,ti OR 'benzodiazepine derivative'/exp OR benzodiazepine*:ab,ti OR adinazolam:ab,ti OR alprazolam:ab,ti OR bentazepam:ab,ti OR bromazepam:ab,ti OR brotizolam:ab,ti OR chlordiazepoxide:ab,ti OR cinolazepam:ab,ti OR clobazam:ab,ti OR clonazepam:ab,ti OR clorazepate:ab,ti OR clotiazepam:ab,ti OR cloxazolam:ab,ti OR delorazepam:ab,ti OR demoxepam:ab,ti OR desmethyldiazepam:ab,ti OR diazepam:ab,ti OR estazolam:ab,ti OR etizolam:ab,ti OR etozolam:ab,ti OR fludiazepam:ab,ti OR flunitrazepam:ab,ti OR flurazepam:ab,ti OR flutoprazepam:ab,ti OR halazepam:ab,ti OR haloxazolam:ab,ti OR ketazolam:ab,ti OR loprazolam:ab,ti OR lorazepam:ab,ti OR lormetazepam:ab,ti OR medazepam:ab,ti OR metaclazepam:ab,ti OR mexazolam:ab,ti OR midazolam:ab,ti OR nimetazepam:ab,ti OR nitrazepam:ab,ti OR nordazepam:ab,ti OR oxazepam:ab,ti OR oxazolam:ab,ti OR pinazepam:ab,ti OR prazepam:ab,ti OR quazepam:ab,ti OR temazepam:ab,ti OR tetrazepam:ab,ti OR tofisopam:ab,ti OR triazolam:ab,ti	
#8	#5 AND #6 AND #7	10682
#9	#8 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2000-2015]/py	978

cochrane library (via wiley)

- #1 MeSH descriptor: [Neoplasms] 1 tree(s) exploded
- #2 MeSH descriptor: [Neoplasm Staging] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] 1 tree(s) exploded
- #4 MeSH descriptor: [Neoplastic Processes] 1 tree(s) exploded
- #5 (cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or lymphoma or melanoma or metastas* or metastatic or (non and small and cell) or adenocarcinoma* or (squamous and cell) or nsclc or osteosarcoma* or phyllodes or cystosarcoma* or fibroadenoma* or plasmacytoma* or myeloma* or lymphoblastoma* or lymphocytoma* or sarcoma* or hodgkin* or nonhodgkin*):ti,ab
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 MeSH descriptor: [Lung Diseases, Obstructive] 1 tree(s) exploded
- #8 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] 1 tree(s) exploded
- #9 emphysema*:ti,ab
- #10 (chronic* and bronchiti*):ti,ab
- #11 (obstruct* and (pulmonary or lung* or airway* or airflow* or bronch* or respirat*)):ti,ab
- #12 (COPD or COAD or COBD or AECB):ti,ab
- #13 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
- #14 MeSH descriptor: [Heart Failure] 1 tree(s) exploded
- #15 (heart and failure):ti,ab
- #16 (cardiac and failure):ti,ab
- #17 (myocardial and failure):ti,ab
- #18 (heart and decompensat*):ti,ab
- #19 #14 or #15 or #16 or #17 or #18
- #20 #6 or #13 or #19
- #21 MeSH descriptor: [Dyspnea] 1 tree(s) exploded
- #22 (dyspnoe* or dyspne*):ti,ab
- #23 breathless*:ti,ab
- #24 (breathing and (labored or laboured or difficult*)):ti,ab
- #25 #21 or #22 or #23 or #24
- #26 #20 and #25
- #27 MeSH descriptor: [Analgesics, Opioid] 1 tree(s) exploded
- #28 (opioid* or morphine or morfine or hydromorphine or buprenorphine or codeine or dextromoramide or diphenoxylate or dipipanone or dextropropoxyphene or propoxyphene or diamorphine

or dihydrocodeine or alfentanil or fentanyl or remifentanil or meptazinol or methadone or nalbuphine or oxycodone or papaveretum or pentazocine or meperidine or pethidine or phenazocine or hydrocodone or hydromorphone or levorphanol or oxymorphone or butorphanol or dezocine or sufentanil or ketobemidone):ti,ab

#29 MeSH descriptor: [Adrenal Cortex Hormones] 1 tree(s) exploded

#30 (17-ketosteroid* or androstenedione or androsterone or "estrone sulfate" or etiocholanolone or prasterone or dehydroepiandrosterone or hydroxycorticosteroid* or "11 hydroxycorticosteroid*" or 17-hydrocorticosteroid* or deoxycorticosterone or deoxycorticosterone or pregnenolone or corticosteroid* or hydrocortisone or budesonide or prednisolone or methylprednisolone or efcortisol or hydrocortone or "solu cortef" or budesonide or entocort* or budenofalk or equilein or 18-hydroxycorticosterone or aldosterone or corticosterone or hydrocortisone or hydrocortisone or tetrahydrocortisol or tetrahydrocortisol or cortison or cortodoxone):ti,ab

#31 MeSH descriptor: [Benzodiazepines] 1 tree(s) exploded

#32 benzodiazepine*:ti,ab

#33 (adinazolam or alprazolam or bentazepam or bromazepam or brotizolam or chlordiazepoxide or cinolazepam or clobazam or clonazepam or clorazepate or clotiazepam or cloxazolam or delorazepam or demoxepam or desmethyldiazepam or diazepam or estazolam or etizolam or etozolam or fludiazepam or flunitrazepam or flurazepam or flutoprazepam or halazepam or haloxazolam or ketazolam or loproazolam or lorazepam or lormetazepam or medazepam or metaclazepam or mexazolam or midazolam or nimetazepam or nitrazepam or nordazepam or oxazepam or oxazolam or pinazepam or prazepam or quazepam or temazepam or tetrazepam or tofisopam or triazolam):ti,ab

#34 #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33

#35 #26 and #34

Search strings Question 2

1.medline (ovid)

- 1 exp DYSPNEA/ (15903)
- 2 (dyspnoe\$ or dyspne\$).mp. (38234)
- 3 dyspnoeic.mp. (163)
- 4 breathless\$.mp. (3218)
- 5 (breathing adj3 labored).mp. (171)
- 6 (breathing adj3 laboured).mp. (38)
- 7 (breathing adj3 difficult\$).mp. (1356)
- 8 or/1-7 (41631)
- 9 Lung Diseases, Obstructive/ (17907)
- 10 exp Pulmonary Disease, Chronic Obstructive/ (37494)
- 11 emphysema\$.mp. (28155)
- 12 (chronic\$ adj3 bronchiti\$).mp. (10089)
- 13 (obstruct\$ adj3 (pulmonary or lung\$ or airway\$ or airflow\$ or bronch\$ or respirat\$)).mp. (81301)
- 14 COPD.mp. (24637)
- 15 COAD.mp. (186)
- 16 COBD.mp. (11)
- 17 AECB.mp. (206)
- 18 refractory dyspnoe\$.mp. (17)
- 19 chronic dyspne\$.mp. (114)
- 20 or/9-19 (112509)
- 21 exp Heart Failure/ (88948)
- 22 (heart adj2 failure*).tw. (103634)
- 23 (cardiac adj2 failure*).tw. (11766)
- 24 (myocardial adj2 failure*).tw. (2352)
- 25 (heart adj2 decompensat*).tw. (2187)
- 26 heart failure.tw. (103104)
- 27 cardiac failure.tw. (9709)
- 28 or/21-27 (141913)
- 29 exp Neoplasms/ (2637332)
- 30 Neoplasm Staging/ (126191)
- 31 cancer\$.ti,ab. (1045723)
- 32 tumor\$.ti,ab. (948677)
- 33 tumour\$.ti,ab. (199584)
- 34 carcinoma\$.ti,ab. (461921)

- 35 neoplasm\$.ti,ab. (95796)
- 36 lymphoma.ti,ab. (109894)
- 37 melanoma.ti,ab. (74861)
- 38 staging.ti,ab. (49776)
- 39 metastas\$.ti,ab. (218423)
- 40 metastatic.ti,ab. (139422)
- 41 exp Neoplasm Metastasis/ (159331)
- 42 exp neoplastic processes/ (342311)
- 43 neoplastic process\$.ti,ab. (2299)
- 44 non small cell.ti,ab. (31255)
- 45 adenocarcinoma\$.ti,ab. (94567)
- 46 squamous cell.ti,ab. (65677)
- 47 nsclc.ti,ab. (18365)
- 48 osteosarcoma\$.ti,ab. (14968)
- 49 phyllodes.ti,ab. (1281)
- 50 cystosarcoma\$.ti,ab. (551)
- 51 fibroadenoma\$.ti,ab. (2931)
- 52 (non adj small adj cell).ti,ab. (31255)
- 53 (non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (31461)
- 54 (nonsmall adj2 cell).ti,ab. (1781)
- 55 plasmacytoma\$.ti,ab. (5220)
- 56 myeloma.ti,ab. (35983)
- 57 multiple myeloma.ti,ab. (23499)
- 58 lymphoblastoma\$.ti,ab. (277)
- 59 lymphocytoma\$.ti,ab. (288)
- 60 lymphosarcoma\$.ti,ab. (3842)
- 61 immunocytoma.ti,ab. (402)
- 62 sarcoma\$.ti,ab. (71693)
- 63 hodgkin\$.ti,ab. (51389)
- 64 (nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. (29520)
- 65 or/29-64 (3039510)
- 66 20 or 28 or 65 (3269245)
- 80 exp Respiratory Therapy/ (90183)
- 81 breathing technique\$.mp. (331)
- 82 breathing exercise\$.mp. (3048)
- 83 acupuncture.mp. (18409)
- 84 acupressure.mp. (690)
- 85 exp Relaxation Techniques/ (7271)
- 86 relaxation.mp. (83285)
- 87 exp counseling/ (33693)
- 88 exp psychotherapy/ (152282)
- 89 non-pharmacological.mp. (3660)
- 90 walking/ (20626)
- 91 Dependent Ambulation/ (113)
- 92 Physical Therapy Modalities/is [Instrumentation] (1398)
- 93 Exercise Therapy/is [Instrumentation] (862)
- 94 mobility limitation/ (2488)
- 95 Vibration/tu [Therapeutic Use] (798)
- 96 exp Electric Stimulation Therapy/ (59977)
- 97 moist\$.mp. (18517)
- 98 Ventilators, Mechanical/ (7880)
- 99 Noninvasive Ventilation/ (395)
- 100 suction/ (10472)
- 101 airway clearance.mp. (449)
- 102 aspiration.mp. (58742)
- 103 handheld fan.mp. (5)
- 104 exp OXYGEN/ (148769)
- 105 exp OXYGEN INHALATION THERAPY/ (21638)
- 106 (oxygen\$ and (therap\$ or treat\$)).mp. (138210)
- 107 (therap\$ or treat\$).mp. (4984942)

- 108 104 and 107 (29180)
- 109 105 or 106 or 108 (144800)
- 110 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85 or 86 or 87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 99 or 100 or 101 or 102 or 103 or 109 (647351)
- 112 randomized controlled trial.pt. (384167)
- 113 controlled clinical trial.pt. (88541)
- 114 randomized.ab. (282620)
- 115 placebo.ab. (148584)
- 116 clinical trials as topic.sh. (170815)
- 117 randomly.ab. (200449)
- 118 trial.ti. (121742)
- 119 112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 (879535)
- 120 exp animals/ not humans.sh. (3986356)
- 121 119 not 120 (806716)
- 122 meta-analysis.mp.pt. or review.pt. or search:.tw. (2086988)
- 123 121 or 122 (2769349)
- 126 8 and 66 and 110 and 123 (1053)
- 127 limit 126 to yr="2000 - 2014" (759)

PreMedline (OVID)

- 2 (dyspnoe\$ or dyspne\$).mp. (2862)
- 3 dyspnoeic.mp. (19)
- 4 breathless\$.mp. (346)
- 5 (breathing adj3 labored).mp. (10)
- 6 (breathing adj3 laboured).mp. (2)
- 7 (breathing adj3 difficult\$).mp. (164)
- 8 or/2-7 (3324)
- 11 emphysema\$.mp. (1207)
- 12 (chronic\$ adj3 bronchiti\$).mp. (286)
- 13 (obstruct\$ adj3 (pulmonary or lung\$ or airway\$ or airflow\$ or bronch\$ or respirat\$)).mp. (4512)
- 14 COPD.mp. (2784)
- 15 COAD.mp. (18)
- 16 COBD.mp. (0)
- 17 AECB.mp. (15)
- 18 refractory dyspnoe\$.mp. (1)
- 19 chronic dyspne\$.mp. (10)
- 20 or/11-19 (6321)
- 22 (heart adj2 failure*).tw. (7945)
- 23 (cardiac adj2 failure*).tw. (629)
- 24 (myocardial adj2 failure*).tw. (127)
- 25 (heart adj2 decompensat*).tw. (255)
- 26 heart failure.tw. (7912)
- 27 cardiac failure.tw. (461)
- 28 or/22-27 (8387)
- 31 cancer\$.ti,ab. (95188)
- 32 tumor\$.ti,ab. (68672)
- 33 tumour\$.ti,ab. (13175)
- 34 carcinoma\$.ti,ab. (30952)
- 35 neoplasm\$.ti,ab. (7085)
- 36 lymphoma.ti,ab. (6994)
- 37 melanoma.ti,ab. (4844)
- 38 staging.ti,ab. (4204)
- 39 metastas\$.ti,ab. (19080)
- 40 metastatic.ti,ab. (12427)
- 43 neoplastic process\$.ti,ab. (138)
- 44 non small cell.ti,ab. (3863)
- 45 adenocarcinoma\$.ti,ab. (7249)
- 46 squamous cell.ti,ab. (5471)
- 47 nsclc.ti,ab. (2769)
- 48 osteosarcoma\$.ti,ab. (1145)
- 49 phyllodes.ti,ab. (124)

- 50 cystosarcoma\$.ti,ab. (18)
 51 fibroadenoma\$.ti,ab. (203)
 52 (non adj small adj cell).ti,ab. (3863)
 53 (non adj2 small adj2 cell).ti,ab. (3873)
 54 (nonsmall adj2 cell).ti,ab. (180)
 55 plasmacytoma\$.ti,ab. (235)
 56 myeloma.ti,ab. (2179)
 57 multiple myeloma.ti,ab. (1792)
 58 lymphoblastoma\$.ti,ab. (11)
 59 lymphocytoma\$.ti,ab. (9)
 60 lymphosarcoma\$.ti,ab. (92)
 61 immunocytoma.ti,ab. (1)
 62 sarcoma\$.ti,ab. (4893)
 63 hodgkin\$.ti,ab. (2443)
 64 (nonhodgkin\$ or non hodgkin\$).ti,ab. (1581)
 65 or/31-64 (165521)
 66 20 or 28 or 65 (178693)
 81 breathing technique\$.mp. (38)
 82 breathing exercise\$.mp. (72)
 83 acupuncture.mp. (1637)
 84 acupressure.mp. (119)
 86 relaxation.mp. (14480)
 89 non-pharmacological.mp. (635)
 97 moist\$.mp. (4127)
 101 airway clearance.mp. (55)
 102 aspiration.mp. (4626)
 103 handheld fan.mp. (0)
 106 (oxygen\$ and (therap\$ or treat\$)).mp. (9716)
 110 or/81-110 (35130)
 112 randomized controlled trial.pt. (620)
 113 controlled clinical trial.pt. (77)
 114 randomized.ab. (26770)
 115 placebo.ab. (9567)
 117 randomly.ab. (23685)
 118 trial.ti. (11269)
 119 112 or 113 or 114 or 115 or 117 or 118 (56283)
 122 meta-analysis.mp,pt. or review.pt. or search..tw. (54584)
 123 119 or 122 (105685)
 126 8 and 66 and 110 and 123 (18)
 127 limit 126 to yr="2000 - 2014" (18)

EMBASE (via embase.com)

#1	'neoplasm'/exp	3522387
#2	cancer*:ab,ti OR tumor*:ab,ti OR tumour*:ab,ti OR carcinoma*:ab,ti OR neoplasm*:ab,ti OR lymphoma:ab,ti OR melanoma:ab,ti OR metastas*:ab,ti OR metastatic:ab,ti OR (non:ab,ti AND small:ab,ti AND cell:ab,ti) OR adenocarcinoma*:ab,ti OR (squamous:ab,ti AND cell:ab,ti) OR nslc:ab,ti OR osteosarcoma*:ab,ti OR phyllodes:ab,ti OR cystosarcoma*:ab,ti OR fibroadenoma*:ab,ti OR plasmacytoma*:ab,ti OR myeloma*:ab,ti OR lymphoblastoma*:ab,ti OR lymphocytoma*:ab,ti OR sarcoma*:ab,ti OR hodgkin*:ab,ti OR nonhodgkin*:ab,ti	3032421
#3	'chronic obstructive lung disease'/exp OR emphysema*:ab,ti OR (chronic* NEAR/3 bronchiti*):ab,ti OR (obstruct* NEAR/3 (pulmonary OR lung* OR airway* OR airflow* OR bronch* OR respirat*)):ab,ti OR copd:ab,ti OR coad:ab,ti OR cobd:ab,ti OR aecb:ab,ti	147701
#4	'heart failure'/exp OR (heart NEAR/2 failure*):ab,ti OR (myocardial NEAR/2 failure*):ab,ti OR (cardiac NEAR/2 failure*):ab,ti OR (heart NEAR/2 decompensat*):ab,ti	359212
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	4479802

#6	'dyspnea'/de OR dyspnoe*:ab,ti OR dyspne*:ab,ti OR breathless*:ab,ti OR (breathing NEAR/3 labored):ab,ti OR (breathing NEAR/3 laboured):ab,ti OR (breathing NEAR/3 difficult*):ab,ti	112881
#7	#5 AND #6	56271
#8	'education'/exp	1067531
#9	'counseling'/exp	113370
#10	'breathing exercise'/exp	4954
#11	'relaxation training'/exp	8585
#12	'psychotherapy'/exp	195037
#13	('non pharmacological' NEAR/1 intervention*):ab,ti	1253
#14	'acupuncture'/exp	33716
#15	'walking aid'/exp	4604
#16	'vibration'/exp	52459
#17	'electrostimulation therapy'/exp	183353
#18	moist:ab,ti	5629
#19	'ventilator'/exp	17822
#20	'noninvasive ventilation'/exp	2527
#21	'oxygen'/exp	151508
#22	'suction'/exp	7543
#23	'aspiration'/exp	21000
#24	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	1764747
#25	#7 AND #24 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR [meta analysis]/lim) AND ([article]/lim OR [article in press]/lim OR [review]/lim) AND ([dutch]/lim OR [english]/lim) AND [2000-2015]/py	334

cochrane library (via wiley)

- #1 MeSH descriptor: [Neoplasms] 1 tree(s) exploded
- #2 MeSH descriptor: [Neoplasm Staging] this term only
- #3 MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] 1 tree(s) exploded
- #4 MeSH descriptor: [Neoplastic Processes] 1 tree(s) exploded
- #5 (cancer* or tumor* or tumour* or carcinoma* or neoplasm* or lymphoma or melanoma or metastas* or metastatic or (non and small and cell) or adenocarcinoma* or (squamous and cell) or nslc or osteosarcoma* or phyllodes or cystosarcoma* or fibroadenoma* or plasmacytoma* or myeloma* or lymphoblastoma* or lymphocytoma* or sarcoma* or hodgkin* or nonhodgkin*):ti,ab
- #6 #1 or #2 or #3 or #4 or #5
- #7 MeSH descriptor: [Lung Diseases, Obstructive] 1 tree(s) exploded
- #8 MeSH descriptor: [Pulmonary Disease, Chronic Obstructive] 1 tree(s) exploded
- #9 emphysema*:ti,ab
- #10 (chronic* and bronchiti*):ti,ab
- #11 (obstruct* and (pulmonary or lung* or airway* or airflow* or bronch* or respirat*)):ti,ab
- #12 (COPD or COAD or COBD or AECB):ti,ab
- #13 #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12
- #14 MeSH descriptor: [Heart Failure] 1 tree(s) exploded
- #15 (heart and failure):ti,ab
- #16 (cardiac and failure):ti,ab
- #17 (myocardial and failure):ti,ab
- #18 (heart and decompensat*):ti,ab
- #19 #14 or #15 or #16 or #17 or #18
- #20 #6 or #13 or #19
- #21 MeSH descriptor: [Dyspnea] 1 tree(s) exploded
- #22 (dyspnoe* or dyspne*):ti,ab
- #23 breathless*:ti,ab
- #24 (breathing and (labored or laboured or difficult*)):ti,ab
- #25 #21 or #22 or #23 or #24
- #26 #20 and #25

- #27 MeSH descriptor: [Respiratory Therapy] 1 tree(s) exploded
- #28 (breathing and (technique* or exercise*)):ti,ab
- #29 (acupuncture or acupressure):ti,ab
- #30 MeSH descriptor: [Relaxation Therapy] 1 tree(s) exploded
- #31 relaxation:ti,ab
- #32 MeSH descriptor: [Counseling] 1 tree(s) exploded
- #33 MeSH descriptor: [Psychotherapy] 1 tree(s) exploded
- #34 non-pharmacological:ti,ab
- #35 MeSH descriptor: [Walking] 1 tree(s) exploded
- #36 MeSH descriptor: [Dependent Ambulation] explode all trees
- #37 MeSH descriptor: [Physical Therapy Modalities] 1 tree(s) exploded and with qualifier(s):
[Instrumentation - IS]
- #38 MeSH descriptor: [Exercise Therapy] 1 tree(s) exploded and with qualifier(s): [Instrumentation - IS]
- #39 MeSH descriptor: [Mobility Limitation] 1 tree(s) exploded
- #40 MeSH descriptor: [Vibration] 1 tree(s) exploded and with qualifier(s): [Therapeutic use - TU]
- #41 MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] 1 tree(s) exploded
- #42 moist*:ti,ab
- #43 MeSH descriptor: [Ventilators, Mechanical] explode all trees
- #44 MeSH descriptor: [Noninvasive Ventilation] 1 tree(s) exploded
- #45 MeSH descriptor: [Suction] explode all trees
- #46 (airway and clearance):ti,ab
- #47 aspiration:ti,ab
- #48 (handheld and fan):ti,ab
- #49 MeSH descriptor: [Oxygen] 1 tree(s) exploded
- #50 MeSH descriptor: [Oxygen Inhalation Therapy] explode all trees
- #51 #27 or #28 or #29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39 or #40 or #41 or #42 or #43 or #44 or #45 or #46 or #47 or #48 or #49 or #50
- #52 #26 and #51
- #53 #20 and #51

2. Consensus based

Consensus based teksten zijn gebaseerd op evidence. Deze evidence is door de werkgroepleden zelf verzameld en verwerkt. Voor consensus based richtlijnteksten is er geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd en worden de artikelen niet methodologisch beoordeeld. Er wordt geen level of evidence toegekend aan de studies en er wordt geen niveau van bewijs toegekend aan de conclusies. In de formulering van de conclusies wordt wel rekening gehouden met de onderliggende evidence.

9. Evidence tabellen

Klik hier voor de [evidence tabellen](#).

10. Methode ontwikkeling

Elk hoofdstuk van de richtlijn bestaat uit een richtlijntekst. De teksten naar aanleiding van de uitgangsvragen zijn opgebouwd volgens het volgende vaste stramien: aanbevelingen, literatuurbespreking, conclusies en overwegingen. De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn voor zover mogelijk gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Enkele hoofdstukken zijn via de evidence based systematische methodiek uitgewerkt (medicamenteuze en niet-medicamenteuze behandeling) en de overige hoofdstukken zijn via de consensus based methodiek uitgewerkt (evidence based systematische methodiek hierbij niet van meerwaarde en/of niet haalbaar).

De GRADE-methodiek

Opbouw

Elke evidence based module/elk evidence based hoofdstuk van de richtlijn is volgens een vast stramien opgebouwd: de uitgangsvraag en aanbevelingen, de onderbouwing (samenvatting literatuur, referentielijst, conclusies en evidence tabellen), de overwegingen en de verantwoording. Voor het evidence based uitwerken van vragen rondom therapeutische interventies hanteren we de GRADE methodiek, voor alle overige uitgangsvragen de consensus based methodiek (zie verder).

De antwoorden op de uitgangsvragen (derhalve de aanbevelingen in deze richtlijn) zijn, voor zover mogelijk, gebaseerd op gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek.

Selectie

Naast de selectie op relevantie werd tevens geselecteerd op bewijskracht. Hiervoor werd gebruik gemaakt van de volgende hiërarchische indeling van studiedesigns gebaseerd op bewijskracht:

- 1. Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)
- 2. Niet gerandomiseerde gecontroleerde studies (CCT's)

Waar deze niet voorhanden waren werd verder gezocht naar vergelijkend cohortonderzoek.

Critical appraisal

De kwaliteit van bewijs wordt weergegeven in vier categorieën: hoog, matig, laag en zeer laag. RCT's starten hoog en observationele studies starten laag. Vijf factoren verlagen de kwaliteit van de evidentie (beperkingen in onderzoeksopzet, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatie bias) en drie factoren kunnen de kwaliteit van de evidentie verhogen (sterke associatie, dosis-respons relatie, plausibele (residuele) confounding) (zie tabel 1).

Tabel 1. GRADE-methodiek voor het graderen van bewijs

Quality of evidence	Study design	Lower if *	Higher if *
High (4)	Randomized trial	Study limitations -1 Serious -2 Very serious	Large effect + 1 Large + 2 Very large
Moderate (3)		Inconsistency -1 Serious -2 Very serious	Dose response + 1 Evidence of a gradient
Low (2)	Observational study	Indirectness -1 Serious -2 Very serious	All plausible confounding + 1 Would reduce a demonstrated effect, or + 1 Would suggest a spurious effect when results show no effect
Very low (1)		Imprecision -1 Serious -2 Very serious Publication bias -1 Likely -2 Very likely	

Algehele kwaliteit van bewijs

Omdat het beoordelen van de kwaliteit van bewijs in de GRADE-benadering per uitkomstmaat geschiedt, is er behoefte aan het bepalen van de algehele kwaliteit van bewijs. Zowel voor als na het literatuuronderzoek wordt door de richtlijnwerkgroep bepaald welke uitkomstmaten cruciaal, belangrijk en niet belangrijk zijn.

Het niveau van de algehele kwaliteit van bewijs wordt in principe bepaald door de cruciale uitkomstmaat met de laagste kwaliteit van bewijs. Als echter de kwaliteit van het bewijs verschilt tussen de verschillende cruciale uitkomstmaten zijn er twee opties:

- De uitkomstmaten wijzen in verschillende richtingen (zowel gewenst als ongewenste effecten) of de balans tussen gewenste en ongewenste effecten is onduidelijk, dan bepaalt de laagste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaten de algehele kwaliteit van bewijs;
- De uitkomstmaten in dezelfde richting wijzen (richting gewenst of richting ongewenst effecten), dan bepaalt de hoogste kwaliteit van bewijs van de cruciale uitkomstmaat dat op zichzelf voldoende is om de interventie aan te bevelen de algehele kwaliteit van bewijs.

Tabel 2. Formulering conclusies op basis van kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat

Kwaliteit van bewijs	Interpretatie	Formulering conclusie
Hoog	Er is veel vertrouwen dat het werkelijk effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect.	Er is bewijs van hoge kwaliteit dat... <i>(Referenties)</i>
Matig		

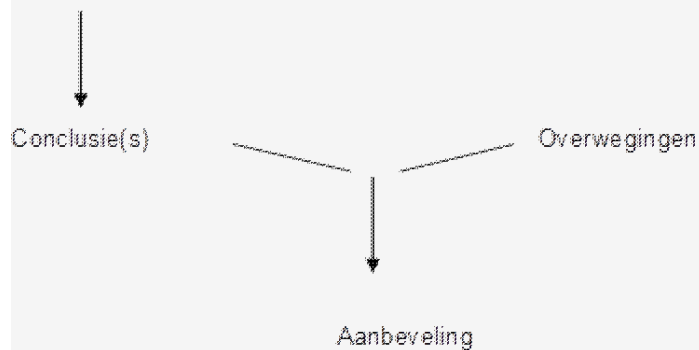
	Er is matig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt.	Er is bewijs van matige kwaliteit dat... (Referenties)
Laag	Er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.	Er is bewijs van lage kwaliteit dat.... (Referenties)
Zeer laag	Er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect.	Er is bewijs van zeer lage kwaliteit dat.... (Referenties)
Formulering algehele kwaliteit van bewijs: hoog/matig/laag/zeer laag		

Methode voor het formuleren van 'Overwegingen'

Naast de evidence uit de literatuur (conclusies) zijn er andere overwegingen die meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierin worden de conclusies (op basis van de literatuur) geplaatst in de context van de dagelijkse praktijk en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

Per uitgangsvraag:

Samenvatting literatuur



Figuur 1. Van bewijs naar aanbeveling

Tabel 3. Van bewijs naar aanbeveling

Algehele kwaliteit van bewijs hoog / matig / laag / zeer laag		
	Beslissing¹	Toelichting
1. Kwaliteit van het bewijs Is de algehele kwaliteit van bewijs hoog?	ja nee of onduidelijk	...
2. Balans tussen gewenste en ongewenste effecten Overtreffen de <i>gunstige</i> effecten de <i>ongunstige</i> effecten, of de <i>ongunstige</i> effecten de <i>gunstige</i> effecten aanzienlijk en is de werkgroep hier zeker van?	ja nee of onduidelijk	...
3. Patiëntenperspectief		

<p>Handelen vrijwel alle patiënten hetzelfde perspectief op de <i>wenselijkheid</i> of de <i>onwenselijkheid</i> van de aan te bieden interventie?</p>	<p>ja nee of onduidelijk</p>	...
<p>4. Professioneel perspectief Handelen vrijwel alle zorgverleners hetzelfde perspectief op de wenselijkheid of de onwenselijkheid van de aan te bieden interventie?</p>	<p>ja nee of onduidelijk</p>	...
<p>Onderstaande factoren alleen evalueren als een positief geformuleerde aanbeveling wordt overwogen</p>		
<p>5. Middelenbeslag Zijn de netto-gunstige effecten de (extra) middelen waard?</p>	<p>ja nee of onduidelijk ...</p>	...
<p>6. Organisatie van zorg Zijn voldoende condities van zorg-organisatorische aard aanwezig om de interventie toe te passen?</p>	<p>ja nee of onduidelijk</p>	...
<p>7. Maatschappelijk perspectief Zijn voldoende condities van maatschappelijke aard aanwezig om de interventie toe te passen?</p>	<p>ja nee of onduidelijk</p>	...
<p>1. <i>Indien een of meerdere factoren worden geëvalueerd met 'ja' neemt de waarschijnlijkheid van een sterke aanbeveling toe.</i></p>		
<p>Sterkte van de aanbeveling: sterk / zwak (conditioneel)</p>		

Toelichting bij Tabel 3

1. Kwaliteit van het bewijs

Hoe hoger de algehele kwaliteit van het bewijs, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

2. Balans van gewenste en ongewenste effecten

Hoe groter het verschil is tussen de gewenste en ongewenste effecten, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling. Hoe kleiner dit verschil of hoe meer onzekerheid over de grootte van het verschil, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

- Bespreken effectiviteit in relatie tot bijwerkingen en complicaties in het licht van de kwaliteit van bewijs, de precisie van de effectgrootte en minimaal klinisch relevant geacht voordeel.
- Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie.
- Aanwezigheid van comorbiditeit.
- Klinisch niet relevantie van het effect.

3. Patiëntenperspectief

Hoe groter de uniformiteit in waarden en voorkeuren van patiënten bij het afwegen van de voor- en nadelen

van een interventie, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

4. Professioneel perspectief

Hoe groter de uniformiteit in waarden en voorkeuren van professionals ten aanzien van de toepasbaarheid van een interventie, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke (positieve of negatieve) aanbeveling.

Toelichting:

- Kennis en ervaring met technieken/therapieën.
- Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie.
- Verwachte tijdsbesparing.
- Verlies aan tijd door het invoeren van de interventie.

N.B.: de hierna volgende factoren (5, 6 en 7) alleen evalueren als een positief geformuleerde aanbeveling wordt overwogen! Een positief geformuleerde aanbeveling is een aanbeveling waarbij een bepaalde interventie wel 'dient' plaats te vinden (sterk) of wel 'kan worden overwogen' (zwak/conditioneel). Als dat daarentegen juist niet het geval is, is sprake van een negatief geformuleerde aanbeveling.

5. Middelenbeslag

Hoe minder middelen er worden gebruikt (m.a.w. hoe lager de kosten van een interventie zijn vergeleken met de beschouwde alternatieven en andere kosten gerelateerd aan de interventie), des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een sterke aanbeveling. Hoe meer onzekerheid over het middelenbeslag, des te waarschijnlijker wordt een conditionele aanbeveling.

6. Organisatie van zorg

Hoe meer onzekerheid of de geëvalueerde interventie daadwerkelijk op landelijke schaal toepasbaar is, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

- De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen.
- De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden/grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces/infrastructuur voor implementatie.
- Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.

7. Maatschappelijk perspectief

(Juridische overwegingen/ethische overwegingen/industriële belangen/vergoeding door verzekeraars/politieke en strategische consequenties)

Hoe groter de onzekerheid hierover is, des te waarschijnlijker wordt het formuleren van een conditionele aanbeveling.

Toelichting:

- Indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling mogelijk de voorkeur hebben.

Methode voor het formuleren van aanbevelingen

GRADE kent twee soorten aanbevelingen: sterke aanbevelingen of conditionele (zwakke) aanbevelingen. De sterkte van aanbevelingen reflecteert de mate van vertrouwen waarin - voor de groep patiënten waarvoor de aanbevelingen zijn bedoeld - de gewenste effecten opwegen tegen de ongewenste effecten.

Formulering:

- Sterke aanbevelingen: Er dient.... te worden gegeven/gedaan
- Zwakke/conditionele aanbevelingen: Overweeg..... te geven/te doen.

Consensus based methodiek

Methode

Elke module van de richtlijn/elk hoofdstuk is volgens een vast stramien opgebouwd: de uitgangsvraag en aanbevelingen, de onderbouwing (samenvatting literatuur, referentielijst, conclusies, de overwegingen en

de verantwoording).

Consensus based teksten zijn gebaseerd op evidence. Deze evidence is door de werkgroepleden zelf verzameld en verwerkt. Voor consensus based richtlijnteksten is er geen systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd en worden de artikelen niet methodologisch beoordeeld. Er wordt geen level of evidence toegekend aan de studies en er wordt geen niveau van bewijs toegekend aan de conclusies. De formulering van de conclusie hangt af van de onderliggende artikelen (zie tabel 1 en 2).

Tabel 1. Formulering van conclusies voor diagnostische interventies

Conclusie gebaseerd op	Formulering
<ul style="list-style-type: none"> Eén systematische review die ten minste enkele diagnostische studies bevat van goede kwaliteit en waarbij voldoende rekening wordt gehouden met de onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests. Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde diagnostische studies van goede kwaliteit <p>Goede kwaliteit betreft: vergelijking met referentietest, beschrijving indextest en onderzochte populatie, voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten, tevoren gedefinieerde afkapwaarden, blindering van index en referentietest.</p>	Het is aangetoond dat...
<ul style="list-style-type: none"> Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde diagnostische studies van matige kwaliteit. <p>Matige kwaliteit betreft: vergelijking met referentietest, beschrijving indextest en onderzochte populatie, maar niet alle kenmerken die bij goede kwaliteit worden genoemd.</p>	Het is aannemelijk dat...
<ul style="list-style-type: none"> Eén diagnostische studie (van goede of matige kwaliteit) of Niet vergelijkend onderzoek 	Er zijn aanwijzingen dat...
<ul style="list-style-type: none"> Mening van deskundigen (bijvoorbeeld werkgroepleden) 	De werkgroep is van mening dat...

Tabel 2. Formulering van conclusies voor therapeutische interventies

Conclusie gebaseerd op	Formulering
<ul style="list-style-type: none"> Eén systematische review die ten minste enkele RCT's van goede kwaliteit en met voldoende omvang bevat of Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's van goede kwaliteit en voldoende omvang. 	Het is aangetoond dat...
<ul style="list-style-type: none"> Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde RCT's van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of Twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek) 	Het is aannemelijk dat...

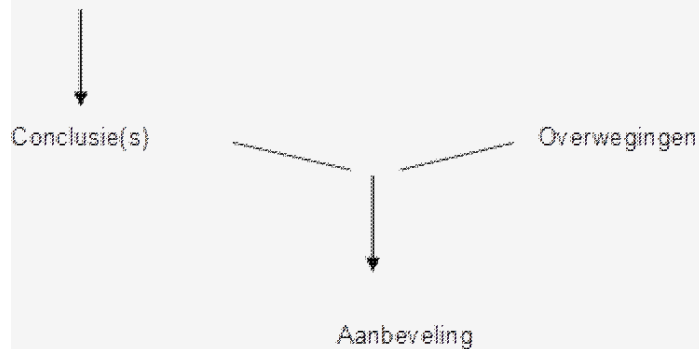
- Eén RCT van goede kwaliteit en voldoende omvang of
 - Eén RCT van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd: vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controle onderzoek) of
 - Niet vergelijkend onderzoek
- Er zijn aanwijzingen dat...
- Mening van deskundigen (bijvoorbeeld de werkgroepleden)
- De werkgroep is van mening dat...

Methode voor het formuleren van 'Overwegingen'

Naast de conclusies uit de literatuur zijn er andere overwegingen die kunnen meespelen bij het formuleren van de aanbeveling. Deze aspecten worden besproken onder het kopje 'Overwegingen' in de richtlijntekst. Hierin wordt de context van de dagelijkse praktijk beschreven en vindt een afweging plaats van de voor- en nadelen van de verschillende beleidsopties. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van de conclusie(s) in combinatie met deze overwegingen.

Per uitgangsvraag:

Samenvatting literatuur



Checklist 'Overwegingen'

Eén of meerdere conclusies leiden tot één aanbeveling. Bij consensus based richtlijnen kan als hulpmiddel voor de formulering van de aanbeveling één checklist 'Overwegingen' ingevuld. Deze checklist en de bijbehorende uitleg kunnen ook worden gebruikt bij het schrijven van de overwegingen.

Als een bepaald diagnostisch instrument of bepaalde behandeling volgens de conclusies niet werkzaam is, dient geen gebruik gemaakt te worden van dit diagnostisch instrument of deze behandeling. Overwegingen dragen dan niet bij en worden niet beschreven.

Items	A) Wordt het item meegewogen in het opstellen van de concept aanbeveling?	B) Indien ja, beschrijving van deze overwegingen. Deze tekst wordt weergegeven in de richtlijn onder het tabblad 'overwegingen'.
1. Klinische relevantie	Ja Nee	
2. Veiligheid		Ja Nee
3. Patiënten perspectief		Ja Nee
4. Professioneel perspectief		Ja Nee
5. Kosten effectiviteit		Ja Nee
6. Organisatie		Ja Nee
7. Maatschappij		

Ja
Nee

Uitleg items checklist 'overwegingen'

1. Klinische relevantie: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

- Sterkte van het effect vergeleken met geen interventie
- Consistentie van het beschikbare bewijs uit de verschillende studies
- Generaliseerbaarheid
- *Voorbeeld: een bepaalde behandeling kan een significante verbetering van symptomen geven die patiënten echter niet als zodanig ervaren, dus klinisch niet relevant*

2. Veiligheidsissues: bepalen door professionals en evt. literatuuronderzoek

- Bijwerkingen, risico's of complicaties op korte en lange termijn
- Gebruik bij co-morbiditeit / gelijktijdig gebruik medicatie en/of interventie
- *Voorbeeld: fysieke comorbiditeit kan bepaalde behandelingen uitsluiten.*

3. Patiëntenperspectief: bepalen door professionals, patiënten en eventueel literatuuronderzoek

- Voorkeuren / te verwachten compliance / te verwachten tevredenheid / kwaliteit van leven
- *Voorbeeld: diagnostiek of behandeling waarvoor minder ziekenhuisbezoek nodig is; behandeling die makkelijker toe te dienen is; behandeling die sneller effect laat zien*

4. Professioneel perspectief: bepalen door professionals

- Kennis en ervaring met technieken/therapie
- Risico's die professional loopt bij het toepassen van de interventie / tijdbesparing of het verlies aan tijd door het invoeren van de interventie
- Houding, normen en waarden van de professional
- *Voorbeeld: een nieuwe techniek die nog niet alle professionals beheersen.*

5. Kosteneffectiviteit: bepalen door professionals, indien gewenst en mogelijk kosteneffectiviteitsanalyse door expert

- Kosteneffectiviteit in verhouding tot bestaande ingrepen/behandelingen voor deze ziekte

6. Organisatorische factoren: bepalen door professionals

- De beschikbaarheid/aanwezigheid van faciliteiten & medicijnen
- De wijze waarop de organisatie van de zorg aangeboden dient te worden / grootte van de verandering in de organisatie-zorgproces / infrastructuur voor implementatie
- *Voorbeeld: een bepaalde diagnostiek of behandeling kan alleen in bepaalde centra worden*

uitgevoerd in verband met de aanwezigheid van faciliteiten zoals een PET scan.

7. Maatschappelijke factoren: bepalen door professionals

- Vergoeding door verzekeraars / Industriële belangen / Ethische overwegingen / Juridische overwegingen / Politieke en strategische consequenties
- *Voorbeeld: indien twee behandelingen even effectief zijn waarvan één behandeling wordt vergoed, zal deze laatste behandeling worden aanbevolen.*

Checklist formuleren van aanbevelingen

Conclusie	Effect overwegingen op concept aanbeveling	Classificatie aanbeveling	Formulering aanbeveling
Hoge mate van bewijs (het is aangetoond/ aannemelijk)	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Sterke aanbeveling	Er dient
Hoge mate van bewijs (het is aangetoond/ aannemelijk)	Verzwakt concept aanbeveling	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
Lage mate van bewijs (er zijn aanwijzingen/ de werkgroep is van mening dat)	Versterkt concept aanbeveling of is neutraal	Aanbeveling	Er wordt geadviseerd
Lage mate van bewijs (er zijn aanwijzingen /de werkgroep is van mening dat)	Verzwakt concept aanbeveling	Geen aanbeveling	Er kan geen aanbeveling worden gegeven. Optioneel: de werkgroep is van mening dat

Methode voor het formuleren van aanbevelingen

In de praktijk kunnen er per uitgangsvraag meerdere conclusies zijn. Indien er meerdere conclusies bij de uitgangsvraag zijn geformuleerd is het van belang de conclusies te prioriteren. De conclusie die het meest van belang is voor het formuleren van de aanbeveling wordt meegenomen in de checklist 'formuleren van aanbevelingen'.

11. Implementatie

Bevorderen van het toepassen van de richtlijn in de praktijk begint met een brede bekendmaking en verspreiding van de richtlijn.

Bij verdere implementatie gaat het om gerichte interventies om te bevorderen dat professionals de nieuwe kennis en kunde opnemen in hun routines van de palliatieve zorgpraktijk, inclusief borging daarvan.

Als onderdeel van elke richtlijn stelt IKNL samen met de richtlijnwerkgroep een implementatieplan op.

Activiteiten en interventies voor verspreiding en implementatie vinden zowel op landelijk als regionaal niveau plaats. Deze kunnen eventueel ook op maat gemaakt worden per instelling of specialisme.

Informatie hierover is te vinden op www.iknl.nl/opleidingen.

Het implementatieplan bij deze richtlijn is een belangrijk hulpmiddel om effectief de aanbevelingen uit deze

richtlijn te implementeren voor de verschillende disciplines. Het plan wordt binnenkort toegevoegd in deze bijlage 11.

12. Evaluatie

Momenteel worden methoden voor evaluatie van richtlijnen voor de palliatieve zorg onderzocht.

13. Kennishiaten

- Multidimensionele assessment van dyspneu
- Invloed van angst en depressie en het effect van behandeling daarvan op dyspneu
- Effect van informatie en educatie op (de behandeling van) dyspneu
- Effect van:
 - ◆ ademhalingsoefeningen bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of een vergevorderd stadium van hartfalen
 - ◆ ademhalingsoefeningen bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of een vergevorderd stadium van hartfalen
 - ◆ psychologische ondersteuning bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of een vergevorderd stadium van hartfalen
 - ◆ hulpmiddelen bij het lopen bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of een vergevorderd stadium van hartfalen
 - ◆ vibratie thoraxwand bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of een vergevorderd stadium van hartfalen
 - ◆ neurostimulatie bij patiënten met kanker in de palliatieve fase of een vergevorderd stadium van hartfalen
 - ◆ luchtbevochtiging
 - ◆ een ventilator
 - ◆ het effect van zuurstof bij patiënten met vergevorderd stadium van hartfalen
 - ◆ uitzuigen op dyspneu
- Selectie van patiënten die in aanmerking komen voor onderhoudsbehandeling met zuurstof
- Effect van het effect van behandeling met andere opioïden dan morfine en codeïne op dyspneu
- Effect van behandeling met corticosteroïden op dyspneu
- Effect van non-invasieve beademing

Disclaimer

Disclaimer:

De informatie op de website www.pallialine.nl en op afgeleide producten van deze website is met de grootst mogelijke zorgvuldigheid samengesteld. Integraal Kankercentrum Nederland (IKNL) sluit iedere aansprakelijkheid voor de opmaak en de inhoud van de richtlijnen alsmede voor de gevolgen die de toepassing van de richtlijnen in de patiëntenzorg mocht hebben uit. IKNL stelt zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van de richtlijnen. Men neme daartoe contact op met IKNL middels e-mail: pallialine@iknl.nl

Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen bevatten aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken. Wanneer van een richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd gedocumenteerd te worden.

De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts.

Houderschap richtlijn

De houder van de richtlijn moet kunnen aantonen dat de richtlijn zorgvuldig en met de vereiste deskundigheid tot stand is gekomen. Onder houder wordt verstaan de redactie van de richtlijn Palliatieve Zorg die de richtlijn autoriseren.

IKNL draagt zorg voor het beheer en de ontsluiting van de richtlijn.

Intellectuele eigendomsrechten

De intellectuele eigendomsrechten met betrekking tot de site www.pallialine.nl en afgeleide producten van deze website berusten bij IKNL en houder van de richtlijn. Het is de gebruiker van deze site niet toegestaan de inhoud van richtlijnen (gedeeltelijk) te verveelvoudigen en/of openbaar te maken, zonder de uitdrukkelijke schriftelijke toestemming van IKNL en houder van de richtlijn. U kunt een verzoek voor toestemming richten aan IKNL, Postbus 19001, 3501 DA Utrecht. IKNL behandelt dit verzoek samen met de relevante houder van de richtlijn.

Het is toegestaan een deeplink op te nemen op een andere website naar de website www.pallialine.nl of naar richtlijnen op deze website.

Tevens mag de informatie op deze internetsite wel worden afgedrukt en/of gedownload voor persoonlijk gebruik.

Externe links

De website www.pallialine.nl en afgeleide producten van deze website bevatten links naar websites die door andere partijen dan IKNL worden aangeboden. Deze links zijn uitsluitend ter informatie. IKNL heeft geen zeggenschap over deze websites en is niet verantwoordelijk of aansprakelijk voor de daarop aangeboden informatie, producten of diensten.

Bescherming persoonsgegevens

Door gebruikers verstrekte persoonsgegevens ten behoeve van de mailservice of de inlogmogelijkheid van www.pallialine.nl zullen door IKNL vertrouwelijk worden behandeld. Gegevens zullen niet worden verstrekt aan derden.