

Aus dem Zentrum für Palliativmedizin
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. R. Voltz

Atemnotattacken:
Charakterisierung eines belastenden Symptoms bei Patienten mit
fortgeschrittenen, lebenslimitierenden Erkrankungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines doctor rerum medicinalium
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Vera Weingärtner
aus Bad Soden am Taunus

promoviert am 06.08.2014

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2014

Druck: Copy-Star Druck & Werbung GmbH, Köln

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. Dr. h. c. Th. Krieg

1. Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. med. R. Voltz
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. C. H. Albus
3. Berichterstatter: Professor Dr. med. L. Radbruch

Erklärung:

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von den an den Publikationen beteiligten Ko-Autoren erhalten.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar, noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Köln, den 06.02.2014

Die Daten zu den Charakteristika von Atemnotattacken (Artikel 1) wurden im Rahmen der *Episodic Breathlessness Study* durch das Cicely Saunders Institute am King's College London sowie der vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) geförderten Studie *Symptomverläufe bei Patienten mit einer ernsthaften Erkrankung - Unterstützung im eigenen Zuhause* (SYMPATIE, DRKS00000312, BMBF 16KT0951) im Institut für Palliative Care e. V. (ipac) in Oldenburg erhoben und mir unbereinigt zur Verfügung gestellt.

Die elektronische Aufbereitung und Zusammenführung der Daten aus beiden Studien, die Plausibilitätschecks und Bereinigung der Daten sowie die Datenanalyse und Ergebnisaufbereitung wurden selbstständig von mir durchgeführt. Beratende Unterstützung erhielt ich von Frau Prof. Dr. med. Claudia Bausewein und Herrn Privatdozent Dr. med. Steffen Simon. Bei der Manuskripterstellung einschließlich der Interpretation und Einbettung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand war ich federführend beteiligt. Unterstützung erhielt ich hierbei von allen Ko-Autoren.

Die Delphi-Befragung zur Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken (Artikel 2) wurde gemeinsam von mir und den Ko-Autoren (Studiengruppe) methodisch geplant und umgesetzt. Zu Beginn der methodischen Planung habe ich eine umfassende Literaturrecherche und – Aufbereitung durchgeführt. Die Teilnehmerrekrutierung, die Datenerhebung einschließlich der Erstellung der Online-Fragebögen erfolgte federführend durch mich. Bei der Erstellung und der Pilotierung der Fragebögen erhielt ich Unterstützung von allen Ko-Autoren. Die Ergebnisanalyse, -aufbereitung und -darstellung wurde maßgeblich selbstständig durch mich durchgeführt. Unterstützung erhielt ich von Herrn Privatdozent Dr. med. Steffen Simon insbesondere bei der Ergebnisanalyse. Bei der Manuskripterstellung einschließlich der Interpretation und Einbettung der Ergebnisse in den aktuellen Forschungsstand waren Herr Privatdozent Dr. med. Steffen Simon und ich in gleichem Ausmaß beteiligt und wurden durch die anderen Ko-Autoren unterstützt.

Danksagung

Zuerst möchte ich meinem Betreuer Herrn Universitätsprofessor Dr. med. Voltz herzlich für die Möglichkeit zur Durchführung meiner Doktorarbeit im *Zentrum für Palliativmedizin* und für seine freundliche Unterstützung dabei danken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Vorgesetzten Herrn Privatdozent Dr. med. Steffen Simon. Steffen, ich danke dir für deine unermüdliche Unterstützung und Förderung auf fachlicher und persönlicher Ebene. Danke für die angenehme Zusammenarbeit, deine stets konstruktive Kritik, den spannenden fachlichen Austausch und den häufigen Zuspruch, der mir stets geholfen, mich motiviert und Anstoß zu neuen Überlegungen und Perspektiven gegeben hat.

Weiterhin möchte ich mich herzlichst bei allen Ko-Autoren und den MitarbeiterInnen des *ipac* und des *Zentrums für Palliativmedizin* für Ihre Unterstützung und die angenehme Zusammenarbeit bedanken.

Insbesondere möchte ich Frau Professor Claudia Bausewein für Ihre stets hilfsbereite und freundliche Art und die konstruktive fachliche Unterstützung danken.

Auch meiner Kollegin Verena Geffe gilt ein besonderer Gruß. Danke für die vielen aufmunternden Worte und deine aufrichtige und humorvolle Art, die die Büroatmosphäre und den gemeinsamen Arbeitsalltag stets erhellen.

Meiner Familie und meinen Freunden möchte ich ganz herzlich dafür danken, dass sie mir in dieser Zeit mit Verständnis, Rat und Tat zur Seite standen. Insbesondere Jane, Benita und Raik: euch möchte ich für das wiederholte, geduldige Zuhören, den besonderen Zuspruch und die vielen schönen Momente und Ablenkungsmanöver in dieser Zeit danken.

Der Dank an meine Eltern ist unermesslich. Danke für eure immerwährende und bedingungslose Unterstützung, euer Verständnis und die vielen liebevollen Worte und Gesten in dieser Zeit. Ohne euch wäre ich nicht da, wo ich jetzt bin.

Meinen Eltern und allen anderen lieben Menschen, die mich während dieser Phase unterstützt haben.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	4
1.1 Palliativmedizin und Palliativversorgung	4
1.2 (Refraktäre) Atemnot.....	6
1.2.1 Definition und Terminologie	6
1.2.2 Prävalenz	7
1.2.3 Symptomerfassung – Instrumente zur (Selbst-)Einschätzung	7
1.2.4 Therapie der refraktären Atemnot.....	8
1.2.5 Auswirkungen von Atemnot auf den Patienten und Angehörige....	10
1.2.6 Erscheinungsformen von Atemnot.....	11
1.3 Atemnotattacken	12
1.3.1 Definition und Terminologie	12
1.3.2 Prävalenz	14
1.3.3 Charakteristika.....	14
1.3.4 Therapie von Atemnotattacken.....	15
1.3.5 Auswirkungen speziell von Atemnotattacken auf das Leben der Patienten	16
1.4 Zusammenfassung und Relevanz der vorliegenden Arbeit	16
2 Ziel- und Fragestellung	18
3 Artikel 1 Charakteristika von Atemnotattacken	19
4 Artikel 2: Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken	25
5 Diskussion	37
5.1 Ergebnisinterpretation und Vergleich mit der Literatur	38
5.1.1 Charakteristika von Atemnotattacken (Artikel 1).....	38
5.1.2 Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken (Artikel 2)	39
5.2 Implikationen für die Praxis	43
5.3 Implikationen für die Forschung	44
5.3.1 Offene Fragen für die deskriptive Symptomforschung.....	45
5.3.2 Offene Fragen für die klinische Forschung	46
5.4 Methodische Stärken und Schwächen	48

5.4.1 Charakteristika von Atemnotattacken (Artikel 1).....	48
5.4.2 Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken (Artikel 2)	49
6 Zusammenfassung.....	51
7 Literaturverzeichnis	52
8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen.....	62
9. Anhang	63
9.1 Ansicht der Onlinebefragung in der 1. Delphi-Runde	63
9.2 Ansicht der Onlinebefragung in der 2. Delphi-Runde	79
9.3 Ansicht der Onlinebefragung in der 3. Delphi-Runde	94
9.4 Abbildungsverzeichnis.....	101
10. Lebenslauf.....	102

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
ATS	American Thoracic Society
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CDS	Cancer Dyspnea Scale
COPD	Chronisch Obstruktive Lungenkrankheit
IRM	immediate released morphine
k. A.	keine Angaben
KPS	Karnofsky Performance Status scale
LK	Lungenkrebs
LQ	Lebensqualität
min	Minuten
NCSCCL	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom (Non-small Cell Lung Cancer)
NRS	Nummerische Bewertungsskala
o. Ä.	oder ähnliches
o. g.	oben genannt
PaO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PRO(M)	Patient Reported Outcome (Measure)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SW	Spannweite
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Palliativmedizin und Palliativversorgung

Die Palliativmedizin widmet sich der Behandlung und Begleitung von Patienten mit einer nicht heilbaren, progredienten und lebenslimitierenden Erkrankung [31]. Die Palliativversorgung (*Palliative Care*) ist nach der Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, die mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen.[126] Dies geschieht durch die Vorbeugung und Linderung von Leiden, durch die frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung sowie umfassende Behandlung von Schmerzen und anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art.[126]

Gemäß den Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und Fachgesellschaften soll die Palliativversorgung bereits frühzeitig im Krankheitsverlauf einer nicht heilbaren, lebenslimitierenden Erkrankung greifen, d. h. ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung und nicht wie häufig assoziiert ausschließlich zur Betreuung von sterbender Menschen in den Terminalphase.[94,126] Eine palliativmedizinische Versorgung schließt heutzutage auch nicht den zeitgleichen oder ergänzenden Einsatz von palliativen Therapiemaßnahmen (z. B. eine nicht-kurative Chemo- oder Strahlentherapie) und damit lebensverlängernde Interventionen aus. Hier gewinnt die sogenannte Frühintegration (*early integration*) von spezialisierter Palliativmedizin an Bedeutung, die insbesondere in der Onkologie zunehmend an Relevanz und Akzeptanz zur Verbesserung der Versorgung und der Lebensqualität der Patienten gewinnt und die von führenden medizinischen Fachgesellschaften empfohlen wird.[79,94,114,126] Beispielhaft hat die wegweisende randomisierte klinische Studie (RCT) von Temel et al. an Patienten mit metastatischem Lungenkrebs verdeutlicht, dass die Frühintegration im Vergleich zur onkologischen Standardbehandlung die Lebensqualität und darüber hinaus auch die Lebenserwartung deutlich erhöhen und zudem die Depressionsgefahr verringern kann.[118]

Die Palliativmedizin ist ein Ansatz, der das Leben bejaht und die aktive Sterbehilfe ablehnt.[31,38]

Um den komplexen Anforderungen einer Palliativversorgung gerecht zu werden, empfiehlt u. a. die Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin die Betreuung durch ein multiprofessionelles Team, dass neben spezialisierten Ärzten und Pflegekräften auch Psychologen, Sozialarbeiter, Therapeuten (z. B. Physio-, Ergo-, Kunst- und Musiktherapeuten), Seelsorger sowie Ehrenamtliche einbezieht.[31] In Deutschland wurde die Palliativmedizin mit dem GKV-Wettbewerbs-Stärkungsgesetz 2007 gesetzlich für die ambulante Versorgung verankert (§37b und §132d SGB V). Gesetzlich versicherte Patienten mit einer nicht heilbaren, fortschreitenden und weit fortgeschrittenen Erkrankung bei zugleich begrenzter Lebenserwartung haben Anspruch auf spezialisierte ambulante Palliativversorgung, wenn "eine besonders aufwändige Versorgung" benötigt wird und die Leistung von einem Vertrags- oder Krankenhausarzt verordnen wird.

Ein wesentlicher Bestandteil der palliativmedizinischen Versorgung ist die Symptomlinderung.[31,38,43,79,94,126] Neben der Behandlung von Schmerzen liegt der Fokus auf weiteren refraktären Symptomen, die als solche definiert sind, wenn die Beschwerden trotz optimaler Therapie der Grunderkrankung fortbestehen, z. B. eine Atemnot bei Lungenkrebspatienten, die eine chemotherapeutische Versorgung erhalten.[15,31,34,38]

Die Symptombelastung ist bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer lebenslimitierenden Erkrankung, z. B. Krebs, Chronisch Obstruktive Lungenkrankheit (COPD) oder Chronische Herzinsuffizienz, hoch wirkt sich negativ auf die Lebensqualität aus.[7,14,59,76,92,103,116,119,120,124] Beispielweise ist die Prävalenz von Atemnot bei Krebspatienten trotz optimaler onkologischer Therapie hoch und kann die Mobilität und Lebensqualität dieser Patienten in ihrer letzten Lebensphase stark einschränken.[47,51,58,103] Gleichzeitig sind die symptomatischen Therapiemöglichkeiten bislang durch eine begrenzte Evidenz und einen Innovationsmangel eingeschränkt. Off-label-use ist häufig und viele Symptome und Beschwerden können trotz einiger Erfolge (z. B. in der Schmerztherapie) nur unzureichend gelindert werden. Ein gegenwärtiges Ziel der Palliativmedizin ist demnach die Umsetzung aussagekräftiger klinischer Studien zur Erforschung wirksamer Optionen für die symptomatische Therapie belastender Symptome bei Patienten mit unheilbaren Erkrankungen, z. B. refraktäre Atemnot.[2,61,63,71,104]

1.2 (Refraktäre) Atemnot

1.2.1 Definition und Terminologie

Atemnot wird definiert als *“(...) a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity. The experience derives from interactions among multiple physiological, psychological, social, and environmental factors, and may induce secondary physiological and behavioral responses”*. [93] Diese international anerkannte

Definition der American Thoracic Society (ATS) wurde 1999 im Rahmen eines Konsens Statements erarbeitet und kürzlich in einem Update bestätigt. [4,93]

Atemnot ist demnach ein subjektives Erleben von erschwerter Atmung, die unterschiedliche Empfindungen hervorrufen und bezüglich der Intensität variieren kann. Die Subjektivität ergibt sich aus den unterschiedlichen Dimensionen der Atemnot: neben der sensorischen wirkt auch eine affektive Komponente auf das Symptomerleben ein, die das unangenehme Gefühl durch Atemnot und ihre emotionalen Auswirkungen beschreibt. [78,122,123] Als sogenanntes subjektives Symptom obliegt die Wahrnehmung der Atemnot deshalb einzig dem Patienten und kann nicht valide durch objektive Parameter, z. B. physiologische Messgrößen wie der Sauerstoffgehalt des Blutes, die Herz- oder die Atemfrequenz, gemessen werden. [62,93]

Atemnot wird als refraktär bezeichnet, wenn sie trotz optimaler Therapie der Grunderkrankung oder der vermuteten Ursache persistiert (z. B. Fortbestehen der Atemnot bei Patienten mit einem Lungenkrebs trotz optimaler systemischer Krebstherapie) und eine symptomatische Therapie notwendig macht. [15,34]

Da sich die Art der empfundenen Atemnot substantiell unterscheiden kann, wird die Atemnot zunehmend als ein Überbegriff für verschiedene Symptomausprägungen verstanden. Diese Erscheinungsformen und der derzeitige Stand der Therapie werden in den Abschnitten 1.2.6 und 1.2.4 erläutert.

Sowohl im Englischen als auch im Deutschen existieren unterschiedliche Begriffe für das Symptom Atemnot, die in der Literatur synonym verwendet werden, z. B. *Luftnot*, *Kurzatmigkeit*, *erschwertes Atmen* oder *Dyspnoe* im Deutschen und *dyspn(o)ea*, *breathlessness*, *shortness of breath* oder *difficulty*

breathing im Englischen. In der vorliegenden Arbeit werden die Begriffe Atemnot bzw. *breathlessness* verwendet.

1.2.2 Prävalenz

Die (*refraktäre*) Atemnot ist ein häufiges und belastendes Symptom bei Patienten mit einer fortgeschrittenen, unheilbaren Erkrankung. Die Angaben zur Prävalenz variieren in der Literatur je nach der Grunderkrankung der Patienten. Bei Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer Krebserkrankung wird die Prävalenz der Atemnot mit etwa 50% angegeben, bei Lungenkrebs (LK) mit bis zu 70%, bei einer chronischen Herzinsuffizienz zwischen 70-90% und bei einer Chronisch Obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) mit bis zu 95%. [14,24,35,116]

1.2.3 Symptomerfassung – Instrumente zur (Selbst-)Einschätzung

Da Atemnot ein subjektives Symptom ist, gilt die Selbst-Einschätzung durch den Patienten als Gold-Standard. [62,74,83,93] Zur Selbst-Einschätzung von (*refraktärer*) Atemnot existiert eine Vielzahl etablierter Instrumente, von denen sich jedoch bislang keines als universeller Standard etabliert hat. [9,10,22,33,72] Multidimensionale Bewertungsinstrumente wie z. B. die Cancer Dyspnea Scale (CDS), [117] der Chronic Respiratory Disease Questionnaire, [50] oder der Dyspnea-12 [127] eignen sich für eine umfassende Beschreibung der unterschiedlichen Facetten des Symptoms sowie der Auswirkungen auf den Patienten. [10,33,93] Im klinischen Alltag sind dagegen eindimensionale Skalen meist praktikabler. [9,24,72,74] Meist wird die Atemnot durch die Intensität beschrieben, die sich valide eindimensional abbilden lässt, z. B. numerisch auf einer Numerischen Bewertungsskala (NRS), visuell auf der Visuellen Analogskala (VAS) oder kategorial auf der modifizierten Borg Skala. [9,33,34] Für die klinische Forschung wird als Maß zur Einschätzung der refraktären Atemnot von internationalen Atemnotexperten in der Palliativmedizin derzeit die durchschnittliche Atemnotintensität innerhalb der letzten 24 Stunden sowie zum aktuellen Moment, gemessen auf einer NRS oder der mod. Borg empfohlen. [34,74]

Zunehmend wird in klinischen Studien nicht nur die Atemnotintensität, sondern auch die affektive Komponente von Atemnot, d. h. das „unangenehme Gefühl durch Atemnot“ (*unpleasantness*) oder die von der Atemnot ausgelöste Angst (*anxiety*) miterhoben.[22,74,93]

Die ATS empfiehlt in ihrem aktuellen Statement sogar drei Dimensionen der Atemnot zu berücksichtigen: 1) das „sensorisch wahrnehmende Erleben“ (*„sensory-perceptual experience“*), 2) die „affektive Belastung“ (*„affective distress“*) und 3) die „Auswirkungen oder Belastungen durch das Symptom“ (*„symptom impact or burden“*).[93]

1.2.4 Therapie der refraktären Atemnot

Zur symptomatischen Therapie der refraktären Atemnot stehen derzeit drei Behandlungsstrategien zur Verfügung: Allgemeinmaßnahmen, nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapieverfahren.[11,105]

Eine zentrale Allgemeinmaßnahme ist die Beruhigung des atemnotigen Patienten, da Atemnot immer auch eine emotionale Komponente besitzt und durch Angst oder Panik verschlimmert wird (s. Abschnitt 1.2.5). Eine Art Notfallplan zu entwickeln für akute Situationen, wie z. B. Atemnotattacken (s. Abschnitt 1.3), ist hilfreich damit der Patient und seine Angehörigen wissen, was sie tun können.[11,105] Atemnotige Patienten empfinden meist einen Luftzug um die Nase als lindernd. Studien haben einen lindernden Effekt von nasal applizierten Gasen herausgestellt, der vermutlich von rein durch den Luftzug und unabhängig vom Gas (Sauerstoff oder Raumluft) stimulierte Rezeptoren in der Nase durch den Trigeminalgang vermittelt wird.[3,75,81,102] Dies kann z. B. zunächst durch ein geöffnetes Fenster oder eine offene Zimmertür als Allgemeinmaßnahme unterstützt werden.[11] Die Hypothese wird auch durch klinische Studien zum Einsatz von Handventilatoren gestützt.[44] Hand-Ventilatoren bieten eine wirksame und praktische nicht-medikamentöse Behandlungsalternative für atemnotige Patienten ohne Hypoxämie.[44,75] Sie sind einfach zu handhaben, kostengünstig und bewirken den als atemnotlindernd beschriebenen Effekt des Luftzuges um die Nase. Neben der Wirksamkeitsstudie von Galbraith empfehlen auch Abernethy et al. mit ihrer in der Lancet publizierten RCT den Handventilator als geeignete Alternative zur Sauerstofftherapie.[3] Auch Tisch-, Stand- oder Wandventilatoren können in

Erwägung gezogen werden.[8] Weiterhin sind Rollatoren, ein Gehstock oder Halterungen an der Wand zur Unterstützung des Laufens in der Wohnung sowie Atemtraining durch Physio- oder Atemtherapeuten und zusätzliche Entspannungsübungen mit positivem Einfluss auf die Angst- und Panikkomponente der Atemnot mögliche Alternativen.[8,11,22] Weitere Informationen zu nicht-pharmakologische Maßnahmen mit potenziell linderndem Effekt auf die Atemnot sind in einem Cochrane review zusammengestellt.[8]

Die Gruppe der Opioide sind die Mittel der ersten Wahl bei der medikamentösen Behandlung von Atemnot.[11,75,98] Es liegen Wirksamkeitsnachweise für Morphin, Dihydrocodein und Diamorphin bei Patienten mit Tumorerkrankungen, COPD und chronischer Herzinsuffizienz vor und dabei für die orale und parenterale, nicht aber für die vernebelte Applikationsform.[1,23,68] Eine oft befürchtete klinisch signifikante Atemdepression ist bei sachgemäßer Anwendung ist nicht zu erwarten, eine Obstipationsprophylaxe wird dagegen empfohlen.[23,37,70]

Aktuell wird in klinischen Studien der Frage nachgegangen, ob schnell wirksames Fentanyl (z. B. bukkal, sublingual, intranasal), die bisher in der Schmerztherapie Anwendung finden, gegen Atemnot wirksam und indiziert sind, v. a. bei Atemnotattacken (s. Abschnitt 1.3).

Benzodiazepine werden häufig in der Palliativmedizin eingesetzt, obwohl die Wirksamkeit bislang nicht nachgewiesen ist.[108] Da mit einer Atemnot häufig Angst und Panik einhergehen und diese sie noch verstärken, wird eine angstlösende Begleittherapie als hilfreich eingeschätzt.[11]

Sauerstoff ist zur Linderung von Atemnot indiziert bei Patienten mit einer Hypoxämie ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$) und bei einigen Patienten mit einer COPD ohne Hypoxämie.[66] Bei nicht-hypoxämischen Patienten mit anderen Grunderkrankungen gibt es jedoch keine Hinweise zur Wirksamkeit von Sauerstoff für die Linderung der refraktären Atemnot: vier systematische Übersichtsarbeiten und eine RCT schlussfolgern, dass es keinen klaren Zusatznutzen durch die Sauerstofftherapie im Vergleich zu Raumluft oder Placebo für die Atemnotlinderung bei Patienten mit einer fortgeschrittenen, unheilbareren Erkrankung gibt.[3,12,21,45,121] Insgesamt ist Sauerstoff somit

seltener indiziert, als es derzeit die Praxis vermuten lässt und sollte nur im Einzelfall dann eingesetzt werden, wenn die Therapie mit Raumluft und weniger belastender Interventionen (z. B. Handventilatoren) als weniger wirksam beurteilt wurde.

1.2.5 Auswirkungen von Atemnot auf den Patienten und Angehörige

Zahlreiche qualitative Studien haben schwerwiegende und vielfältige Belastungen und Auswirkungen von refraktärer Atemnot auf das Gefühlsleben und den Alltag der betroffenen Patienten und ihren Angehörigen beschrieben. Beispielweise wurde das Symptom Atemnot insbesondere bei Patienten mit Krebs und COPD mit einem Verlust der Funktionsfähigkeit und als Vorzeichen eines nahenden Todes assoziiert, bewirkte akut Todesangst und nachwirkend Hoffnungslosigkeit bei Patienten.[16,47,53,57]

Angst verursacht Atemnot bei den meisten Patienten und umgekehrt kann auch die Angst Atemnot auslösen, was im sogenannten „*dyspnea-anxiety-dyspnea cycle*“ beschrieben wird.[6]

In einer qualitativen Interviewstudie schilderten Lungenkrebspatienten, dass die Atemnot ihr ganzes Leben dominierte und sie zunehmend die Freude an jeglicher Aktivität verloren.[57] Giacomini et al. berichten ähnliche bedrückende Erlebnisse in ihrer aktuellen systematischen Übersichtsarbeit über die Auswirkungen der Atemnot auf das soziale Leben bei Patienten mit COPD.[47] Einschränkungen der Funktionsfähigkeit und eine soziale Isolation berichteten auch diverse andere Studien an COPD- oder Krebspatienten.[36,52,53,58,76,124] Im Rahmen einer qualitativen Studie zur Symptomlast von COPD Patienten bewerteten elf von 18 Studienteilnehmern die Atemnot als das insgesamt am meisten belastende aus 18 Symptomen.[52] Gleichzeitig bleibt das Symptom bei COPD Patienten oft unentdeckt, da viele Patienten sich dafür schämen, auf die Hilfe von anderen angewiesen zu sein oder sich als Last für ihre Angehörigen empfinden.[52,53]

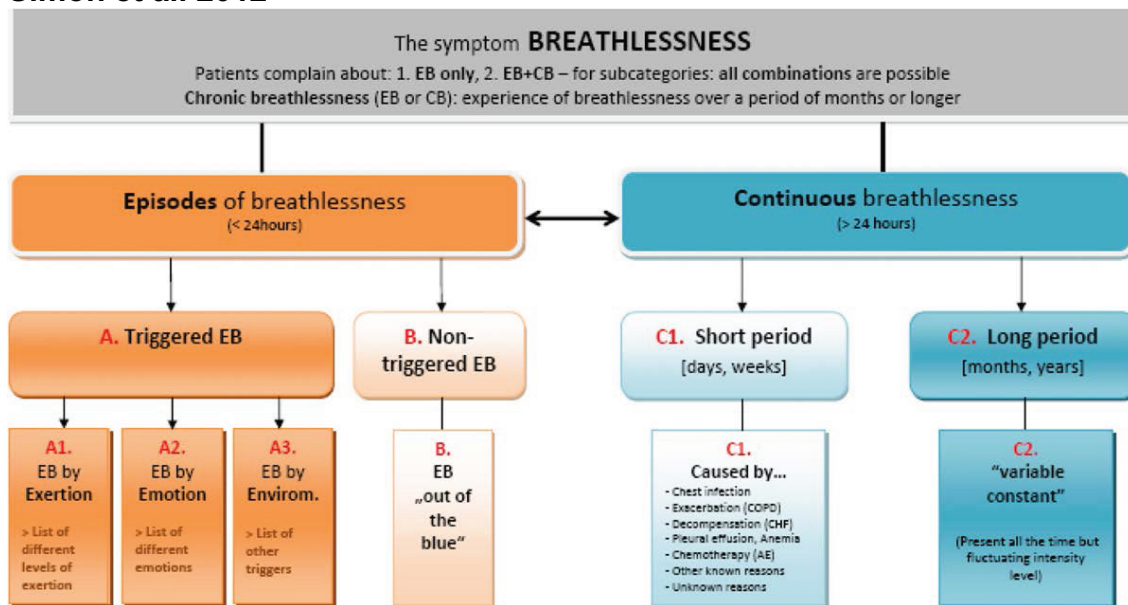
Mittlerweile bestätigen zahlreiche quantitative Untersuchungen bei Patienten mit COPD oder Krebs Einschränkungen der Lebensqualität durch den Einfluss von Atemnot.[58,67,84,91,113]

Eine aktuelle systematische Literaturübersichtsarbeit fasst die psychosozialen Auswirkungen der betreuenden Angehörigen von atemnotigen COPD Patienten als „Echo“ derer zusammen.[47] Ebenso wie die Patienten selbst erlebten Angehörige demnach häufig starke Angst, Schlafstörungen, Depressionen, Unsicherheit über die Zukunft und darüber hinaus Hilflosigkeit in der akuten Atemnotsituation. Diese Folgen konnten bei akuten Atemnotattacken ein überwältigendes Ausmaß annehmen. Weiterhin berichteten Angehörige Schwierigkeiten den Beruf und ihre sozialen Kontakte aufrecht zu erhalten als soziale Folge der Pflege atemnotiger COPD Patienten.

1.2.6 Erscheinungsformen von Atemnot

Die Atemnot wird zunehmend als Überbegriff für verschiedene Symptomausprägungen verstanden, da sich die Art und Weise der Symptommanifestation substanziell unterscheiden kann. Im Bereich der refraktären Atemnot differenzieren Patienten in Abhängigkeit von der Dauer des Symptoms vor allem zwei Erscheinungsformen - kontinuierliche und episodische Atemnot (Atemnotattacken).[57,90,99,107] Kontinuierliche Atemnot beschreibt einen Zustand von dauerhaft eingeschränkter Atmungsfähigkeit, die über Tage bis Jahre mit schwankender Intensität anhält.[90,107] Atemnotattacken beschreiben hingegen ein intermittierendes, zeitlich begrenztes Vorkommen von klinisch signifikanter Atemnot.[90,99,107] Im Rahmen einer qualitativen Interviewstudie zum Erleben von Atemnot und Atemnotattacken an 51 Patienten mit einer fortgeschrittenen malignen oder nicht-onkologischen Erkrankung konnten Simon et al. ausgehend von der Unterteilung kontinuierlicher und intermittierender Atemnot nach Reddy et al. eine differenzierte Kategorisierung von Atemnot entwickeln (Abbildung 1).[99,107]

Abbildung 1: Kategorisierungsschema von refraktärer Atemnot nach Simon et al. 2012



Nach Simon et al. 2012.[107]

CB Continuous breathlessness, EB Episodes of breathlessness.

Die Unterscheidung von kontinuierlicher Atemnot und Atemnotattacken baut auf dem differenzierten Verständnis von Schmerz auf. In der Schmerzforschung werden der Dauerschmerz (*background pain*) und Schmerzattacken (*breakthrough pain*) bereits seit den 1990er Jahren unterschieden.[96] Diese Differenzierung hat zu einem vertieften Symptomverständnis geführt, eine präzisere Schmerzeinschätzung sowie die Entwicklung wirksamer Medikamente zur Prävention und Linderung von Schmerzattacken ermöglicht.[27,28]

Atemnotattacken sind im Gegensatz zu Schmerzattacken bislang kaum empirisch erforscht. Ebenso wie für die Schmerztherapie scheint jedoch für eine effektive Therapie die Differenzierung der Art der Atemnot notwendig. Der folgende Abschnitt 1.3 gibt als Basis für die nachfolgenden Untersuchungen einen Überblick zum Wissensstand über Atemnotattacken.

1.3 Atemnotattacken

1.3.1 Definition und Terminologie

Atemnotattacken sind im Gegensatz zur Atemnot im Allgemeinen bislang kaum empirisch erforscht und es existiert keine einheitliche Definition und

Terminologie - das war das zentrale Ergebnis eines systematischen Literaturreviews zur Definition, Charakteristika und Patientenerfahrungen von Atemnotattacken im Jahr 2011.[106] Aus 7.584 Treffern konnten nur 27 Studien ausfindig gemacht werden, in denen Atemnotattacken überhaupt genannt oder beschrieben wurden und nur in acht davon wurden Atemnotattacken als primärer Endpunkt untersucht.[106] Eine einzige quantitative Beobachtungsstudie an Krebspatienten verfügte über eine klare Definition von Atemnotattacken, die wie folgt lautete: „eine klinisch signifikante Verschlimmerung der Atemnot bei Patienten mit kontinuierlicher Atemnot oder mit intermittierender Erscheinung“ („*a clinically significant aggravation of dyspnoea in patients with continuous dyspnoea or occurring intermittently*“).[99] Manche Autoren umschrieben das Symptom ohne eine eindeutige Definition zu geben, beispielweise wurden speziell schwerwiegende Atemnotattacken ereignisgeleitet damit umschrieben, dass sie eine Notfallmedikation oder Krankenhauseinweisung erforderten.[6,20,89] Andere Autoren bezogen sich auf die allgemeine Definition von Atemnot der ATS, oder beschrieben Atemnotattacken erst als Ergebnis einer qualitativen Studie, die zunächst auf das Erleben von Atemnot im Allgemeinen zielte.[16,90] Hensch et al. spezifizierten die Atemnot anhand bestimmter Auslöser, z. B. belastungsinduzierte Atemnot(attacken).[57]

Atemnotattacken können sowohl in Kombination mit kontinuierlicher Atemnot als auch unabhängig davon als separates Symptom auftreten.[99,107] Hierin unterscheiden sich Atemnot- von Schmerzattacken, die laut Definition das Vorhandensein von Dauerschmerz erfordern.[28,96]

Bislang gibt es unterschiedliche Ansätze zur Kategorisierung von Atemnotattacken basierend auf qualitativen Forschungsmethoden, die dem systematischen Review entnommen werden können.[106] Die vorliegende Arbeit baut auf dem in Abschnitt 1.2.6 präsentierten Schema von Simon et al. auf (Abbildung 1). Ausgehend von der Differenzierung in kontinuierliche und intermittierende Atemnot wurde basierend auf Patientenerfahrungen weiter unterschieden zwischen 1. Atemnotattacken mit bekanntem Auslöser (Trigger) oder 2. Atemnotattacken ohne bekannte Auslöser.[107] Die Atemnotattacken

mit bekanntem Auslöser konnten weiter gruppiert werden nach drei typischen Arten: 1. durch körperliche Belastung (z. B. Treppensteigen, Gehen, Sprechen), 2. durch Emotionen (A2, z. B. Angst, Panik, Ärger) oder 3. durch Umweltfaktoren (A3, z. B. Rauch, kalte Luft) ausgelöst.

Entsprechend dieser unterschiedlichen Herangehensweisen zur Definition und Kategorisierung des Symptoms Atemnotattacken besteht derzeit auch eine breite Begriffsvielfalt im internationalen Sprachgebrauch: „*episode of breathlessness/dyspnea*“, [16,77] „*attack of breathlessness*“, [90] „*acute dyspnea*“, [56] „*breakthrough dyspnea*“, [99] „*intermittent / exertional dyspnea*“, [90] „*acute dyspnoeic episodes*“, [51] „*dyspnea crisis*“ [13,85] sind nur einige der vielseitigen Begriffe, die in der Literatur verwendet werden. Ob alle dasselbe Symptom benennen, ist auf Grund der mangelhaften Definitionen und Beschreibungen unklar.

1.3.2 Prävalenz

Aufgrund einer fehlenden einheitlichen Definition von Atemnotattacken existieren bislang keine eindeutigen Angaben zur Prävalenz. Bisher existieren Angaben für onkologischen Patienten, die unter refraktärer Atemnot litten. O'Driscoll berichteten eine Prävalenz von 85% bei Patienten mit Lungenkrebs (n=52; qualitatives Patienteninterview). [90] Reddy et al. erhoben in ihrer Stichprobe an Patienten mit diversen Krebs-Entitäten im fortgeschrittenen Stadium eine Prävalenz von 80% (n=70; Atemnot definiert durch einen Mindestwert von 1 auf der NRS 0-10). [99]

1.3.3 Charakteristika

Als zusammenfassendes Ergebnis des Literaturreviews von Simon et al. wurden Atemnotattacken als intermittierend, von einer hohen Atemnotintensität, zumeist täglicher Frequenz und einer tendenziell kurzen Dauer von häufig 5-20 Minuten beschrieben. [106] Die methodische Qualität der bisherigen Studien mit Angaben zu Symptomcharakteristika von Atemnotattacken war jedoch mit Ausnahme der Querschnittsstudie von Reddy et al. schwach, das Studiendesign qualitativ, die Stichgruppengrößen klein und der Fokus lag überwiegend auf onkologischen Patienten. [106] Zudem wurden

unterschiedliche Herangehensweisen zur Erfassung der Charakteristika verwendet, sodass nur grobe allgemeine Aussagen dazu getroffen werden können.

Mit dem Ziel, Atemnotattacken exploratorisch bei Patienten mit den häufig betroffenen Krankheitsbildern (d. h. Lungenkrebs, COPD, chronische Herzinsuffizienz und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)) zu charakterisieren, wurden daher zwei prospektiven Studien initiiert, die bezüglich der Charakteristika von Atemnotattacken dieselbe Erhebungsmethoden einsetzten. Die erhobenen Daten wurden als Teil der vorliegenden Arbeit zusammengeführt und ausgewertet. Weitere Informationen zu den zu Grunde liegenden Studien und den Analysemethoden und –Ergebnissen können der vorgestellten Publikation entnommen werden (s. Artikel 1).

1.3.4 Therapie von Atemnotattacken

Die Therapiesituation von Atemnotattacken ist bislang unbefriedigend. Unter anderem auf Grund der mangelnden Klarheit über die Symptomcharakteristika ist die Evidenzlage zu möglichen effektiven Therapieoptionen unzureichend und beispielweise die Effektivität von Opioiden bislang ungeklärt.[70] Medikamentös wird in der Praxis standardmäßig nicht-retardiertes Morphin (IRM (*immediate released morphine*)) eingesetzt, das bei der Behandlung von Schmerzattacken einen durchschnittlichen Wirkungseintritt nach 20-30min zeigt.[42] Einzelne Studien dokumentieren die Wirkung von bestimmten Opioiden, darunter zeigten Fallserien eine Wirkung von intranasalem oder oral-transmukosalem Fentanyl.[13,46,111] Eine Pilot-RCT zeigt eine nicht signifikante Tendenz zur Reduzierung der Intensität und des unangenehmen Gefühls von belastungsinduzierter Atemnot durch die vernebelte Applikation von Fentanyl-Zitrat im Vergleich zu Plazebo bei COPD Patienten.[69] Demgegenüber ergaben zwei Pilot-RCT mit Krebspatienten keine signifikanten Unterschiede zwischen vernebelter oder systemischer Verabreichung von Hydromorphon und Plazebo (vernebelte Sole) bzw. oral-transmukös verabreichtem Fentanyl-Zitrat und Plazebo bezüglich der Atemnotlinderung [20,95]

1.3.5 Auswirkungen speziell von Atemnotattacken auf das Leben der Patienten

Atemnotattacken haben sowohl Auswirkungen auf das seelische als auch die körperliche und soziale Funktionsfähigkeit der Patienten. Wie bei der Atemnot im Allgemeinen stehen auch akute Atemnotattacken in einer dynamischen Beziehung mit dem Empfinden von Angst und Panik sowie der allgemeinen seelischen Funktionsfähigkeit.[6,16,47] Bezüglich Atemnotattacken beschrieben Patienten mit Lungenkrebs oder einer COPD zusätzlich, dass das Symptom direkt mit dem nahenden Tod assoziiert wird und die Todesangst dadurch noch verstärkt wird.[16,90]

Reddy et al. beschreiben in ihrer Beobachtungsstudie eine negative Auswirkung von Atemnotattacken auf die Geh- und Arbeitsfähigkeit, die allgemeine Aktivität und die Freude am Leben bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen.[99]

1.4 Zusammenfassung und Relevanz der vorliegenden Arbeit

Zusammenfassend sind Atemnotattacken eine intermittierende, zeitlich begrenzte Symptomintensivierung von Atemnot, die in der Praxis hoch prävalent und sehr belastend für Betroffene und ihre Angehörigen sind. Die Charakteristika und Ausprägungen sind jedoch noch mangelhaft empirisch erforscht und es existiert keine einheitliche internationale Definition des Symptoms. Als Konsequenz ist das Symptomverständnis in der Praxis unzureichend und eine effektive Therapie kaum möglich. Dadurch wird nicht nur die Lebensqualität schwer kranker Patienten zusätzlich eingeschränkt, sondern zudem belastet dieser Zustand auch die Angehörigen und zuständigen Versorger.

Die Unterscheidung von kontinuierlicher Atemnot und Atemnotattacken baut auf der Differenzierung von Schmerz (chronisch vs. Durchbruchsschmerzen) auf, die in der Schmerzforschung zu einem vertieften Symptomverständnis, einer präziseren Schmerzeinschätzung und zur Entwicklung wirksamer Medikamente für die Prävention und Linderung von Schmerzattacken geführt haben.[26,27,29,128] Die Differenzierung der unterschiedlichen Formen von Atemnot hat bislang hingegen keine Berücksichtigung im Statement und der Definition der ATS gefunden.[93] Aufgrund der geschilderten Therapiesituation

ist die Differenzierung jedoch wichtig, um eine patienten- und bedürfnisorientierte Versorgung zu ermöglichen.

Bislang existieren unterschiedliche Schemata zur Kategorisierung von Atemnot und Atemnotattacken, die überwiegend aus qualitativen Studien stammen. Hier bedarf einer Synthese und anschließender Validierung durch Experten, die betroffene Patienten versorgen und an der Erforschung solcher Kategorien beteiligt waren.

Zusammenfassend besteht ein dringender Bedarf darin, eine international anerkannte Definition, Kategorisierung und Terminologie für das Symptom Atemnotattacken zu entwickeln, um eine stabile Basis für zukünftige Forschung zu schaffen und die Vergleichbarkeit der Forschungsergebnisse zu gewährleisten. Erst durch eine internationale Definition und Kategorisierung sowie einen feststehenden Begriff kann ferner ein solides Symptomverständnis in der Praxis ermöglicht und effektive Therapieoptionen bestimmt oder entwickelt werden. Vorab bedarf es mehr Klarheit über die charakteristischen Eigenschaften von Atemnotattacken, die betroffene Patienten beschreiben.

2 Ziel- und Fragestellung

Das übergeordnete Ziel dieser Dissertation besteht darin, einen Beitrag zum Symptomverständnis von Atemnotattacken zu leisten, um damit eine präzisere und nachhaltige Forschung zu ermöglichen und die klinische Versorgung und die Lebensqualität belasteter Patienten verbessern zu können.

Artikel 1

Das Ziel der ersten Untersuchung war es, Atemnotattacken von Patienten mit häufig betroffenen Krankheitsbildern exploratorisch anhand der Charakteristika maximaler Schweregrad (Atemnotintensität), Dauer, Häufigkeit und Zeitpunkt des Auftretens zu beschreiben.

Folgende spezifische Fragestellungen lagen dieser Arbeit zu Grunde:

- 1.) Wie beschreiben betroffene Patienten mit fortgeschrittenen lebenslimitierenden Erkrankungen den maximalen Schweregrad, die Dauer, die Häufigkeit und den Zeitpunkt einer typischen Atemnotattacke?
- 2.) Unterscheiden sich diese Charakteristika je nach der Grunderkrankung der Patienten?

Artikel 2

Das Ziel der zweiten Untersuchung war es, eine internationale Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken mit ausgewiesenen Fachexperten zu entwickeln und formal zu konsentieren.

Folgende Fragestellungen lagen dieser Arbeit zu Grunde:

- 1.) Wie werden Atemnotattacken unter Berücksichtigung der aktuellen Evidenz und Patientenbeschreibungen durch Experten aus dem Bereich Atemnot definiert und
- 2.) wie werden sie kategorisiert?
- 3.) Welcher Terminologie zu Atemnotattacken stimmen Experten aus dem Bereich Atemnot zu?

3 Artikel 1 Charakteristika von Atemnotattacken

Nachfolgend ist mit freundlicher Genehmigung des Verlags Mary Ann Liebert, Inc. eine Kopie der Originalpublikation abgedruckt:

Weingärtner, V, Bausewein, C, Higginson, IJ, Scheve, C, Murtagh, FE, Voltz, R and Simon, ST (2013). Characterizing Episodic Breathlessness in Patients with Advanced Disease. J Palliat Med 16(10): 1275-9.

Die Originalpublikation ist erschienen auf: <http://online.liebertpub.com>

und ist erhältlich unter:

<http://online.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jpm.2013.0087>.

In der Publikation werden die Methoden und Ergebnisse meiner Arbeit beschrieben und dargelegt.

(This is a copy of an article published in the Journal of Palliative Medicine © 2013 [copyright Mary Ann Liebert, Inc.]; Journal of Palliative Medicine is available online at: <http://online.liebertpub.com>).

Characterizing Episodic Breathlessness in Patients with Advanced Disease

Vera Weingärtner, Health Econ,¹ Claudia Bausewein, PhD, MD, MSc,^{2,3}
Irene J. Higginson, BM, BS, BMedSci, PhD, FFPHM, FRCP,³ Christine Scheve, BSc,⁴
Fliss E.M. Murtagh, PhD, MRCP, MSc,³ Raymond Voltz, MD,¹ and Steffen T. Simon, MD, MSc^{1,4}

Abstract

Background: Episodic breathlessness is a common and distressing symptom in advanced cancer and nonmalignant diseases but there is a lack of evidence on the characteristics of the symptom.

Objective: The aim of this study was to determine the duration, severity, frequency and timing of breathlessness episodes in patients with advanced diseases.

Methods: Explorative analysis of pooled cross-sectional data on episodic breathlessness collected in personal interviews with patients suffering from chronic obstructive pulmonary disease, lung cancer, chronic heart failure, or motor neuron disease. Interviews were conducted as part of two studies in the UK and in Germany that included the same questions on duration, frequency, timing, and peak severity of breathlessness episodes. Severity was measured on the modified Borg scale (0–10).

Results: One hundred and twenty-nine patients, 61% male, mean age of 67 years (SD 9.8), were included. The episodes described were mainly short (75% ≤ 10 min), severe (mean 6.5 (SD 2.4), and occurred mostly daily. Frequency of episodes triggered by exertion could hardly be determined as these varied depending on patients' activity.

Conclusion: Our study reveals clinically important information on the characteristics of episodic breathlessness in patients with advanced diseases. Findings have implications for the treatment of episodic breathlessness since most short-acting drugs in use have a longer onset of action compared to the duration of episodes. We need to determine patient-relevant therapeutic targets for future evaluation of adequate pharmacological and non-pharmacological management options that are urgently warranted.

Introduction

BREATHLESSNESS HAS BEEN defined by the American Thoracic Society as “a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity.”¹ It is one of the most common and distressing symptoms in advanced diseases.^{2,3} The prevalence of breathlessness ranges from 90 to 95% in chronic obstructive pulmonary disease (COPD), to about 78% in lung cancer (LC), 60 to 88% in chronic heart failure (CHF) and nearly 100% in motor neuron disease (MND).^{3,4} Episodic breathlessness (synonyms: acute, incident, breakthrough) is one form of

breathlessness. Recent studies suggest the distinction between continuous and episodic breathlessness.^{5–7} Although acute episodes of severe breathlessness are a very frequent and especially burdensome clinical manifestation, research on this symptom is scarce yet.⁸ Only one observational study described characteristics of the symptom in cancer patients.⁵ No study examined patients with different underlying conditions yet.⁸ As a consequence, there is still a lack of knowledge on the characteristics of these episodes and of effective treatment options.^{6,8} Therefore, we aimed to determine the duration, severity, frequency, and time of occurrence of breathlessness episodes in patients with advanced disease.

¹Department of Palliative Medicine, Center of Integrated Oncology (BMBF O1KN1106), Cologne/Bonn and Clinical Trials Unit, University Hospital of Cologne, Cologne, Germany.

²Interdisciplinary Centre for Palliative Medicine, University Hospital, Munich, Germany.

³Department of Palliative Care, Policy and Rehabilitation—WHO Collaborating Centre for Palliative Care and Older People, Cicely Saunders Institute, King's College London, London, United Kingdom.

⁴Institute of Palliative Care, Oldenburg, Germany.

Accepted May 20, 2012.

Methods

This is a planned explorative subanalysis of pooled cross-sectional data that were prospectively collected within two studies. The overall aim is to describe the experiences and characteristics of (episodic) breathlessness in patients with advanced disease. The first study was a longitudinal study assessing patients with LC and COPD in Germany in order to describe the course of breathlessness, other symptoms, distress, and palliative care needs over a period of 12 months. Baseline data, including demographic and clinical data, were obtained in personal interviews followed by monthly telephone interviews. Participants were recruited in two inpatient units and two outpatient clinics in Oldenburg, Germany, from February 2010 to April 2011. The study was supported by the German Federal Ministry of Education and Research. Baseline data about the characteristics of episodic breathlessness were used in our analysis.

The second study was a mixed method, cross-sectional study examining patients with LC, COPD, CHF and MND in the United Kingdom in order to explore the experience of episodic breathlessness. Participants were recruited in five outpatient clinics of two university hospitals in South London in 2010. Further results of the qualitative part of the second study and the description of methods in more detail have been published elsewhere.^{7,9}

Research ethics board approvals have been obtained from the Joint UCL/UCLH Committees on the Ethics of Human Research Alpha (09/H0715/81) in the United Kingdom and the State Medical Chamber of Lower Saxony (Bo/20/2009) in Germany.

Both studies used the same method to obtain data, including the same inclusion and exclusion criteria of participants. Participants needed to be breathless (irrespective the level of severity), ≥ 18 years, without cognitive impairment and with advanced diseases defined as follows:

- LC: primary lung cancer at any stage, cancer of any origin with lung metastases;
- COPD: stage III or IV of the Global Initiative for Obstructive Lung Disease classification;
- CHF: stage II to IV of chronic heart failure according to the New York Heart Association classification;
- MND: all participants with chronic obstructive pulmonary disease suffering from breathlessness.

Herein, we report on the data collected from participants suffering from episodic breathlessness. Episodic breathlessness was defined as "a clinically significant aggravation of dyspnea in patients with continuous dyspnea or occurring intermittently."⁵

Patients were assessed by personal interviews in both studies using the same questions regarding episodic breathlessness. First, the peak severity of breathlessness episodes, that is the maximum severity level of a typical episode as experienced by the patient, was assessed by the modified Borg Scale (0–10).¹⁰ Second, patients were asked to quantify the duration (in seconds, minutes, or hours) and the frequency (per day, per week, or per month) of their episodes. Third, patients were asked to state the timing of their episodes (at night, during the day, or both). Finally, we asked whether patients experienced breathlessness episodes on exertion and/or at rest. In addition to that, functional performance (Karnofsky Performance Status Scale) and severity of breathlessness in general (over the last 24 hours) were assessed (modified Borg scale [0–10]).¹⁰

We used descriptive analysis only because of the explorative approach of data collection (mean, standard deviation [SD], median, range, numbers and percentages [%]). Categories were built post hoc for the characteristics duration and frequency according to the episodes described as some patients could only determine a range rather than a number. Differences between the four underlying diseases were tested using ANOVA for peak severity and Chi-square test for duration ($\leq$ or > 10 minutes) and frequency ($\geq$ or $<$ daily) of episodes ($\alpha = 0.05$). The decision for cut-offs (10 minutes and daily) was based on the findings of Reddy et al. and on clinical relevance.⁵ Some patients reported different manifestations of episodes (e.g., more severe or less severe; at rest or at exertion) which we counted separately in order to consider all relevant information. Therefore, the unit of analysis was episodes of breathlessness rather than patients.

Results

In total, 129 patients (COPD 61, LC 46, CHF 14, MND 8), 79 (61%) male, with a mean age of 67 (SD 9.8; range 39–92) were included. Patient characteristics are summarized in Table 1. All patients experienced episodic breathlessness on exertion, 44 (34%) experienced episodes also at rest and 74 (57%) patients reported continuous breathlessness in addition.

TABLE 1. PATIENT CHARACTERISTICS

	Total n = 129	United Kingdom n = 49	Germany n = 80
Age mean (SD; range)	67 (9.8; 39–92)	68.3 (12.0; 39–92)	66.41 (8.2; 45–85)
Gender n (%): Male	79 (61.2)	29 (59.0)	50 (62.5)
Disease group n (%)	129 (100)	49 (100)	80 (100)
Chronic obstructive pulmonary disease	61 (47.3)	14 (28.6)	47 (58.7)
Lung cancer	46 (35.7)	13 (26.5)	33 (41.3)
Chronic heart failure	14 (10.9)	14 (28.6)	0 (0)
Motor neuron disease	8 (6.2)	8 (16.3)	0 (0)
Karnofsky Performance Status Scale median (range)	70 (30–90)	60 (30–90)	70 (30–90)
Severity of breathlessness in general over 24 hours (modified Borg Scale) mean (SD)	2.8 (2.0)	3.2 (1.7)	2.64 (2.10)

Missing data = 4.

TABLE 2. CHARACTERISTICS OF EPISODES OF BREATHLESSNESS

Characteristic	Number of episodes n ^a	
	n (%) ^a	n (%) cumulative
Peak severity (modified Borg Scale [0–10]) mean (SD) 6.5 (2.4)	n = 146	NA
Duration ^b	n = 141 (100%)	
Seconds	10 (7.1%)	10 (7.1%)
1–5 minutes	63 (44.7%)	73 (51.8%)
6–10 minutes	33 (23.4%)	106 (75.2%)
11–20 minutes	22 (15.6%)	128 (90.8%)
21–60 minutes	7 (5.0%)	135 (95.7%)
Hours	6 (4.3%)	141 (100.0%)
median (range) 1–5 minutes (seconds –hours)		
Frequency	n = 38 (100%) ^c	
1–3/hour	1 (2.6%)	1 (2.6%)
11–23/day	1 (2.6%)	2 (5.3%)
1–10/day	21 (55.3%)	23 (60.5%)
1–6/week	11 (29.0%)	34 (89.5%)
<1 week	2 (5.3%)	36 (94.7%)
1–3/month	2 (5.3%)	38 (100.0%)
Time of occurrence	n = 176 (100%)	
At night	6 (3%)	NA
During the day	147 (84%)	
Both	23 (13%)	

^aTotal number of episodes was higher than number of patients, because 40 patients experienced different manifestations of episodes, and characteristics were assessed for each, separately. In addition, few patients described each characteristic of their episodes and, thus, total numbers of episodes vary per characteristic.

^bFor additional six episodes, patients could not report numbers but ranged the duration as follows: seconds (1), minutes (4), hours (1).

^cThe low number of episodes relates to the difficulty of most patients to determine the frequency of a triggered episode (e.g., by exertion) as “it depends what I am doing.”

NA, not applicable

The characteristics and numbers of breathlessness episodes described by the patients are presented in Table 2. More than 75% of the episodes were described to last ten minutes or less (fig.1). Forty patients reported different manifestations of episodes and these were assessed and counted separately. Therefore, the total number of episodes (*n*) is higher than the number of patients. The number varies between each characteristic because some patients could not describe each of these for their episodes.

There were no statistically significant differences in characteristics between the four underlying diseases (see Table 3).

Discussion

This is the first study on the characteristics of episodic breathlessness including patients with different underlying diseases. Our results suggest that breathlessness episodes are short (75% ≤10 min), severe, and occur daily. The majority of patients could not exactly determine the frequency of episodes, because they varied depending on patients' activity.

Considering these findings, breathlessness episodes show some similar characteristics to breakthrough pain, e.g., high severity and frequency. However, breathlessness episodes seem to differ in a shorter duration since a median duration of 60 minutes is reported for episodes of breakthrough pain—compared to one to five minutes in our study for episodic breathlessness.¹¹

Implications for Clinical Practice and Future Research

Our results on the short duration of breathlessness episodes suggest that patients tend to recover quickly from episodes. The results are supported by a recent study on recovery time of exercise induced breathlessness in patients with thoracic cancer that found a median duration of four minutes.¹² These findings have important implications for the management of episodic breathlessness as the onset of action of immediate release morphine, the standard treatment and only drug group with evidence for the symptomatic relief of breathlessness,

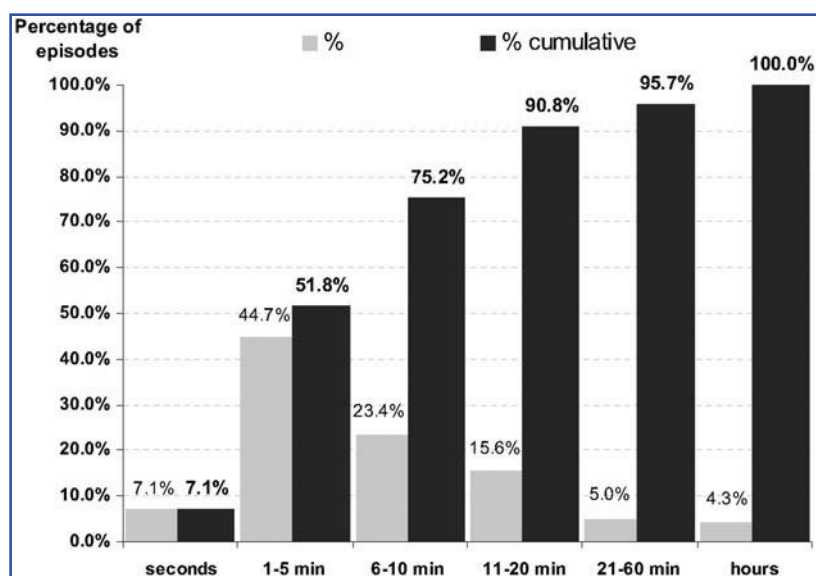


FIG. 1. Duration of the breathlessness episodes described by the patients.

TABLE 3. CHARACTERISTICS OF EPISODES OF BREATHLESSNESS PER DISEASE GROUP

Characteristic	Number of episodes (n)				p-value
	COPD	LC	CHF	MND	
Peak severity <i>n</i> (%)	69	48	18	9	0.262 ^a
mean (SD)	6.8 (2.3)	5.9 (2.6)	6.7 (2.2)	7 (2.2)	
Duration <i>n</i> (%)	69 (100%)	44 (100%)	19 (100%)	9 (100%)	0.056 ^b
Seconds	2 (3%)	2 (5%)	2 (11%)	4 (44%)	
1–5 minutes	29 (42%)	23 (52%)	8 (42%)	3 (33%)	
6–10 minutes	15 (22%)	12 (27%)	4 (21%)	2 (22%)	
11–20 minutes	14 (20%)	6 (14%)	2 (11%)	0 (0%)	
21–60 minutes	4 (6%)	1 (2%)	2 (11%)	0 (0%)	
Hours	5 (7%)	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	
Frequency <i>n</i> (%)	21 (100%)	10 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	0.940 ^c
1–3/hours	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	
11–23/day	0 (0%)	1 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	
1–10/day	13 (62%)	4 (40%)	3 (50%)	1 (100%)	
1–6/week	5 (24%)	4 (40%)	2 (33%)	0 (0%)	
<1week	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
1–3/months	1 (4%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	

^aANOVA was performed to test differences in mean between the four disease groups.

^bChi-square test was used to test for differences in duration between the four disease groups ($\leq$ or $>$ 10 minutes).

^cFisher's exact test was used to test for differences between the four disease groups ($\geq$ or $<$ daily).

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LC, lung cancer; CHF, chronic heart failure; MND, motor neuron disease

takes 20–30 minutes and thus may be inappropriate for these short-lasting episodes.^{13,14} Fast-acting drugs (e.g., fentanyl) are now available and used for pain episodes but effectiveness in breathlessness is unknown.¹⁵ Furthermore, nonpharmacological strategies (e.g., panic control techniques, distraction, or hand-held fan) that are patient-led, supportive of patients, and accessible at any time might be more appropriate but need specification and evaluation for episodic breathlessness.

Patient-relevant therapeutic targets have to be identified by patients and experts: Do we need to reduce peak severity or frequency? Does the duration of recovery time have impact for the patient? The identified relevant targets should serve as primary outcomes in future clinical trials that aim to improve symptom management. These questions are planned to be addressed in an ongoing research framework, with the overall aim to advance the understanding and management of this distressing symptom. As part of this plan, an international consensus on a definition and categorization of the symptom has been reached and will be published soon.¹⁶

The explorative design limits the generalization of our results and the use of statistical tests for difference, because no sample size was calculated beforehand and the categories tested were built post hoc. Therefore, the results of the tests need to be interpreted with caution.

Conclusions

Our study reveals a first picture of and clinically important information on the characteristics of breathlessness episodes in patients with advanced disease. Findings should be confirmed by a fully powered survey with larger subsamples than in our study. In order to reduce occurrence, severity, and burden of episodic breathlessness in patients with advanced disease, clinical trials are urgently warranted to evaluate adequate pharmacological and nonpharmacological interventions. For this, patient-relevant therapeutic targets need be

identified and adequate endpoints should be developed in order to conduct well-designed clinical trials that aim at improving symptom management.

Acknowledgments

The authors would like to thank Hamid Benalia, Verena Gerdes, Nicole Sowinsky, and Birgit Kannenberg-Otremba for their support of this study.

Author Disclosure Statement

This study was presented as a poster presentation in 2012 at the 9th Congress of the German Association for Palliative Medicine, Berlin, Germany.

Steffen Simon and Rau Voltz received research funding for a clinical trial from TEVA Ltd., after this study was conducted. All of the other authors declare that no conflicting financial interests exist.

Funding

This study was supported by a research grant from the Dr. Werner Jackstädt Foundation, Wuppertal, Germany, the Cicely Saunders Institute, King's College London, London, United Kingdom, and the German Federal Ministry of Research of Education and Research (grant number BMBF 16KT0951) without any influence on study design, analysis, interpretation, or presentation.

References

1. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. American

- Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435–452.
2. 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 caregivers. *Palliat Support Care* 2003;1:337–344.
 3. 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;31:58–69.
 4. Tripodoro VA, De Vito EL. Management of dyspnea in advanced motor neuron diseases. *Curr Opin Support Palliat Care* 2008;2:173–179.
 5. Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, Palmer JL, Bruera E. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2009;12:29–36.
 6. Johnson MJ, Abernethy AP, Currow DC. Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan? *J Pain Symptom Manage* 2012;43:614–624.
 7. Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, Gysels M, Murtagh FE, Spicer J, Bausewein C. Episodic and Continuous Breathlessness: A New Categorization of Breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 2012; DOI 10.1016/j.jpainsymman.2012.06.008.
 8. Simon ST, Bausewein C, Schildmann E, Higginson IJ, Magnussen H, Scheve C, Ramsenthaler C. Episodic breathlessness in patients with advanced disease: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2012; DOI 10.1016/j.jpainsymman.2012.02.022.
 9. Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, Gysels M, Murtagh FEM, Spicer J, Bausewein C. Episodic breathlessness: types and patterns. *Palliative Medicine* 2013 in progress.
 10. Burdon J, Juniper E, Killian K, Hargreave FE, Campbell EJ. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Disease* 1982;126:825–828.
 11. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejlgaard T, Nauck F, Radbruch L, Sjolund KF, Stenberg M, Buchanan A. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011;15:756–763.
 12. Maddocks M, Taylor V, Klezlova R, England R, Manderson C, Wilcock A. When will I get my breath back? Recovery time of exercise-induced breathlessness in patients with thoracic cancer. *Lung Cancer* 2012;76:128–129.
 13. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Broadley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness [Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(4):CD002066.
 14. Freye E, Levy JV, Braun D. Effervescent morphine results in faster relief of breakthrough pain in patients compared to immediate release morphine sulfate tablet. *Pain Pract* 2007;7:324–331.
 15. Jensen D, Alsuhaib A, Viola R, Dudgeon DJ, Webb KA, O'Donnell DE. Inhaled fentanyl citrate improves exercise endurance during high-intensity constant work rate cycle exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage* 2012;43:706–719.
 16. Simon ST, Weingärtner V, Higginson IJ, Voltz R, Bausewein C. Definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness: consensus by an international Delphi Survey. *J Pain Symptom Manage* 2013 (in press).

Address correspondence to:

Steffen T. Simon, MD, MSc
 Department of Palliative Medicine
 University Hospital of Cologne
 Kerpener Strasse 62, 50924 Cologne, Germany

E-mail: steffen@steffensimon.de

4 Artikel 2: Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken

Nachfolgend ist mit freundlicher Genehmigung des Elsevier-Verlags eine Kopie der Originalpublikation abgedruckt:

Simon, ST,* Weingärtner, V,* Higginson, IJ, Voltz, R and Bausewein, C (2013). Definition, Categorization, and Terminology of Episodic Breathlessness: Consensus by an International Delphi Survey. J Pain Symptom Manage, doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.06.013.

Die Originalpublikation ist erschienen auf:

<http://www.journals.elsevier.com/journal-of-pain-and-symptom-management>

und ist erhältlich unter:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392413003989>.

In der Publikation werden die Methoden und Ergebnisse meiner Arbeit beschrieben und dargelegt.

Eine Ansicht über die Online-Fragebögen der drei Delphi-Runden befindet sich im Anhang dieser Arbeit.

Original Article

Definition, Categorization, and Terminology of Episodic Breathlessness: Consensus by an International Delphi Survey

Steffen T. Simon, MD, MSc, Vera Weingärtner, Health Econ,
Irene J. Higginson, BM, BS, BMedSci, PhD, FFPHM, FRCP, Raymond Voltz, MD,
and Claudia Bausewein, PhD, MD, MSc

Department of Palliative Medicine (S.T.S., V.W., R.V.), University Hospital of Cologne; and Centre for Integrated Oncology Cologne/Bonn, Clinical Trials Centre Cologne (BMBF 01KN1106) (S.T.S., R.V.), Cologne, Germany; King's College London, Cicely Saunders Institute, Department of Palliative Care, Policy and Rehabilitation—WHO Collaborating Centre for Palliative Care and Older People (I.J.H., C.B.), London, United Kingdom; and Department for Palliative Medicine (C.B.), University Hospital of Munich, Munich, Germany

Abstract

Context. Episodic breathlessness is a common and distressing symptom in patients with advanced disease. Still, it is not yet clearly defined.

Objectives. The aim of this work was to develop an international definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness.

Methods. An online Delphi survey was conducted with international breathlessness experts. We used a structured questionnaire to identify specific aspects and reach agreement on a definition, categorization, and terminology (five-point Likert scale). Consensus was defined in advance as $\geq 70\%$ agreement.

Results. Thirty-one of 68 (45.6%), 29 of 67 (43.3%), and 33 of 67 (49.3%) experts responded in the first, second, and third rounds, respectively. Participants were 20–79 years old, about 60% male, and more than 75% rated their own breathlessness expertise as moderate to high. After three rounds, consensus was reached on a definition, categorization, and terminology (84.4%, 96.3%, and 92.9% agreement). The final definition includes general and qualitative aspects of the symptom, for example, time-limited severe worsening of intensity or unpleasantness of breathlessness in the patient's perception. Categories are predictable or unpredictable, depending on whether any triggers can be identified.

Conclusion. There is high agreement on clinical and operational aspects of episodic breathlessness in advanced disease among international experts. The consented definition and categorization may serve as a catalyst for clinical and basic research to improve symptom control and patients' quality of life. *J Pain Symptom Manage* 2013;■:■–■. © 2013 U.S. Cancer Pain Relief Committee. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.

S. T. S. and V. W. contributed equally to this article.
Address correspondence to: Steffen T. Simon, MD, MSc,
Department of Palliative Medicine, University

Hospital of Cologne, Kerpener Str. 62, 50924 Cologne, Germany. E-mail: steffen@steffensimon.de

Accepted for publication: June 16, 2013.

Key Words*Delphi method, dyspnea, episodic breathlessness, palliative medicine, respiratory symptoms***Introduction**

Breathlessness was defined by the American Thoracic Society in 1999 and confirmed recently as “a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity.”¹ Recent studies suggest a distinction between continuous and episodic breathlessness.^{2,3} Episodic breathlessness is a common and distressing symptom in patients with advanced disease. Still, it is not yet clearly defined, and there is no universal terminology of episodic breathlessness. A recent systematic review found 27 studies (of 7584 hits) that addressed episodes of breathlessness as a primary or secondary outcome.⁴ A multitude of terms were used in the literature concurrently with episode, for example, attack,^{5,6} incident,⁷ acute,⁸ or breakthrough dyspnea.^{2,9} Only one observational study defined, specifically, breakthrough dyspnea as “a clinically significant aggravation of dyspnea in patients with continuous dyspnea or occurring intermittently.”²

The lack of a universal definition for breathlessness episodes leads to an inconsistent use of different terms in the literature, research, and clinical practice. This variability impedes advancement in both, clinical trials and symptom understanding in practice.¹⁰ For this reason, an internationally developed and consented definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness are needed to improve symptom understanding for better assessment and management in clinical practice and foster research. The aim of this study, therefore, was to reach consensus on a definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness.

Methods*Study Design and Setting*

An online Delphi survey process was used to systematically collect and synthesize expert opinion on statements for the definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness. The Delphi method is a formal

consensus technique, with the main purpose to “... obtain the most reliable consensus of opinion of a group of experts.”¹¹ The method has widely and effectively been used in medical and nursing research.^{12–14}

This study was conducted by the Department of Palliative Medicine at the University Hospital of Cologne on behalf of the international research group on breathlessness, the National Cancer Research Institute Palliative Care Breathlessness Subgroup (NCRI-PCBS).¹⁰ Ethical approval was obtained by the Ethics Commission of Cologne University's Faculty of Medicine (12-128).

Expert Panel

To obtain broad expertise in the field of breathlessness, panel members were recruited based on the following criteria: 1) recognized scientific expertise in breathlessness research or clinical experience, demonstrated by publication or activity in the clinical context, for example, participation in guideline development/dissemination; 2) multiprofessionality to facilitate diversity of views and expertise;¹⁵ and 3) international context to facilitate a global representation and exchange of state-of-the-art knowledge. Only experts familiar with the English language were included. Resources for recruitment were first authors of all publications on episodic breathlessness included in the recent systematic review about episodic breathlessness⁴ and of all Cochrane systematic reviews on the management of breathlessness; all members of the NCRI-PCBS; and experts proposed by the NCRI-PCBS members.

Seventy-one experts were contacted by e-mail to ensure at least 30 responses for each round because response rates vary greatly, and 60% has been recognized as a threshold of acceptability.¹⁶ Experts were invited by an individual e-mail, providing a statement on privacy policy and the aim and methods of the Delphi process.

Preliminary Draft of a Definition, Categorization, and Terminology

A preliminary draft of a definition, categorization, and terminology was developed based

on a systematic review and a qualitative study including 51 patients by the principal investigator (S. T. S.) on consultation with the study group.^{4,17}

Delphi Survey

Delphi rounds were scheduled until consensus was achieved. The survey was conducted online using SurveyMonkey (www.surveymonkey.com). A structured web-based questionnaire was developed encompassing four sections: Sections I–III asked for agreement on the definition (I), categorization (II), or terminology (III) of episodic breathlessness and Section IV asked for sociodemographic details of the participants.

A five-point Likert scale (1 = totally disagree, 2 = rather disagree, 3 = neither, nor, 4 = rather agree, and 5 = totally agree) was used to rate agreement.^{12,18,19} We added the option “not applicable,” and experts were able to provide comments after each question.^{12–14,20} The questionnaire was pretested with six external researchers to affirm comprehensibility of questions and was modified based on their comments.

In each round, panelists were asked to rate their overall agreement with the proposed definition, categorization, and related terms and comment if they disagreed with any statement. The first round differed, in that participants were invited to complete defining aspects (essential features by which the symptom can be recognized) to the preliminary definition, and overall assessment was specified concerning content validity, completeness, and comprehensibility. In the terminology section, preliminary terms for the two subcategories were assessed by choosing the “most appropriate” term. Furthermore, in the first and second rounds, the definition was assessed in detail by each included defining aspect.

For each following round, previous drafts were modified according to the ratings, additions, and comments of the participants. Reassessment was performed until 1) consensus was reached or 2) exclusion criteria were met (outlined below).

The following sociodemographic details were assessed in each round: age (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, and >79 years),

gender, country of work, work setting (research, clinical, both, and other), occupational background (medicine, nursing, physiotherapy, health/social science, and other), patient group caring for primarily (clinicians only: cancer, chronic obstructive pulmonary disease, congestive heart failure, motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis, and other), and years of experience in breathlessness research/care. Finally, experts were asked to rate their own skills in knowledge and/or clinical expertise regarding breathlessness on a five-point scale (from 1 = general to 5 = highly specialized).

Each round lasted two weeks. Reminders were sent after one week and one day before closure of each of the surveys. A summary of results (level of agreement and summary of comments) was provided to the panelists in the following round. Data protection was ensured by a secure Web site and customized survey links (ending in an identification number [ID] for each respondent). Unfortunately, because of a malfunction, the survey provider did not save the IDs in the first round, and participants could not be tracked. Therefore, all experts were contacted again in the following rounds and were asked to enter their unique survey ID number manually.

Analysis

Data were analyzed anonymously by encoding participants with their survey ID numbers. Descriptive analysis was conducted for closed questions. The percentage of agreement (answers 4 and 5) and disagreement (answers 1 and 2) and median and range of all ratings were calculated based on all participating respondents in each round. Abstention (N/A) or missing answers were regarded as nonparticipation. Definition of consensus was set a priori by a degree of agreement of $\geq 70\%$.^{12–14,21} Similarly, if less than 30% of participants agreed on a defining aspect or term assessed, it was excluded. An assessment was considered for analysis if at least 50% of respondents in each round participated. Thematic analysis was used for free text responses and comments; via this method, suggestions for improvement and additional defining aspects provided in comments could be identified and categorized to include into the modified definition.

Results

Participants

Of the 71 experts, 68 were invited to the survey as planned (Fig. 1). For three, no valid address could be identified. In the second round, one expert was no longer available; thus, the total panel decreased from 68 to 67. Thirty-one (45.6%), 29 (43.3%), and 33 (49.3%) experts provided responses in the first, second, and third round, respectively. Participants were from the U.S., Canada, Europe, and Australia, were between 20 and 79 years of age, more often male (54%–65%), and more than 75% rated their own expertise regarding breathlessness as moderate to high (Table 1).

Final Consensus on Episodic Breathlessness

Definition. A final definition of episodic breathlessness was consented after three Delphi rounds, achieving 84.4% agreement among the participating experts ($n = 27/32$, median 4 [range 1–5]) (Fig. 2). Defining aspects include the intermittent, time-limited character of episodes, the subjective experience, and qualitative aspects of breathing

discomfort that differentiate episodic from continuous breathlessness in general and predictability (by triggers), which is viewed as the main element to categorize episodes.

Categorization. A categorization was consented after the second round (Fig. 3). Agreement was 96.3% ($n = 27/29$, median 4 [range 4–5]) that episodic breathlessness can be categorized into 1) predictable or 2) unpredictable occurrence. For predictable episodic breathlessness, there is a range of known triggers, which can be classified into four types: 1) exertion (e.g., walking, talking), 2) emotion (e.g., panic, anger), 3) comorbidity (e.g., infection, fever), and 4) external environment (e.g., dust, temperature).

Terminology. The term “episodic” breathlessness was consented after the second round, with 92.9% agreement among participants ($n = 26/28$, median 5 [range 1–5]). Introduction of an abbreviation was discarded after the first round; it was considered inappropriate because there is no “parent” abbreviation of breathlessness.

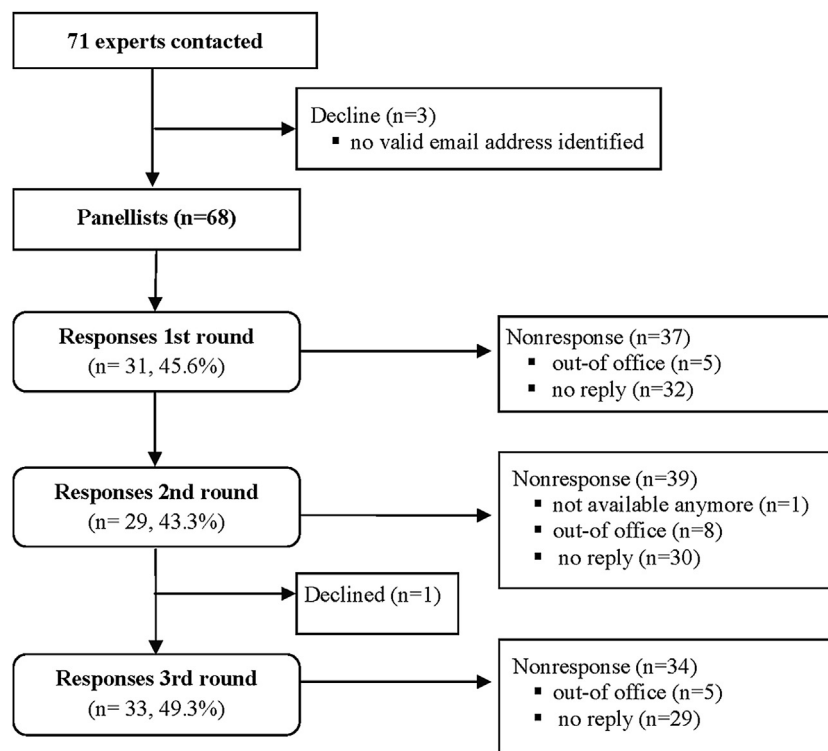


Fig. 1. Flow chart of participants in the Delphi survey.

Table 1
Characteristics of Participants

Characteristics	First Round		Second Round		Third Round	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Participants	31	100	29	100	33	100
Age, years, median (range) ^a	50–59 (20–29 to 70–79)		50–59 (20–29 to 70–79)		50–59 (20–29 to 70–79)	
N/A	2		2		2	
Gender						
Male	19	61.3	19	65.5	18	54.5
N/A	2	6.5	2	6.9	2	6.1
Country of work						
U.S.	11	37.9	10	34.5	12	36.4
U.K.	5	16.1	6	20.7	6	18.2
Germany	4	12.9	5	17.2	4	12.1
Canada	3	9.7	2	6.9	3	9.1
Australia	3	9.7	2	6.9	3	9.1
Other	2	6.5	2	6.9	2	6.1
N/A	3	9.7	2	6.9	3	9.1
Work setting						
Research	7	22.6	8	27.6	10	30.3
Clinical	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Both	21	67.7	16	55.2	18	54.5
Other	0	0.0	3	10.3	2	6.4
N/A	3	9.7	2	6.9	3	9.1
Background ^{b,c}						
If clinician						
Medicine	17		16		16	
Nursing	5		5		5	
Physiotherapy	1		0		1	
Other	0		0		1	
If researcher						
Medicine	14		17		16	
Nursing	7		5		8	
Physiotherapy	1		1		1	
Health/social science	3		2		3	
Other	2		1		2	
N/A	2		2		2	
Primarily caring for ^{b,d}						
Cancer	14		13		14	
COPD	13		14		16	
CHF	9		8		8	
MND	6		6		6	
Other	6		5		3	
Scientific skills	29		27		31	
General	1		1		0	
Slightly specialized	0		1		2	
Moderately specialized	5		2		4	
Quite specialized	6		11		12	
Highly specialized	17		12		13	
Clinical skills	27		26		30	
General	1		1		4	
Slightly specialized	2		2		2	
Moderately specialized	5		3		3	
Quite specialized	7		12		13	
Highly specialized	12		8		8	
N/A	2		2		2	
Years of experience, <i>n</i> ; median (range)						
Breathlessness research	28; 13.5 (1–42)		27; 15 (4–34)		29; 13 (3–40)	
Caring for breathless patients	24; 20 (0–42)		24; 20 (0–44)		29; 20 (0–40)	

N/A = no answer; COPD = chronic obstructive pulmonary disease; CHF = congestive heart failure; MND = motor neuron disease.

^aMedian/range of categories (20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, and >79).

^bMultiple answers possible.

^c*n* = 29/27/31 experts in total in the first/second/third rounds.

^d*n* = 21/20/21 experts in total in the first/second/third rounds.

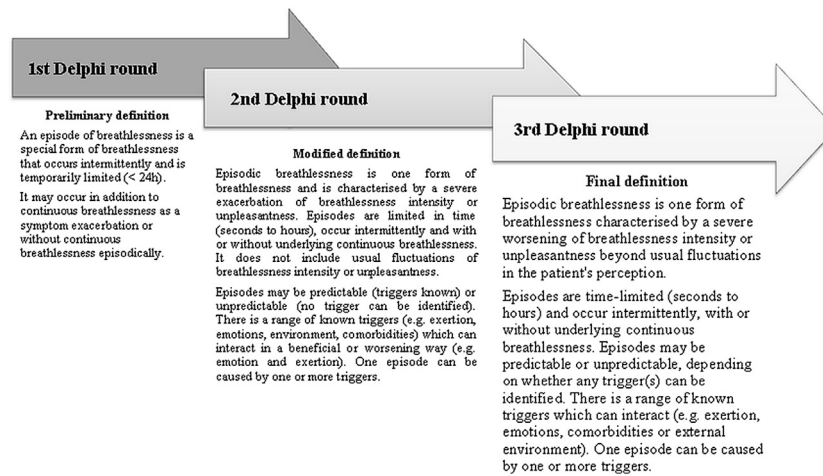


Fig. 2. Development of the definition.

Consensus Process

Development of the Definition. In the first round, agreement on the overall appropriateness, completeness, and comprehensibility of the preliminary definition was 66.7%, 53.3%, 46.7%, respectively (Table 2). Examples of comments are shown in Table 3. In addition to the clarification of the wording of some terms (“special,” “temporarily,” and “episodically”), most comments discussed four defining aspects (Table 2): 1) subjective experience, 2) qualitative aspects of episodes, 3) clearer differentiation from continuous breathlessness, and 4) incorporation of the main elements of the (modified) categorization. Finally, the duration of episodes was modified to “seconds to hours” because “less than 24 hours” was considered too long.

After the second round, overall agreement on the modified definition was already high (82.1%) (Table 2). However, no consensus

was achieved on two defining aspects (Aspect 6, usual fluctuation and Aspect 9, interaction of triggers), and several comments addressed further wording to improve comprehensibility. The term “exacerbation” was replaced by “worsening” to avoid confusion with the chronic obstructive pulmonary disease-associated term (Aspect 2). For Aspect 6, the term “usual fluctuation” was specified by adding “in the patient’s perception” because it was considered vague and understanding might differ for patients or clinicians. Finally, Aspect 9 was shortened because comments suggested that triggers cannot act beneficially. The definition was modified to the final version as shown in Fig. 2. In the third round, several comments suggested reintegrating examples of triggers into the definition, which we did as an editorial change after the third round.

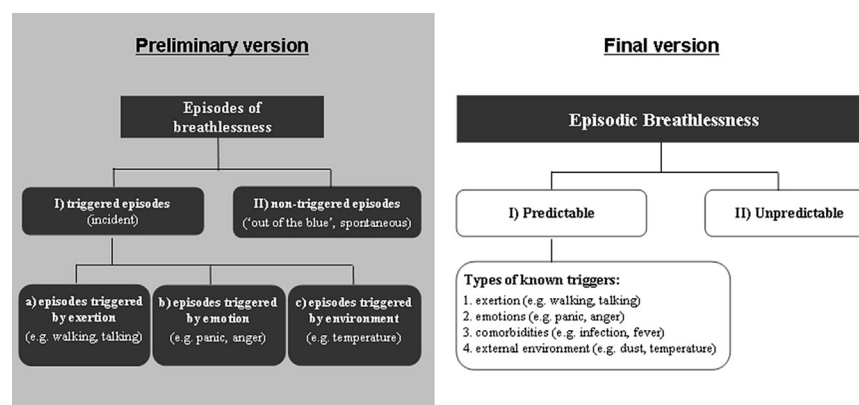


Fig. 3. Development of the categorization.

Table 2
Results for the Definition Items

Results	Agreement ^a / Disagreement, n (%)	Median (Range)	n ^b
First Delphi round—preliminary definition			
Preliminary definition in total			
Appropriate	20 (66.7)/8 (25.8)	4 (1–5)	30
Complete	16 (53.3)/9 (30.0)	4 (1–5)	30
Clear	14 (46.7)/12 (40.0)	3 (1–5)	30
1) Is a special form of breathlessness	15 (50.0)/11 (36.7)	3.5 (1–5)	30
2) Occurs intermittently	30 (100.0)/0 (0.0)	5 (4–5)	30
3) Is temporarily determined (<24 hours)	15 (50.0)/10 (33.3)	3.5 (2–5)	30
4) May occur in addition to continuous breathlessness (symptom exacerbation)	27 (90.0)/2 (6.7)	5 (1–5)	30
5) May occur independently of continuous breathlessness (episodes only)	29 (96.7)/1 (3.3)	5 (2–5)	30
Second Delphi round—modified definition			
Modified definition in total	23 (82.1)/3 (10.7)	4 (1–5)	28
1) Is one form of breathlessness	24 (88.9)/2 (7.4)	5 (1–5)	27
2) Is characterized by a severe exacerbation of breathlessness intensity or unpleasantness	23 (85.2)/4 (14.8)	5 (2–5)	27
3) Is limited in time (seconds to hours)	26 (96.3)/1 (3.7)	5 (2–5)	27
4) Occurs intermittently	26 (96.3)/0 (0)	5 (3–5)	27
5) Occurs with or without underlying continuous breathlessness	26 (92.9)/1 (3.6)	5 (2–5)	28
6) Does not include usual fluctuations of breathlessness intensity or unpleasantness	17 (65.4)/8 (30.7)	4 (1–5)	26
7) May be predictable or unpredictable	25 (92.6)/1 (3.8)	5 (2–5)	27
8) There is a range of known triggers	22 (78.6)/2 (7.1)	4 (2–5)	28
9) Triggers may interact in a beneficial or worsening way	17 (60.7)/7 (25)	4 (1–5)	28
10) One or more triggers can be responsible for an episode	24 (88.9)/2 (7.4)	5 (2–5)	27
Third Delphi round—modified definition			
Modified definition in total	27 (84.4)/3 (9.4)	4 (1–5)	32

^aAgreement answers: I totally agree/I rather agree (5/4); disagreement answers: I totally disagree/I rather disagree (1/2).

^bNumber of ratings (respondents exclude no answer).

Categorization. After the first round, agreement on the preliminary categorization was 76% (22/29, median 4 [range, 2–5]). However, several comments addressed amendments and suggestions for improvement (Table 3) including three main areas: 1) focus on predictability instead of triggered vs. non-triggered episodes to enhance relevance for patients and clinicians, 2) one box of known triggers rather than separated subgroups because multiple triggers can cause one episode and triggers may interact (e.g., exertion and panic), and 3) adding comorbidities (infection included) as another type of trigger (modified version, Fig. 3).

Terminology. After the first round, agreement on the term “episode of breathlessness” was 72.4% (Table 4). However, “episodes of” was replaced because several experts suggested “episodic breathlessness” as an alternative, which would be a complement to “continuous breathlessness” and was “best to try and mirror pain terminology” (male, medicine, clinician, and researcher). Analysis of comments suggested that an abbreviation would be inappropriate as no “parent” abbreviation of

breathlessness exists. For this reason, we excluded questions on abbreviations from the following Delphi rounds. Moreover, comments addressed wording of the term “out of the blue,” which was considered inappropriate and difficult to translate into other languages and, therefore, was excluded from the next rounds. Further results are shown in Table 4.

In the second round, the modified term “episodic breathlessness” was consented with high agreement (92.9%). The term “comorbidities” was discussed more intensively and was associated more with chronic disease rather than acute illness such as infection in some comments; nevertheless, consensus was achieved among the panel.

Discussion

For the first time, a consented definition of episodic breathlessness is presented, which intends to improve the clinical understanding of this burdensome symptom and enhance standardization and comparability in research. High agreement on definition, categorization, and terminology of episodic breathlessness

Table 3
Selection of Free Text Responses Representative of the Modification Process

Definition

I also question whether the only distinction is temporal. It seems that something else must have changed (e.g., the intensity, the sensory quality, or the distressfulness of sensation) to be able to determine the onset and end of the episode. (male, nursing, academic)

... perhaps it would not be considered an “episode” so long as it returned to baseline in the usual, expected manner and time frame; if it took longer than usual to return to baseline, or changed in its usual/expected qualitative character, that would be an “episode.” (male, nursing, academic)

... hard to image clean distinction between “usual fluctuations” and “severe fluctuation/exacerbation”—that cut point may be very subjective, patient-wise. (male, health scientist, researcher)

Categorization

... for me focusing on “predictability” would even make more sense from the clinical (patient) point of view. (male, medicine, clinician and researcher)

In reality though these would all mix together, so could collapse into a single table with three subheadings, rather than suggest they occur in silos. (male, medicine, clinician and researcher)

My only concern is with subcategory 1b, “episodes triggered by emotion.” I think health care providers are often too quick to come to this judgment for “medically unexplained” dyspnea, and they often fail to consider the possibility that the panic, anger, frustration, etc. are the effect of breathlessness, not its cause. That is, they may incorrectly categorize an unprovoked (non-triggered, Class II) episode that is accompanied by strong emotional response (fear, anxiety, anger, etc.) as a class 1b episode. (male, nursing, academic)

was achieved within a large group of experts in the area of breathlessness, with broad international and multiprofessional backgrounds.

The definition consented in our study includes general aspects on symptom occurrence, for example, its intermittent, time-limited character, and qualitative aspects of the symptom, for example, “severe worsening of intensity or unpleasantness of breathlessness in the patient’s perception.” In our study, experts agreed that time limitation is characteristic, but no real cut-off or specific duration could be defined. “Seconds to hours” was agreed to be most appropriate to capture all. Recent data underline the short duration of breathlessness episodes (75% shorter than 10 minutes), which is much shorter than pain episodes.^{2,22,23} However, a few patients described breathlessness episodes with a longer duration of up to a few hours (Simon, pers. comm.). The expert group emphasized the relevance of qualitative aspects of episodic breathlessness (e.g., high intensity and unpleasantness) and distinguished between episodic breathlessness and usual fluctuations of

continuous breathlessness. The difference between “usual” or “severe” fluctuations depends on the patient’s perception and could not be objectively determined. Only a few studies defined episodic breathlessness for their study. Our definition is in accordance with the definition of Reddy et al. (clinical significant aggravation of breathlessness and independent of the presence of continuous breathlessness) but adds important aspects such as the qualitative aspects and the categorization.² Other definitions using an event-based approach (requirement of rescue medication) are limited to pharmacological treatment, excluding episodes that are managed by nonpharmacological measures.^{7,9,24} The more comprehensive but also more specific approach of our definition allows capturing all manifestations of the symptom and, moreover, facilitates wider prevention and management options.

A categorization into predictable vs. unpredictable breathlessness episodes was highly agreed by the experts in our survey and was incorporated in the definition. Unpredictable episodes are rarely described in the literature.⁴

Table 4
Results for the Terminology Items

Results	Agreement ^a / Disagreement, n (%)		Median (Range)	n ^b
First Delphi round—preliminary terminology				
Name of the symptom: “episode of breathlessness”	21 (72.4)/6 (20.7)		4 (2–5)	29
Abbreviation “EB”	16 (55.2)/7 (24.1)		4 (1–5)	29
Term for the first subcategory (I)		most appropriate		29
Triggered		48.3%		
Incident		24.1%		
Both are equivalent		20.7%		
Term for the second subcategory (II)		Ranks		29
	1	2	3	
Spontaneous	88.5%	11.5%	0.0%	26
Nontriggered	13.0%	78.3%	8.7%	23
Out-of-the-blue	0.0%	13.0%	87.0%	23
Terminology of the subgroups of triggered episodes (I)				29
I a) episodes triggered “by exertion”	27 (93.1)/1 (3.5)		5 (2–5)	
I b) episodes triggered “by emotion”	24 (82.8)/4 (13.8)		5 (2–5)	
I b) episodes triggered “by emotion”	22 (75.9)/6 (20.7)		5 (2–5)	
Second Delphi round—terminology proposed				
Name of the symptom: “episodic breathlessness”	26 (92.9)		5 (1–5)	28
Terms of the two subcategories (I vs. II)				26
1) Predictable vs. unpredictable	21 (75.0)/4 (14.8)		5 (1–5)	
2) Triggered vs. nontriggered	11 (42.3)/12 (46.2)		3 (1–5)	
3) Incident vs. spontaneous	8 (30.8)/10 (38.5)		3 (1–5)	
4) Triggered vs. spontaneous	10 (38.5)/9 (34.6)		3 (1–5)	
Terms of the four types of known triggers				27
1) Exertion	26 (96.3)/1 (3.7)		5 (1–5)	
2) Emotion	25 (92.6)/1 (3.7)		5 (2–5)	
3) Comorbidities	20 (74.1)/4 (14.8)		4 (2–5)	
4) External environment	20 (74.1)/3 (11.1)		5 (2–5)	

^aAgreement answers: I totally agree/I rather agree (5/4); disagreement answers: I totally disagree/I rather disagree (1/2).

^bNumber of ratings (respondents exclude no answer).

Recent data suggest that about half of the patients experience episodes that cannot be related to a known trigger and occur “out of the blue.” Therefore, there are two main categories of episodic breathlessness: predictable vs. unpredictable episodes. Using predictability as the main criteria emphasizes patients’ perspectives and was judged to be relevant and feasible for the assessment of breathless patients in clinical practice. A few studies described categories of episodic breathlessness before but only in relation to predictable and triggered episodes.⁴ All of them included exertion and psychosocial factors and some included environmental factors in addition.²⁵ Experts in our study decided to add a fourth subcategory of “comorbidity” to the category of predictable episodes and indicated that chronic and acute disease, for example, an infection or fever, can trigger episodic breathlessness as well. Different triggers interact (e.g., exertion and anxiety)²⁴ and aggravate the sensation of breathlessness, which is illustrated by one box including all subcategories of predictable episodes.

Currently, several different terms are in use for the symptom of episodic breathlessness, for example, breakthrough dyspnea, breathlessness attack, and dyspnea crisis.⁴ Whereas *breakthrough* would be an analogue to pain terminology, this term does not seem to be appropriate for breathlessness episodes as these can occur independent of continuous breathlessness and, therefore, differ from breakthrough pain, which requires background pain by definition.²⁶ *Attack* might be more related to the category “unpredictable episodes” and hardly includes some of the predictable episodes, for example, exertional breathlessness. *Crisis* might be misleading because of the word’s frequent use in everyday life for different events, for example, midlife crisis, marital crisis, or financial crisis. In our study, experts highly agreed on the term “episodic,” which is comprehensive regarding predictable and unpredictable occurrence and represents all aspects of the symptom. In addition, this term was frequently rated as most appropriate by patients.¹⁷ Moreover, it is a complement to the term continuous breathlessness.

Implications for Practice and Research

To our knowledge, this is the first internationally consented definition and categorization of episodic breathlessness. The definition provides an important basis for clinical assessment as it enables understanding and differentiation of patients' breathlessness into continuous or episodic breathlessness and moreover into predictable vs. unpredictable occurrence. This differentiation enables clinicians to tailor management strategies to prevent and treat episodic breathlessness effectively. Exertional breathlessness needs modification of exercise styles, for example, pacing or using walking aids (e.g., wheeled walkers).^{27,28} Episodic breathlessness triggered by emotions needs cognitive-based approaches, for example, panic control, breathing techniques, or distraction. Pharmacological interventions might be appropriate to prevent predictable episodic breathlessness (e.g., exertion) but are not feasible for unpredictable episodes.

The proposed definition and terminology were developed and consented by a large group of experts in the field of breathlessness and should be used as a standard in future studies to allow the comparison and synthesis of findings between different studies.

The next step will be to define patient-relevant therapeutic targets with patients and experts as it is not yet clear what affects patients' quality of life the most: frequency of episodes, severity of episodes, duration of episodes, or concurrent anxiety. These targets should then be prioritized in care and should serve as primary outcomes in future clinical trials aiming to improve management of breathlessness.

Strengths and Limitations of the Study

Our Delphi panel included international experts in the field of breathlessness with various professional backgrounds and clinical and scientific work settings. The high degree of consensus among them supports the validity of our findings. Patients' views and the current literature about episodic breathlessness were included in the preliminary draft for the first round to address all important aspects. The final definition is longer than the preliminary draft. A shorter definition might be considered as more useful in practical terms. However, the panel decided to include qualitative aspects and the categorization of episodic

breathlessness, leading to a precise and comprehensive final definition; they, therefore, accepted a longer definition.

We used a formal consensus technique as a valid method of achieving consensus in complex areas in which no gold standard is available, for example, developing medical definitions or standards.

The response rate was moderate compared with other studies, and relevant aspects and experiences from other experts might not have been included. We invited many experts identified by a literature search, with whom we had no prior contact and with a higher risk of refusal. In addition, another reason for nonparticipation might have been holiday time as we received several out-of-office replies. However, characteristics of participants demonstrate a broad range of backgrounds and a high expertise in breathlessness, which we intended to achieve. Patients were not included in the panel, which might bias the findings. However, we used a qualitative study with 51 patients as a main resource for the preliminary version of definition, categorization, and terminology to include patients' experiences.¹⁷

Conclusion

The consented definition and categorization of episodic breathlessness is a first step to advance clinical understanding of this frequent and distressing symptom. It serves as a catalyst for clinical and basic research on the symptom and the development of adequate management options, which are necessary to improve quality of life at the end of life. The next step will be to identify patient-relevant therapeutic targets.

Disclosures and Acknowledgments

The scientific work of the Department of Palliative Medicine (Cologne) is funded by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF01KN0706). Drs. Simon and Voltz have received research funding for a clinical trial (IIT) from TEVA Ltd. All other authors declare no conflicts of interest.

The authors thank all those who took part in the Delphi survey for their support and expertise.

References

1. 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;185:435–452.
2. Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, Palmer JL, Bruera E. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2009;12:29–36.
3. Johnson MJ, Abernethy AP, Currow DC. Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan? *J Pain Symptom Manage* 2012;43:614–624.
4. Simon ST, Bausewein C, Schildmann E, et al. Episodic breathlessness in patients with advanced disease: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:561–578.
5. Lai YL, Chan CW, Lopez V. Perceptions of dyspnea and helpful interventions during the advanced stage of lung cancer: Chinese patients' perspectives. *Cancer Nurs* 2007;30:E1–E8.
6. Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA, Lutteral MA, Cabalar ME. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:38–47.
7. Charles MA, Raymond L, Israel F. Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. *J Pain Symptom Manage* 2008;36:29–38.
8. Heinzer MM, Bish C, Detwiler R. Acute dyspnea as perceived by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nurs Res* 2003;12:85–101.
9. Navigante AH, Castro MA, Cerchietti LC. Morphine versus midazolam as upfront therapy to control dyspnea perception in cancer patients while its underlying cause is sought or treated. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:820–830.
10. Dorman S, Jolley C, Abernethy A, et al. Researching breathlessness in palliative care: consensus statement of the National Cancer Research Institute Palliative Care Breathlessness Subgroup. *Palliat Med* 2009;23:213–227.
11. Linestone HA, Turoff M. *The Delphi method—Techniques and applications*, 2nd ed. Reading, MA: Addison-Wesley, 1975.
12. Smith BH, Torrance N, Ferguson JA, et al. Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurol* 2012;12:29.
13. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care* 2005;20:147–154.
14. Zafar SY, Currow DC, Cherny N, et al. Consensus-based standards for best supportive care in clinical trials in advanced cancer. *Lancet Oncol* 2012;13:e77–e82.
15. Hutchings A, Raine R, Sanderson C, Black N. A comparison of formal consensus methods used for developing clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy* 2006;11:218–224.
16. Johnson TP, Wislar JS. Response rates and non-response errors in surveys. *JAMA* 2012;307:1805–1806.
17. Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, et al. Episodic and continuous breathlessness: a new categorization of breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 2013;45:1019–1029.
18. Lozano LM, García-Cueto E, Muñoz J. Effect of the number of response categories on the reliability and validity of rating scales. *Methodology* 2008;4:73–79.
19. Fowler FJ. *Survey research methods*, 4th ed. Thousand Oaks, CA: Sage Publications, Inc., 2009.
20. Junger S, Payne S, Brearley S, Ploenes V, Radbruch L. Consensus building in palliative care: a Europe-wide Delphi study on common understandings and conceptual differences. *J Pain Symptom Manage* 2012;44:192–205.
21. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcon GS, et al. International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* 2011;20:453–462.
22. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, et al. Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 2011;15:756–763.
23. Maddocks M, Taylor V, Klezlova R, et al. When will I get my breath back? Recovery time of exercise-induced breathlessness in patients with thoracic cancer. *Lung Cancer* 2012;76:128–129.
24. Bailey PH. The dyspnea-anxiety-dyspnea cycle—COPD patients' stories of breathlessness: "It's scary/when you can't breathe". *Qual Health Res* 2004;14:760–778.
25. Henoch I, Bergman B, Danielson E. Dyspnea experience and management strategies in patients with lung cancer. *Psychooncology* 2008;17:709–715.
26. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13:331–338.
27. Janson-Bjerkle S, Carrieri VK, Hudes M. The sensations of pulmonary dyspnea. *Nurs Res* 1986;35:154–159.
28. O'Driscoll M, Corner J, Bailey C. The experience of breathlessness in lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 1999;8:37–43.

5 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden erstmals die Charakteristika von Atemnotattacken an einer größeren Patientengruppe mit vier unterschiedlichen (onkologischen und nicht-onkologischen) Grunderkrankungen exploratorisch beschrieben. Als ein zentrales Ergebnis wurden Atemnotattacken überwiegend mit einer kurzen Dauer von Minuten und mit einer hohen Atemnotintensität beschrieben. Die beschriebenen Atemnotattacken traten in der Regel tagsüber auf und mit täglicher Frequenz. Zwischen den vier untersuchten Krankheitsgruppen zeigten sich diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Als zweites zentrales Ergebnis dieser Arbeit wurde erstmals eine internationale Definition, Kategorisierung und Terminologie des Symptoms Atemnotattacken durch ausgewiesene Fachexperten formal konsentiert. Die Definition beinhaltet die Kategorisierung in vorhersehbare (*predictable*) und unvorhersehbare (*unpredictable*) Atemnotattacken und lautet wie folgt:

Episodic breathlessness is one form of breathlessness characterised by a severe worsening of breathlessness intensity or unpleasantness beyond usual fluctuations in the patient's perception. Episodes are time-limited (seconds to hours) and occur intermittently, with or without underlying continuous breathlessness.

Episodes may be predictable or unpredictable, depending on whether any trigger(s) can be identified. There is a range of known triggers which can interact (e.g. exertion, emotions, comorbidities or external environment). One episode can be caused by one or more triggers.

Eine deutschsprachige Übersetzung der internationalen Definition und Terminologie wurde kürzlich im Rahmen eines Delphi-Prozesses durch deutsche Atemnot-Experten (Arbeitsgruppe Atemnot der derzeit in Entwicklung befindlichen S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer Krebserkrankung) konsentiert (Simon und Weingärtner, persönliche Mitteilung). In der vorliegenden Arbeit wird bereits auf die resultierende deutschsprachige Terminologie zurückgegriffen.

5.1 Ergebnisinterpretation und Vergleich mit der Literatur

5.1.1 Charakteristika von Atemnotattacken (Artikel 1)

Die vorgestellte Analyse zu den Charakteristika von Atemnotattacken beruht auf der zum Zeitpunkt der Datenerhebung einzigen verfügbaren Definition von Reddy et al.[99]

Als zentrales Ergebnis der vorliegenden Arbeit waren die von den Patienten beschriebenen Atemnotattacken überwiegend kurz, 75% der Attacken dauerten maximal 10min an und 91% der Attacken dauerten maximal 20min an. Die Atemnotintensität wurde bei einem durchschnittlichen Wert von 6,5 auf der modifizierten Borg Skala (SD=2,4) als schwerwiegend beurteilt.

Diese kurze Dauer bei hohem Schweregrad der Atemnot deckt sich mit Ergebnissen aus den wenigen bisherigen Studien. In der Studie von Reddy et al. schätzten 50 von 57 (87%) Krebspatienten die Dauer etwas häufiger mit maximal 10 min ein.[99] In zwei qualitativen Studien beschrieben Patienten mit Lungenkrebs die Dauer überwiegend mit 5-15 min.[77,90] Weiterhin wird das Ergebnis zur kurzen Dauer speziell für belastungsinduzierte Atemnot(attacken) von einer aktuellen Interventionsstudie an 57 Patienten mit thorakalen Krebserkrankungen unterstützt, in der die mediane Erholungszeit der belastungsinduzierte Atemnot vier Minuten (SW 1-7) betrug.[82]

Die Atemnotintensität von Atemnotattacken wurde in der Studie von Reddy et al. bei einem Median von 5 auf der NRS von Krebspatienten etwas niedriger als in der vorliegenden Arbeit angegeben.[99] Hingegen beschrieben im Rahmen einer qualitativen Studie 41 Patienten mit einer COPD ihre Atemnotattacken während einer Exazerbationsphase etwas höher, mit einem MW und Median von 7 auf der modifizierten Borg Skala.[56] Somit scheint es naheliegend, dass Unterschiede im Schweregrad je nach Grunderkrankung der Patienten bestehen, zumal die durchschnittliche Atemnotintensität in der vorliegenden Arbeit mit unterschiedlichen eingeschlossenen Krankheitsbildern zwischen denen aus der Literatur liegt. Jedoch gab es innerhalb der vorliegenden Arbeit keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich des Schweregrads der Atemnot zwischen den Krankheitsgruppen. Die Ergebnisse sind auf Grund der unterschiedlichen Erhebungsmethoden und Populationsmaße (Mittelwert vs. Median) allerdings nur begrenzt miteinander vergleichbar.

Die Frequenz von belastungsinduzierten Atemnotattacken war abhängig von der Art der Belastung und konnte deshalb meistens nicht eindeutig von den Patienten bestimmt werden. Die Ergebnisse zur Häufigkeit beruhen demnach ausschließlich auf Atemnotattacken in Ruhe und in 61% der 38 Fälle berichteten die Patienten eine Frequenz von mindestens einmal pro Tag. Dieses Ergebnis ist nur einschränkend vergleichbar mit den Ergebnissen von Reddy et al., die erstens nicht zwischen belastungsinduzierten und in Ruhe auftretenden Atemnotattacken unterschieden und bei denen alle Patienten tägliche Atemnotattacken beschrieben.[99]

In der vorliegenden Arbeit gab es zwischen den Krankheitsbildern keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich der untersuchten Charakteristika, wobei die ungleiche Patientenzahl je Krankheitsgruppe den statistischen Vergleich einschränkt.

5.1.2 Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken (Artikel 2)

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass eine repräsentative Gruppe ausgewiesener, multiprofessioneller Fachexperten aus dem Bereich Atemnot mit langjähriger klinischer und wissenschaftlicher Erfahrung nicht nur darin übereinstimmen, dass Atemnotattacken eine autonome Form von Atemnot sind. Darüber hinaus bestand bei einer Zustimmungsrate von 92% ein sehr hoher Konsens darüber, dass unterschiedliche Kategorien von Atemnotattacken – vorhersehbare und unvorhersehbare – existieren und differenziert werden müssen.

Durch die konsentierten internationale Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken ist nun erstmals die Grundlage für eine präzise Erforschung dieses Symptoms und seiner spezifischen Ausprägungen sowie die Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen geschaffen. Die bisherige Erforschung von Atemnotattacken in Studien ohne eine Definition und Zuordnung zu einer Atemnotattacken-Kategorie hat eine tiefgreifende Beschreibung verhindert, da unklar war, welches Symptom genau beschrieben wird. Zudem konnten bisherige Studienergebnisse wegen der mangelnden

Einheitlichkeit der Definition und Kategorisierung des Symptoms nicht uneingeschränkt verglichen werden.

Als Ziel sollte nun angestrebt werden, die konsentierten Ergebnisse weiter international zu verbreiten, wobei die hohe Zustimmungsrates der hochqualifizierten Delphi-Teilnehmer hilfreich ist.

Weiterhin bieten die Ergebnisse eine solide Basis für ein klareres Symptomverständnis von Atemnotattacken in der klinischen Praxis und Lehre. Um eine erfolgreiche Implementierung zu gewährleisten, müssen die konsentierten englischsprachige Definition und Terminologie nun in die jeweiligen Nationalsprachen übersetzt werden. Eine deutschsprachige Übersetzung wurde bereits im Rahmen eines Delphi-Prozesses durch deutsche Atemnot-Experten (Arbeitsgruppe Atemnot der derzeit in Entwicklung befindlichen S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer Krebserkrankung) konsentiert (Simon und Weingärtner, persönliche Mitteilung).

Definition

Die konsentierte Definition umfasst allgemeine Aspekte des Symptoms, wie das *intermittierende, zeitlich begrenzte Auftreten* der Atemnot, das *unabhängig vom Vorliegen einer kontinuierlichen Atemnot* besteht. Die integrierten qualitativen Symptomaspekte *starke Zunahme der Atemnotintensität oder des unangenehmen Gefühls durch Atemnot (...) nach Empfinden des Patienten außerhalb der normal üblichen Schwankungen von Atemnot* beschreiben das Symptomerleben aus der Patientenperspektive. Weiterhin umfasst die Definition den Aspekt der Vorhersehbarkeit oder Nicht-Vorhersehbarkeit von Atemnotattacken in Abhängigkeit von ihren Auslösern und damit die konsentierte Kategorisierung.

Die konsentierte Definition deckt sich somit mit der einleitend vorgestellten Definition von Reddy und Kollegen, ergänzt diese aber um die zentralen Aspekte der qualitativen Empfindung und damit um die Patientenperspektive sowie um die konsentierte Kategorisierung des Symptoms.[99] Die konsentierte Definition ist somit länger als die Definition von Reddy et al. und die Kürze könnten in der Praxis als praktikabler erachtet werden. Auch eine jüngst von einer ATS Arbeitsgruppe veröffentlichte Arbeitsdefinition zur sogenannten „*dyspnea crisis*“, die besonders schwerwiegende Atemnotattacken bei

Palliativpatienten beschreibt, ist kürzer: „*sustained and severe resting breathing discomfort that occurs in patients with advanced, often life-limiting illness and overwhelms the patient and caregivers' ability to achieve symptom relief*“ [87]. Allerdings werden durch den umfassenderen Ansatz der konsentierten Definition aus der vorliegenden Arbeit alle relevanten Facetten des Symptoms berücksichtigt, wodurch ein tieferes Verständnis des Symptomerlebens und der Kategorien für die Praxis ermöglicht und eine präzisere Grundlage für die Forschung geboten werden. Weiterhin kann die sogenannte dyspnea crisis als eine besonders schwerwiegende und lang andauernde Erscheinungsform von Atemnotattacken eingestuft werden.[110] Weiterhin beruht die konsentierte Definition und Kategorisierung sowohl auf Patientendaten als auch auf der aktuellen Evidenz und wurde formal durch internationale Atemnotexperten konsentiert, während sowohl Reddy et al. als auch die Arbeitsgruppe von Mularski et al. Arbeitsdefinitionen aufstellen, die nicht formal durch Experten konsentiert wurden.[86,87,99]

Die zeitliche Limitierung ist eines der zentralsten Erkennungsmerkmale von Atemnotattacken und die Spanne von Sekunden bis Stunden wurde als Angabe zur Dauer konsentiert. Wie oben erwähnt weisen die verfügbaren Daten zwar auf eine kürzere Dauer von Minuten hin (>75% max. 10min,[125] Median 5min,[99] Modus 5-15min,[77,90]). Allerdings gab es in den existierenden Studien je große Schwankungen unter den einzelnen Patientenberichten, weshalb die Delphi-Experten empfohlen, zunächst eine konservative Zeitgrenze anzugeben.

Kategorisierung

Die vorläufige Kategorisierung in getriggerte und nicht-getriggerte Atemnotattacken bewerteten die teilnehmenden Experten überwiegend als zutreffend. Jedoch empfahlen einige Teilnehmer in den Freitextfeldern eine Verbesserung des Entwurfs durch eine patientenbasierte Perspektive - konkret *vorhersehbare (predictable)* und *unvorhersehbare (unpredictable)* Atemnotattacken - als inhaltsgleiche Alternative. Weiterhin wurde es als realitätsnaher aufgefasst, die zunächst drei verschiedenen Arten von Atemnotattacken-Kategorien mit Auslöser (*triggered episodes*) durch eine

Gruppe, die diese Auslöser auflistet zusammenzufassen. Dadurch wird insgesamt stärker berücksichtigt, dass eine Atemnotattacke auch durch mehrere Auslöser hervorgerufen werden kann und Auslöser interagieren können. Die drei Auslöser-Gruppen wurden auf Anregung der Teilnehmer hin zudem ergänzt um solche Atemnotattacken, die durch (akute) Begleiterkrankungen verursacht werden.

In der Literatur wurden bisher unterschiedlichste Kategorien von Atemnotattacken beschrieben, die in der systematischen Übersichtsarbeit von Simon et al. wie folgt in drei Gruppen zusammengefasst wurden: 1. belastungsinduzierte Atemnot bzw. Atemnotattacken bei gleichzeitigem Vorliegen von Atemnot in Ruhe vs. Atemnotattacken als alleinstehendes Symptom; 2. Atemnotattacken definiert durch unterschiedliche, bestimmte Auslöser; 3. Atemnotattacken mit bekannter Ursache vs. Atemnotattacken ohne bekannte Ursache.[106] Die konsentierende Kategorisierung fasst somit alle bisherigen Überlegungen in einem Konzept zusammen.

Terminologie

Nachdem auf dem Vorschlag mehrerer Experten der Begriff *episodic breathlessness* den vorläufigen Namensvorschlag *episode of breathlessness* in der zweiten Delphi-Runde ersetzte, wurde dieser mit einer sehr hohen Übereinstimmung (93%) konsentiert. Einige Experten kommentierten in den Freitextfeldern, der Name *episodic breathlessness* sei terminologisch komplementär zum bereits etablierten Symptombegriff *continuous breathlessness*.

Die Begriffsvorschläge für die Kategorien von Atemnotattacken bewerteten die Experten zunächst sehr unterschiedlich. Während einige Experten die aus der Schmerzforschung bekannten Begriffe *incident* und *spontaneous* präferierten, lehnten andere diese auf Grund des zentralen Unterschieds von Schmerz- und Atemnotattacken –Atemnotattacken erfordern keine kontinuierliche Atemnot– ab.[28,96] Schließlich ergab sich für die komplementären Begriffe *predictable* vs. *unpredictable*, mit 75% die höchste Zustimmungsrates der Experten. Einige Experten begründeten in Freitextfeldern, dass damit am ehesten die Patientenperspektive berücksichtigt würde.

Ob diese komplementären Begriffe jeweils auch auf nationaler Ebene terminologisch beibehalten werden können, hängt von den Nationalsprachen ab und muss national geprüft werden. In Deutschland haben Experten im o. g. Konsensus-Prozess die Übersetzung *Atemnotattacke* den Begriffen *episodische Atemnot* oder *Atemnotepisode* für den Symptomenamen vorgezogen (Simon und Weingärtner, persönliche Mitteilung). Weiterhin wurden die Begriffe *vorhersehbar* vs. *unvorhersehbar* für die Kategorien konsentiert.

5.2 Implikationen für die Praxis

In der Schmerzforschung ist die Unterscheidung von chronischem Schmerz und Durchbruchsschmerzen für die Therapiefindung heute gängige Praxis und gilt als unverzichtbar.[18,19,27,28,97] Aktuelle Studien zeigen, dass ferner die Unterscheidung von belastungsabhängigen (*incident*) und spontanen (*spontaneous*) Schmerzepisoden wichtig ist, da diese abweichende Charakteristika bezüglich der Dauer und dem Intensitätsverlauf aufweisen.[26,28]

Ebenso relevant scheint die Differenzierung von Atemnotattacken und kontinuierlicher Atemnot sowie darüber hinaus von vorhersehbaren und unvorhersehbaren Atemnotattacken für eine effektive symptomatische Therapie. Die Differenzierung von Atemnotattacken und kontinuierlicher Atemnot gewinnt besondere Bedeutung vor der Tatsache, dass in der vorliegenden Arbeit über 75% der Atemnotattacken mit einer Dauer von maximal 10min beschrieben wurden. Schmerzattacken werden im Vergleich länger, mit einem Median von bis zu 30-60min beschrieben.[26,27,96] Aus der Schmerzforschung ist weiterhin bekannt, dass nicht-retardiertes Opioid, das derzeit als Standard zur symptomatischen Therapie von Atemnotattacken eingesetzt wird, einen Wirkungseintritt von ca. 25min aufweist.[42] Da der Wirkungseintritt somit länger andauert, als der Großteil der Atemnotattacken selbst, scheint diese übliche Behandlungsoption inadäquat zu sein.

Aufbauend auf der konsentierten Kategorisierung können für vorhersehbare Atemnotattacken individuell passende Therapieoptionen je nach den zugrundeliegenden Auslösern abgewogen werden. Beispielweise könnten Patienten, deren Atemnotattacken durch Angst oder andere Emotionen

ausgelöst werden, besonders von Techniken zur Panikkontrolle und – Vermeidung sowie Atem- und Entspannungsübungen profitieren. Evidenz zu angstreduzierenden Selbstmanagement-Programmen existiert bereits für die Atemnot im Allgemeinen. Eine aktuelle Studie mit 115 COPD-Patienten zeigt ferner, dass ein umfassendes Selbstmanagement-Programm die durch belastungsinduzierte Atemnot(attacken) ausgelöste Angst und Belastung effektiv reduzieren konnte.[32] Für Patienten mit belastungsinduzierten Atemnotattacken könnten grundsätzlich Gehhilfen wie Rollatoren in Erwägung gezogen werden und auch eine präventive Medikation, die vor planbaren körperlichen Belastungen eingesetzt wird, kann hilfreich sein.[11,64]

Maßgeblich für eine angemessene palliativmedizinische Versorgung von Patienten mit Atemnot ist somit eine sorgfältige Symptomeinschätzung im Rahmen der Anamnese und Diagnostik, bei der gemeinsam mit dem Patienten die Art der Atemnot und die Vorhersehbarkeit oder Nicht-Vorhersehbarkeit von Atemnotattacken sowie deren Auslöser individuell erfragt werden.

Damit die konsentierten Ergebnisse auch für die nicht-englischsprachigen Länder praxistauglich sind, müssen sie angemessen in die jeweiligen Nationalsprachen übersetzt werden. Wie bereits erwähnt kann dies beispielweise wie in Deutschland im Rahmen einer Delphi-Befragung mit nationalen Atemnotexperten umgesetzt werden (Simon und Weingärtner, persönliche Mitteilung).

Die Ergebnisse zu den Charakteristika und die Definition und Kategorisierung von Atemnotattacken sollten in die Lehre und die Fort- und Weiterbildung von Fachkräften im Bereich der Palliativversorgung integriert werden.

5.3 Implikationen für die Forschung

Um Atemnotattacken zukünftig wirksam behandeln und die Lebensqualität der Patienten verbessern zu können, bedarf es der Prüfung nicht-pharmakologischer und pharmakologischer Therapieoptionen, die sich adäquat an den Symptomcharakteristika ausrichten. Die konsentierte Definition und Kategorisierung von Atemnotattacken bieten hierfür eine präzise Grundlage. Vorab sollten die für den Patienten relevanten Therapieziele ermittelt und miterfasst werden.

5.3.1 Offene Fragen für die deskriptive Symptomforschung

Da die bisherigen Daten zur Dauer von Atemnotattacken auf exploratorischen Untersuchungen basieren und starke Schwankungen zwischen den Berichten einzelner Patienten bestanden, wurde in der Definition die konservative Zeitangabe von Sekunden bis Stunden beibehalten. Da, wie oben diskutiert, gerade die Dauer maßgeblich für die Findung angemessener Therapieoptionen ist, bedarf es hierzu dringend weiterer Untersuchungen; anhand einer repräsentativen Patienten-Stichprobe sollte überprüft werden, ob sich Atemnotattacken in den unterschiedlichen Kategorien sowie zwischen Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen unterscheiden. Im Gegensatz zur erforderlichlich subjektiven Selbsteinschätzung der Atemnotintensität oder des unangenehmen Gefühls durch Atemnot durch den Patienten, kann die Dauer valide objektiv gemessen werden. Es ist nicht auszuschließen, dass die Dauer vom Patienten auf Grund der Schwere der akuten Symptomatik verzerrt, d. h. länger, wahrgenommen wird.[55] Diese Annahme sollte deshalb einmal empirisch und prospektiv überprüft werden um systematische Messfehler auszuschließen und valide Ergebnisse bei der Erfassung dieses Charakteristikums in zukünftigen (klinischen) Studien zu garantieren. Dies könnte beispielweise anhand einer Stoppuhr und / oder der Beobachtung der Patienten während einer Atemnotattacke durch eine dritte Person erfolgen. Maddocks et al. haben für belastungsinduzierte Atemnotattacken bereits die exakte Erholungsdauer bei Krebspatienten untersucht, die allerdings einer relativ kleinen und funktionsfähigen Patientenpopulation angehörten.[82] Für Atemnotattacken bei schwerer erkrankten Patienten sowie für Atemnotattacken mit anderen Auslösern und insbesondere unvorhersehbare Atemnotattacken würde dies methodisch eine größere Herausforderung darstellen, da diese Atemnotattacken weniger planbar sind als belastungsinduzierte.

Auch besteht bislang Unklarheit über die konkreten Auswirkungen von Atemnotattacken auf das alltägliche Leben, die Lebensqualität und die Versorgungsbedürfnisse der betroffenen Patienten und Angehörigen. Wie in der Einleitung geschildert, lassen erste qualitative Studien eine hohe Belastung

durch Atemnotattacken vermuten. Mit der konsentierten Kategorisierung von Atemnotattacken können nun spezifischere Untersuchungen folgen, die die Belastung und spezifischen Versorgungsbedürfnisse der Patienten ermitteln.

Um Atemnotattacken angemessen therapieren zu können, muss ferner geklärt werden, ob die Symptomcharakteristika Dauer, Schweregrad der Atemnot, Häufigkeit, Zeitpunkt und die Auswirkungen der Atemnotattacken miteinander korrelieren und ob sie sich je nach Kategorie und Auslöser der Atemnotattacken unterscheiden. Interessant scheint auch die Frage, ob sich die Symptomcharakteristika und die Auswirkungen der Atemnotattacken von betroffenen Patienten im Zeitverlauf, beispielsweise mit nahendem Tod, ändern? Stellen bestimmte Ausprägungen der Charakteristika von Atemnotattacken Prädiktoren für den Tod dar? Sind dann spezielle Therapie- und Versorgungsverfahren notwendig – oder umgekehrt, zu unterlassen?

Besonders relevant aber bislang unklar sind die mit Atemnotattacken verbundenen spezifischen Versorgungs- und Therapiepräferenzen der betroffenen Patienten. Um effektive Therapieoptionen zu definieren, muss vorab geklärt werden, welche Therapieziele für den Patienten relevant sind – ist es die Dauer, die Häufigkeit, die Atemnotintensität, die begleitende Angst oder weitere Dimensionen, die für die Patienten bei einer Atemnotattacke am Schwersten wiegt? Und schätzen bestimmte Patientengruppen unterschiedliche Charakteristika als besonders relevant ein?

Als nächster notwendiger Schritt sollten demnach die patientenrelevanten Therapieziele identifiziert werden. Hierzu sollten neben den Patienten selbst auch professionelle und methodische Experten einbezogen werden, um valide und messbare patientenrelevante Endpunkte für zukünftige Forschung zu identifizieren und zu priorisieren. Diese sollten in der klinischen Forschung zur Therapie von Atemnotattacken sowie in der praktischen Versorgung leitend sein.

5.3.2 Offene Fragen für die klinische Forschung

Auf Basis der konsentierten Definition und Kategorisierung von Atemnotattacken können nun verfügbare oder innovative Therapieoptionen für Atemnotattacken evaluiert werden. Wie bereits diskutiert sollten hierfür die

patientenrelevanten Therapieziele ermittelt und adäquate Studienendpunkte definiert werden.

Grundsätzlich fehlt bislang eine Kategorie- und Auslöser-spezifische Zuordnung von Therapieoption für die verschiedenen Erscheinungsformen von Atemnotattacken, die nach ausreichender Prüfung individuell eingesetzt werden können. Als mittelfristiges Ziel in der klinischen Forschung sollte angestrebt werden, einen Therapie-Algorithmus mit möglichen Therapieoptionen je Kategorie zu entwickeln, um Atemnotattacken zukünftig besser individuell je nach Beschwerdemuster und Patientenpräferenz behandeln zu können.

Aus der offensichtlich kurzen Dauer von Atemnotattacken ergeben sich für die klinische Forschung folgende Fragestellungen.

Erstens bedarf es Wirksamkeitsprüfungen von bereits verfügbaren, schnellwirksamen medikamentösen Therapieoptionen für die Indikation Atemnotattacken, beispielweise dem Opioid Fentanyl. Fentanyl wird bereits effektiv zur Linderung von Schmerzattacken (Durchbruchschmerzen, *breakthrough pain*) eingesetzt, die ähnliche Charakteristika aufweisen wie Atemnotattacken, abgesehen von der etwas längeren Dauer (vgl. Abschnitt 5.2).[17,28,128,129] Eine aktuelle systematische Übersichtsarbeit fasst die Ergebnisse erster Fallberichte und zweier RCT zusammen, die eine Wirksamkeit von Fentanyl zur Atemnotlinderung vermuten lassen, jedoch durch methodische Mängel und geringe Patientenzahlen eingeschränkt sind.[109] Weiterhin deuten die Ergebnisse einer aktuellen Machbarkeits-RCT auf die Wirksamkeit und Sicherheit von subkutanem Fentanyl zur Linderung belastungsinduzierter Atemnotattacken bei Patienten mit einer Krebserkrankung hin.[64] Die Studie umfasste allerdings nur 20 Patienten und auch im Placebo-Kontrollarm wurde ein starker Linderungseffekt beobachtet, so dass es hier weiterer Untersuchungen bedarf. Im Zentrum für Palliativmedizin der Uniklinik Köln wird derzeit die erste Machbarkeits-RCT über die schnellwirksame Fentanyl Buccaltablette zur Linderung von Atemnotattacken bei Patienten mit einer Krebserkrankungen durchgeführt (DRKS00004353).

Den schnellwirksamen Fentanyl wird bei der Indikation Schmerz je nach Applikation ein Wirkungseintritt von durchschnittlich 5-15min

zugesprochen.[17,128] Besonders schnell wirken nach bereits 5min das intranasale Fentanyl-Spray und das Fentanyl-Pektin-Nasenspray.[17] Fentanyl bietet somit potentiell eine vielversprechendere Behandlungsalternative für Atemnotattacken als der derzeit übliche Standard IRM, dessen Wirkung gemäß den Daten aus der Schmerzforschung nach 20-30min eintritt.[42] Jedoch dauert auch der Wirkungseintritt von Fentanyl immer noch so lange an, wie die meisten Atemnotattacken selbst. Folglich gewinnen nicht-medikamentöse Therapiemaßnahmen zur Linderung von Atemnotattacken an besonderer Bedeutung. Dies gilt insbesondere für die unvorhersehbare Kategorie (kein bekannter Auslöser) sowie für nicht planbare Atemnotattacken (z. B. durch unerwartete Emotionen oder Umweltfaktoren ausgelöst).

Weitere offene Forschungsfragen ergeben sich demnach daraus, effektive nicht-medikamentöse Therapie-Optionen für die Indikation Atemnotattacken zu prüfen. Sogenannte Selbst-Management-Programme haben sich bereits für belastungsinduzierte Atemnot als effektiv erwiesen.[32] Von Coping-Verfahren und von Allgemeinmaßnahmen, wie beispielweise die Entwicklung eines Notfallplans gemeinsam mit dem Patienten und den Angehörigen sowie die Anpassung des Haushalts an die Bedürfnisse des Patienten (vgl. Abschnitt 1.2.4), werden vermutlich alle Patienten mit Atemnotattacken profitieren. Hier könnten existierende Selbstmanagement-Programme anhand der Bedürfnisse und therapeutischen Ziele der Patienten mit Atemnotattacken individuell weiterentwickelt werden und spezifische Verfahren je nach Art des Auslösers, wenn dieser bekannt ist, gemeinsam gewählt werden.

5.4 Methodische Stärken und Schwächen

5.4.1 Charakteristika von Atemnotattacken (Artikel 1)

Das hypothesengenerierende Design schränkt die Generalisierbarkeit der Daten u. a. dadurch ein, dass keine Fallzahlkalkulation vorab sowie die Kategorienbildung der Charakteristika post hoc erfolgte. Als Analyseeinheit wurden Atemnotattacken, nicht die Patienten gewählt, da manche Patienten unterschiedliche Atemnotattacken beschrieben, die separat erfasst und ausgewertet wurden. Dieses Vorgehen ermöglichte im Sinne des hypothesengenerierenden Designs einerseits alle verfügbaren Informationen zu

den Charakteristika zur Geltung kommen zu lassen. Andererseits hat dies eine Mehrfachzählung einzelner Patienten zur Folge, die auf Grund des exploratorischen Designs nicht statistisch kontrolliert wurde.

Dies ist die erste Untersuchung, die die Charakteristika von Atemnotattacken an Patienten mit unterschiedlichen Grunderkrankungen beschreibt. Aufgrund der ungleichen Patientenzahl je Grunderkrankung sind diese entsprechend unterschiedlich stark im Gesamtergebnis vertreten. Die ungleiche Patientenanzahl schränkt dabei den statistischen Vergleich der Charakteristika zwischen den Krankheitsgruppen ein. Es bedarf somit weiterer Prüfungen mit einer noch größeren, repräsentativen Patientenstichprobe zu dieser Aussage.

5.4.2 Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken (Artikel 2)

Die Delphi-Methode ist eine etablierte Konsensusfindungs-Technik in der Gesundheitsforschung, die darauf zielt, das beste verfügbare Wissen durch Expertenmeinung einzuholen, wenn die Evidenzlage rar oder heterogen ist.[25,54,80,88] Ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit wurden Delphi-Befragungen bereits häufig zur Entwicklung von Symptomdefinitionen eingesetzt.[5,39,40,49,100,112]

Eine allgemeine Limitation der Delphi-Befragung besteht in der generell nicht auszuschließenden Ergebnisabhängigkeit von den teilnehmenden Experten, die beispielsweise durch bestimmte Interessenskonflikte angeregt agieren können.[48,54] Durch die Einbeziehung (und Teilnahme) von ausgewiesenen, multiprofessionellen und wissenschaftlich sowie klinisch aktiven Atemnotexperten gewinnen die konsentierten Ergebnisse der vorliegenden Delphi-Befragung jedoch an inhaltlicher Validität, da verschiedenste Erfahrungen und Ansichten berücksichtigt werden konnten.[41,54,65] Das gewählte Verfahren zur Identifizierung bewährter Fachexperten ist vergleichbar mit anderen Delphi-Studien die zur Entwicklung von Symptomdefinitionen durchgeführt wurden.[5,39,40,112,115] Die Teilnahmeraten in der vorliegenden Arbeit betrugen je nach Delphi-Runde 43% bis 50% und lagen damit etwas unter der allgemein als akzeptabel und wünschenswert diskutierten Grenze von 60%.[73] Andererseits liegen sie im Mittel der real stark schwankenden Teilnahmeraten in der Literatur und entsprechen anderen Delphi-Befragungen

zur Entwicklung von Symptomdefinitionen.[60,101] Bei der Interpretation der Teilnehmerquoten muss außerdem berücksichtigt werden, dass in der vorliegenden Arbeit die Expertengruppe vor Beginn der ersten Runde noch nicht final bestimmt war (Basis alle eingeladenen Experten) während die Rückmeldequote in anderen Delphi-Studien auf Basis vorab bestätigter Teilnehmer berechnet wird. Die Anzahl von 27-33 teilnehmenden, multidisziplinären Experten in der vorliegenden Arbeit wird darüber hinaus als repräsentativ für die vorliegende Thematik angesehen und kann, basierend auf vergleichbaren Delphi-Studien, durchschnittlich als hoch eingestuft werden.[5,39,40,49,112,115]

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Konsens mit einer Zustimmungsrate der teilnehmenden Experten von mindestens 70% definiert. Dies ist eine übliche Grenze in anderen publizierten Delphi-Studien, die zur Entwicklung von Symptomdefinitionen durchgeführt wurden,[40,49,112] und liegt innerhalb der Spanne der verwendeten Grenzen von 50% bei Ruperto et al. [101] bis 80% bei Dejacó et al.[30]

6 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, durch eine exploratorische Beschreibung der Charakteristika und durch die Konsentierung einer internationalen Definition, Kategorisierung und Terminologie zum Symptomverständnis von Atemnotattacken beizutragen.

Als zentrales Ergebnis der gepoolten Datenanalyse wurden Atemnotattacken von betroffenen Patienten mit COPD, LK, chronischer Herzinsuffizienz und ALS mehrheitlich mit einer Dauer von maximal zehn Minuten, schwerwiegender Atemnotintensität und tagsüber beschrieben. Die Häufigkeit hing von der körperlichen Betätigung ab und konnte nur für Atemnotattacken „in Ruhe“ bestimmt werden, die meist täglich auftraten. Zwischen den vier Krankheitsgruppen gab es diesbezüglich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Das Ergebnis zur kurzen Dauer hat Konsequenzen für die Therapie, da das derzeit eingesetzte nicht-retardierte Morphin mit 20-30min einen längeren Wirkungseintritt hat, als die meisten Atemnotattacken andauern.

Als zweites zentrales Ergebnis wurde mittels einer Delphi-Befragung erstmals eine internationale Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken durch ausgewiesene Fachexperten formal konsentiert. Die Definition beschreibt allgemeine Eigenschaften (*intermittierend, kurze Dauer, unabhängig von kontinuierlicher Atemnot*) und Aspekte des Symptomerlebens aus Patientensicht (*starke Zunahme der Atemnotintensität und des unangenehmen Gefühls durch Atemnot*). Die Kategorisierung in *vorhersehbare (predictable)* oder *unvorhersehbare (unpredictable)* Atemnotattacken beruht auf der Bestimmbarkeit von Auslösern der Atemnotattacken. Der konsentierte internationale Begriff *episodic breathlessness* bietet ein passendes Komplement zum gängigen Begriff *continuous breathlessness*. Diese Ergebnisse ermöglichen ein besseres Symptomverständnis in der Praxis und ebnen den Weg für die Forschung. Mit der konsentierten Definition und Kategorisierung kann das bislang nur exploratorisch beschriebene Symptom zukünftig präziser erforscht werden. Darüber hinaus können nun gezielter effektive Optionen zur Prävention und Linderung von Atemnotattacken erforscht werden, die sich adäquat an den Symptomcharakteristika und den Patientenpräferenzen ausrichten sollten um die Versorgung und die Lebensqualität betroffener Patienten am Lebensende verbessern zu können.

7 Literaturverzeichnis

1. Abernethy AP, Currow DC, Frith P, Fazekas BS, McHugh A, Bui C (2003). Randomised, double blind, placebo controlled crossover trial of sustained release morphine for the management of refractory dyspnoea. *BMJ* 327(7414): 523-8.
2. Abernethy AP, Currow DC, Wurzelmann J, Janning SW, Bull J, Norris JF, Baringtang DC, Pierce A, Snidow J (2010). Enhancing enrollment in palliative care trials: key insights from a randomized, placebo-controlled study. *J Support Oncol* 8(3): 139-44.
3. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon LJ, Marcello J, Young IH, Bull J, Wilcock A, Booth S, Wheeler JL, Tulsky JA, Crockett AJ, Currow DC (2010). Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet* 376(9743): 784-93.
4. American Thoracic Society (1999). Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 159(1): 321-40.
5. Austin P, Henderson S, Power I, Jirwe M, Ålander T (2013). An international Delphi study to assess the need for multiaxial criteria in diagnosis and management of functional gastrointestinal disorders. *J Psychosom Res* 75(2): 128-34.
6. Bailey PH (2004). The dyspnea-anxiety-dyspnea cycle--COPD patients' stories of breathlessness: "It's scary /when you can't breathe". *Qual Health Res* 14(6): 760-78.
7. Barbera L, Seow H, Howell D, Sutradhar R, Earle C, Liu Y, Stitt A, Husain A, Sussman J, Dudgeon D (2010). Symptom burden and performance status in a population-based cohort of ambulatory cancer patients. *Cancer* 116(24): 5767-76.
8. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Higginson I (2008). Non-pharmacological interventions for breathlessness in advanced stages of malignant and non-malignant diseases. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD005623.
9. Bausewein C, Booth S, Higginson IJ (2008). Measurement of dyspnoea in the clinical rather than the research setting. *Curr Opin Support Palliat Care* 2(2): 95-9.
10. Bausewein C, Farquhar M, Booth S, Gysels M, Higginson IJ (2007). Measurement of breathlessness in advanced disease: a systematic review. *Respir Med* 101(3): 399-410.
11. Bausewein C, Simon ST (2013). Shortness of Breath and Cough in Patients in Palliative Care. *Dtsch Arztebl International* 110(33-34): 563-72.
12. Ben-Aharon I, Gafer-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM (2012). Interventions for alleviating cancer-related dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 51(8): 996-1008.
13. Benitez-Rosario MA, Martin AS, Feria M (2005). Oral transmucosal fentanyl citrate in the management of dyspnea crises in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 30(5): 395-7.
14. Blinderman CD, Homel P, Billings JA, Tennstedt S, Portenoy RK (2009). Symptom distress and quality of life in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease. *J Pain Symptom Manage* 38(1): 115-23.

15. Booth S, Bausewein C, Higginson I, Moosavi SH (2009). Pharmacological treatment of refractory breathlessness. *Expert Rev Respir Med* 3(1): 21-36.
16. Booth S, Silvester S, Todd C (2003). Breathlessness in cancer and chronic obstructive pulmonary disease: using a qualitative approach to describe the experience of patients and carers. *Palliat Support Care* 1(4): 337-44.
17. Bornemann-Cimenti H, Wejbora M, Szilagyi IS, Sandner-Kiesling A (2013). Fentanyl for the treatment of tumor-related breakthrough pain. *Dtsch Arztebl Int* 110(16): 271-7.
18. Caraceni A, Davies A, Poulain P, Cortes-Funes H, Panchal SJ, Fanelli G (2013). Guidelines for the management of breakthrough pain in patients with cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 11 Suppl 1: S29-36.
19. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, Dale O, De Conno F, Fallon M, Hanna M, Haugen DF, Juhl G, King S, Klepstad P, Laugsand EA, Maltoni M, Mercadante S, Nabal M, Pigni A, Radbruch L, Reid C, Sjogren P, Stone PC, Tassinari D, Zeppetella G (2012). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 13(2): e58-68.
20. Charles MA, Reymond L, Israel F (2008). Relief of incident dyspnea in palliative cancer patients: a pilot, randomized, controlled trial comparing nebulized hydromorphone, systemic hydromorphone, and nebulized saline. *J Pain Symptom Manage* 36(1): 29-38.
21. Cranston JM, Crockett A, Currow D (2008). Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(3): CD004769.
22. Currow DC, Higginson IJ, Johnson MJ (2013). Breathlessness - current and emerging mechanisms, measurement and management: A discussion from an European Association of Palliative Care workshop. *Palliat Med* 27(10): 932-8.
23. Currow DC, McDonald C, Oaten S, Kenny B, Allcroft P, Frith P, Briffa M, Johnson MJ, Abernethy AP (2011). Once-daily opioids for chronic dyspnea: a dose increment and pharmacovigilance study. *J Pain Symptom Manage* 42(3): 388-99.
24. Currow DC, Smith J, Davidson PM, Newton PJ, Agar MR, Abernethy AP (2010). 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* 39(4): 680-90.
25. Dalkey N, Helmer O (1963). An Experimental Application of the Delphi Method to the Use of Experts. *Management Science* 9(3): 458-67.
26. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W, Slama O, Korhonen T, Filbet M, Poulain P, Mystakidou K, Ardavanis A, O'Brien T, Wilkinson P, Caraceni A, Zucco F, Zuurmond W, Andersen S, Damkier A, Vejlgaard T, Nauck F, Radbruch L, Sjölund K-F, Stenberg M (2013). Breakthrough Cancer Pain: An Observational Study of 1000 European Oncology Patients. *J Pain Symptom Manage* 46(5): 619-28.
27. Davies A, Zeppetella G, Andersen S, Damkier A, Vejlgaard T, Nauck F, Radbruch L, Sjölund KF, Stenberg M, Buchanan A (2011). Multi-centre European study of breakthrough cancer pain: pain characteristics and patient perceptions of current and potential management strategies. *Eur J Pain* 15(7): 756-63.
28. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G (2009). The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of

- a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 13(4): 331-8.
29. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G (2013). Prevalence of Breakthrough Cancer Pain: A Systematic Review and a Pooled Analysis of Published Literature. *J Pain Symptom Manage*.
 30. Dejaco C, Duftner C, Cimmino MA, Dasgupta B, Salvarani C, Crowson CS, Maradit-Kremers H, Hutchings A, Matteson EL, Schirmer M (2011). Definition of remission and relapse in polymyalgia rheumatica: data from a literature search compared with a Delphi-based expert consensus. *Ann Rheum Dis* 70(3): 447-53.
 31. Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) Definitionen der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin. <http://www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/sn/SN%2031031%20DGP-Definitionen.pdf> (Zuletzt abgerufen am: 19.09.2013).
 32. Donesky D, Nguyen HQ, Paul SM, Carrieri-Kohlman V (2013). The Affective Dimension of Dyspnea Improves in a Dyspnea Self-Management Program With Exercise Training. *J Pain Symptom Manage*(0).
 33. Dorman S, Byrne A, Edwards A (2007). Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. *Palliat Med* 21(3): 177-91.
 34. Dorman S, Jolley C, Abernethy A, Currow D, Johnson M, Farquhar M, Griffiths G, Peel T, Moosavi S, Byrne A, Wilcock A, Alloway L, Bausewein C, Higginson I, Booth S (2009). Researching breathlessness in palliative care: consensus statement of the National Cancer Research Institute Palliative Care Breathlessness Subgroup. *Palliat Med* 23(3): 213-27.
 35. Dudgeon DJ, Kristjanson L, Sloan JA, Lertzman M, Clement K (2001). Dyspnea in cancer patients: prevalence and associated factors. *J Pain Symptom Manage* 21(2): 95-102.
 36. Ek K, Ternstedt BM (2008). Living with chronic obstructive pulmonary disease at the end of life: a phenomenological study. *J Adv Nurs* 62(4): 470-8.
 37. Ekstrom MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC (2014). Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ* 348: g445.
 38. European Association for Palliative Care (EAPC) Definition of palliative care (English). <http://www.eapcnet.eu/Corporate/AbouttheEAPC/Definitionandaims.aspx> (Zuletzt abgerufen am: 18.11.2013).
 39. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, Jatoi A, Loprinzi C, MacDonald N, Mantovani G, Davis M, Muscaritoli M, Ottery F, Radbruch L, Ravasco P, Walsh D, Wilcock A, Kaasa S, Baracos VE (2011). Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12(5): 489-95.
 40. Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE (2005). Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care* 20(2): 147-54.
 41. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MS, Burnand B, LaCalle JR, Lazaro P, van het Loo M, McDonnell J, Vader J, Kahan JP (2001). The RAND/UCLA Appropriateness Method User's

- Manual. http://www.rand.org/pubs/monograph_reports/MR1269 (Zuletzt abgerufen am: 17.10.2013).
42. Freye E, Levy JV, Braun D (2007). Effervescent morphine results in faster relief of breakthrough pain in patients compared to immediate release morphine sulfate tablet. *Pain Pract* 7(4): 324-31.
 43. Gaertner J, Weingartner V, Wolf J, Voltz R (2013). Early palliative care for patients with advanced cancer: how to make it work? *Curr Opin Oncol* 25(4): 342-52.
 44. Galbraith S, Fagan P, Perkins P, Lynch A, Booth S (2010). Does the Use of a Handheld Fan Improve Chronic Dyspnea? A Randomized, Controlled, Crossover Trial. *J Pain Symptom Manage* 39(5): 831-8.
 45. Gallagher R, Roberts D (2004). A systematic review of oxygen and airflow effect on relief of dyspnea at rest in patients with advanced disease of any cause. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 18(4): 3-15.
 46. Gauna AA, Kang SK, Triano ML, Swatko ER, Vanston VJ (2008). Oral transmucosal fentanyl citrate for dyspnea in terminally ill patients: an observational case series. *J Palliat Med* 11(4): 643-8.
 47. Giacomini M, DeJean D, Simeonov D, Smith A (2012). Experiences of living and dying with COPD: a systematic review and synthesis of the qualitative empirical literature. *Ont Health Technol Assess Ser* 12(13): 1-47.
 48. Goodman CM (1987). The Delphi technique: a critique. *J Adv Nurs* 12(6): 729-34.
 49. Greene G, Hood K, Little P, Verheij T, Goossens H, Coenen S, Butler CC (2011). Towards clinical definitions of lower respiratory tract infection (LRTI) for research and primary care practice in Europe: an international consensus study. *Prim Care Respir J* 20(3): 299-306.
 50. Guyatt GH, Berman LB, Townsend M, Pugsley SO, Chambers LW (1987). A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung disease. *Thorax* 42(10): 773-8.
 51. Gysels M, Bausewein C, Higginson IJ (2007). Experiences of breathlessness: a systematic review of the qualitative literature. *Palliat Support Care* 5(3): 281-302.
 52. Gysels M, Higginson IJ (2008). Access to services for patients with chronic obstructive pulmonary disease: the invisibility of breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 36(5): 451-60.
 53. Gysels MH, Higginson IJ (2011). The lived experience of breathlessness and its implications for care: a qualitative comparison in cancer, COPD, heart failure and MND. *BMC Palliat Care* 10: 15.
 54. Häder M (2009). Delphi-Befragungen: Ein Arbeitsbuch. 2. Auflage. Wiesbaden, VS Verlag für Sozialwissenschaften.
 55. Hammer GP, du Prel JB, Blettner M (2009). Avoiding bias in observational studies: part 8 in a series of articles on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106(41): 664-8.
 56. Heinzer MM, Bish C, Detwiler R (2003). Acute dyspnea as perceived by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Nurs Res* 12(1): 85-101.
 57. Hensch I, Bergman B, Danielson E (2008). Dyspnea experience and management strategies in patients with lung cancer. *Psychooncology* 17(7): 709-15.

58. Hensch I, Bergman B, Gustafsson M, Gaston-Johansson F, Danielson E (2007). The impact of symptoms, coping capacity, and social support on quality of life experience over time in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 34(4): 370-9.
59. Higginson IJ, Gao W, Saleem TZ, Chaudhuri KR, Burman R, McCrone P, Leigh PN (2012). Symptoms and Quality of Life in Late Stage Parkinson Syndromes: A Longitudinal Community Study of Predictive Factors. *PLoS One* 7(11): e46327.
60. Hobbelen JS, Koopmans RT, Verhey FR, Van Peppen RP, de Bie RA (2006). Paratonia: a Delphi procedure for consensus definition. *J Geriatr Phys Ther* 29(2): 50-6.
61. Hui D, Arthur J, Dalal S, Bruera E (2012). Quality of the supportive and palliative oncology literature: a focused analysis on randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 20(8): 1779-85.
62. Hui D, Morgado M, Vidal M, Withers L, Nguyen Q, Chisholm G, Finch C, Bruera E (2013). Dyspnea in Hospitalized Advanced Cancer Patients: Subjective and Physiologic Correlates. *J Palliat Med*.
63. Hui D, Parsons HA, Damani S, Fulton S, Liu J, Evans A, De La Cruz M, Bruera E (2011). Quantity, design, and scope of the palliative oncology literature. *Oncologist* 16(5): 694-703.
64. Hui D, Xu A, Frisbee-Hume S, Chisholm G, Morgado M, Reddy S, Bruera E (2014). Effects of prophylactic subcutaneous fentanyl on exercise-induced breakthrough dyspnea in cancer patients: a preliminary double-blind, randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 47(2): 209-17.
65. Hutchings A, Raine R, Sanderson C, Black N (2006). A comparison of formal consensus methods used for developing clinical guidelines. *J Health Serv Res Policy* 11(4): 218-24.
66. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (2013). Systematische Leitlinienrecherche und -bewertung sowie Extraktion neuer und relevanter Empfehlungen für das DMP chronisch obstruktive Lungenerkrankung. https://www.igwig.de/download/V12-01_Vorbericht_Leitlinienrecherche-und-bewertung-fuer-das-DMP-COPD.pdf (Zuletzt abgerufen am: 14.10.2013).
67. Janssens T, De Peuter S, Stans L, Verleden G, Troosters T, Decramer M, Van den Bergh O (2011). Dyspnea perception in COPD: association between anxiety, dyspnea-related fear, and dyspnea in a pulmonary rehabilitation program. *Chest* 140(3): 618-25.
68. Jennings AL, Davies AN, Higgins JP, Broadley K (2001). Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD002066.
69. Jensen D, Alsuhaib A, Viola R, Dudgeon DJ, Webb KA, O'Donnell DE (2012). Inhaled Fentanyl Citrate Improves Exercise Endurance During High-Intensity Constant Work Rate Cycle Exercise in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J Pain Symptom Manage* 43(4): 706-19.
70. Johnson MJ, Abernethy AP, Currow DC (2012). Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan? *J Pain Symptom Manage* 43(3): 614-24.
71. Johnson MJ, Abernethy AP, Currow DC (2013). The Evidence Base for Oxygen for Chronic Refractory Breathlessness: Issues, Gaps, and a Future Work Plan. *J Pain Symptom Manage* 45(4): 763-75.

72. Johnson MJ, Oxberry SG, Cleland JG, Clark AL (2010). 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* 12(2): 137-47.
73. Johnson TP, Wislar JS (2012). Response Rates and Nonresponse Errors in Surveys. *JAMA* 307(17): 1805-6.
74. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP (2011). Dyspnea review for the palliative care professional: assessment, burdens, and etiologies. *J Palliat Med* 14(10): 1167-72.
75. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP (2012). Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med* 15(1): 106-14.
76. Kroenke K, Johns SA, Theobald D, Wu J, Tu W (2013). Somatic symptoms in cancer patients trajectory over 12 months and impact on functional status and disability. *Support Care Cancer* 21(3): 765-73.
77. Lai YL, Chan CW, Lopez V (2007). Perceptions of dyspnea and helpful interventions during the advanced stage of lung cancer: Chinese patients' perspectives. *Cancer Nurs* 30(2): E1-8.
78. Lansing RW, Gracely RH, Banzett RB (2009). The multiple dimensions of dyspnea: review and hypotheses. *Respir Physiol Neurobiol* 167(1): 53-60.
79. Levy MH, Adolph MD, Back A, Block S, Codada SN, Dalal S, Deshields TL, Dexter E, Dy SM, Knight SJ, Misra S, Ritchie CS, Sauer TM, Smith T, Spiegel D, Sutton L, Taylor RM, Temel J, Thomas J, Tickoo R, Urba SG, Von Roenn JH, Weems JL, Weinstein SM, Freedman-Cass DA, Bergman MA (2012). Palliative care. *J Natl Compr Canc Netw* 10(10): 1284-309.
80. Linstone HA, Turoff M (1975). The Delphi method: techniques and applications, Addison-Wesley Pub. Co., Advanced Book Program.
81. Liss HP, Grant BJ (1988). The effect of nasal flow on breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 137(6): 1285-8.
82. Maddocks M, Taylor V, Klezlova R, England R, Manderson C, Wilcock A (2012). When will I get my breath back? Recovery time of exercise-induced breathlessness in patients with thoracic cancer. *Lung Cancer* 76(1): 128-9.
83. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR (1984). The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 85(6): 751-8.
84. Moy ML, Reilly JJ, Ries AL, Mosenifar Z, Kaplan RM, Lew R, Garshick E (2009). Multivariate models of determinants of health-related quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev* 46(5): 643-54.
85. Mularski RA, Reinke LF, Carrieri-Kohlman V, Fischer MD (2010). Dyspnea crisis: A consensus definition for a novel clinical entity. *CHEST Journal* 138(4_MeetingAbstracts): 233A-A.
86. Mularski RA, Reinke LF, Carrieri-Kohlman V, Fischer MD (2013). Supplementary Document and Evidence Summary for ATS Workshop Report: Assessment and Palliative Management of Dyspnea Crisis. <http://www.atsjournals.org/doi/suppl/10.1513/AnnalsATS.201306->

[169ST/suppl file/ats+doc data supplement.pdf](#) (Zuletzt abgerufen am: 28.11.2013).

87. Mularski RA, Reinke LF, Carrieri-Kohlman V, Fischer MD, Campbell ML, Rocker G, Schneidman A, Jacobs SS, Arnold R, Benditt JO, Booth S, Byock I, Chan GK, Curtis JR, Donesky D, Hansen-Flaschen J, Heffner J, Klein R, Limberg TM, Manning HL, Morrison RS, Ries AL, Schmidt GA, Selecky PA, Truog RD, Wang AC, White DB (2013). An official american thoracic society workshop report: assessment and palliative management of dyspnea crisis. *Ann Am Thorac Soc* 10(5): S98-S106.
88. Murphy MK, Black NA, Lamping DL, McKee CM, Sanderson CF, Askham J, Marteau T (1998). Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technol Assess* 2(3): i-iv, 1-88.
89. Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA, Lutteral MA, Cabalar ME (2006). Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 31(1): 38-47.
90. O'Driscoll M, Corner J, Bailey C (1999). The experience of breathlessness in lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)* 8(1): 37-43.
91. Okutan O, Tas D, Demirer E, Kartaloglu Z (2013). Evaluation of quality of life with the chronic obstructive pulmonary disease assessment test in chronic obstructive pulmonary disease and the effect of dyspnea on disease-specific quality of life in these patients. *Yonsei Med J* 54(5): 1214-9.
92. Otsuka M, Koyama A, Matsuoka H, Niki M, Makimura C, Sakamoto R, Sakai K, Fukuoka M (2013). Early Palliative Intervention for Patients with Advanced Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 43(8): 788-94.
93. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE (2012). An Official American Thoracic Society Statement: Update on the Mechanisms, Assessment, and Management of Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 185(4): 435-52.
94. Peppercorn JM, Smith TJ, Helft PR, Debono DJ, Berry SR, Wollins DS, Hayes DM, Von Roenn JH, Schnipper LE (2011). American society of clinical oncology statement: toward individualized care for patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 29(6): 755-60.
95. Pinna MA, Bruera E, Moralo MJ, Correias MA, Vargas RM (2013). A Randomized Crossover Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of Oral Transmucosal Fentanyl Citrate in the Treatment of Dyspnea on Exertion in Patients With Advanced Cancer. *Am J Hosp Palliat Care*.
96. Portenoy RK, Hagen NA (1990). Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 41(3): 273-81.
97. Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P (1999). Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 81(1-2): 129-34.
98. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, Casey DE, Jr., Cross JT, Jr., Owens DK, Dallas P, Dolan NC, Forciea MA, Halasyamani L, Hopkins RH, Jr. (2008). 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* 148(2): 141-6.

99. Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A, Palmer JL, Bruera E (2009). Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 12(1): 29-36.
100. Rodriguez-Manas L, Feart C, Mann G, Vina J, Chatterji S, Chodzko-Zajko W, Gonzalez-Colaco Harmand M, Bergman H, Carcaillon L, Nicholson C, Scuteri A, Sinclair A, Pelaez M, Van der Cammen T, Beland F, Bickenbach J, Delamarche P, Ferrucci L, Fried LP, Gutierrez-Robledo LM, Rockwood K, Rodriguez Artalejo F, Serviddio G, Vega E (2013). Searching for an operational definition of frailty: a Delphi method based consensus statement: the frailty operative definition-consensus conference project. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 68(1): 62-7.
101. Ruperto N, Hanrahan LM, Alarcon GS, Belmont HM, Brey RL, Brunetta P, Buyon JP, Costner MI, Cronin ME, Dooley MA, Filocamo G, Fiorentino D, Fortin PR, Franks AG, Jr., Gilkeson G, Ginzler E, Gordon C, Grossman J, Hahn B, Isenberg DA, Kalunian KC, Petri M, Sammaritano L, Sanchez-Guerrero J, Sontheimer RD, Strand V, Urowitz M, von Feldt JM, Werth VP, Merrill JT (2011). International consensus for a definition of disease flare in lupus. *Lupus* 20(5): 453-62.
102. Schwartzstein RM, Lahive K, Pope A, Weinberger SE, Weiss JW (1987). Cold facial stimulation reduces breathlessness induced in normal subjects. *Am Rev Respir Dis* 136(1): 58-61.
103. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, Howell D, Dudgeon D, Atzema C, Liu Y, Husain A, Sussman J, Earle C (2011). Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *J Clin Oncol* 29(9): 1151-8.
104. Shelby-James TM, Hardy J, Agar M, Yates P, Mitchell G, Sanderson C, Luckett T, Abernethy AP, Currow DC (2011). Designing and conducting randomized controlled trials in palliative care: a summary of discussions from the 2010 clinical research forum of the Australian Palliative Care Clinical Studies Collaborative. *Palliat Med*.
105. Simon ST, Altfelder N, Voltz R, Gaertner J (2012). [Management of refractory dyspnoea in patients with advanced diseases - evidence-based update for clinical practice]. *Ther Umsch* 69(2): 93-7.
106. Simon ST, Bausewein C, Schildmann E, Higginson IJ, Magnussen H, Scheve C, Ramsenthaler C (2013). Episodic breathlessness in patients with advanced disease: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 45(3): 561-78.
107. Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, Gysels M, Murtagh FE, Spicer J, Bausewein C (2012). Episodic and continuous breathlessness: a new categorization of breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 45(6): 1019-29.
108. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Bausewein C (2010). Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD007354.
109. Simon ST, Koskeroglu P, Gaertner J, Voltz R (2013). Fentanyl for the relief of refractory breathlessness: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 46(6): 874-86.
110. Simon ST, Weingärtner V, Voltz R, Higginson IJ, Bausewein C (accepted). Episodic Breathlessness: A Clinically Relevant and Rising Issue (correspondence). *Ann Am Thorac Soc*.

111. Sitte T, Bausewein C (2008). Intranasal fentanyl for episodic breathlessness. *J Pain Symptom Manage* 36(6): e3-6.
112. Smith BH, Torrance N, Ferguson JA, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM (2012). Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurol* 12: 29.
113. Smith EL, Hann DM, Ahles TA, Furstenberg CT, Mitchell TA, Meyer L, Maurer LH, Rigas J, Hammond S (2001). Dyspnea, anxiety, body consciousness, and quality of life in patients with lung cancer. *J Pain Symptom Manage* 21(4): 323-9.
114. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, Abernethy AP, Balboni TA, Basch EM, Ferrell BR, Loscalzo M, Meier DE, Paice JA, Peppercorn JM, Somerfield M, Stovall E, Von Roenn JH (2012). American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 30(8): 880-7.
115. Soer R, van der Schans CP, Groothoff JW, Geertzen JH, Reneman MF (2008). Towards consensus in operational definitions in functional capacity evaluation: a Delphi Survey. *J Occup Rehabil* 18(4): 389-400.
116. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ (2006). A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 31(1): 58-69.
117. Tanaka K, Akechi T, Okuyama T, Nishiwaki Y, Uchitomi Y (2000). Development and validation of the Cancer Dyspnoea Scale: a multidimensional, brief, self-rating scale. *Br J Cancer* 82(4): 800-5.
118. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, Dahlin CM, Blinderman CD, Jacobsen J, Pirl WF, Billings JA, Lynch TJ (2010). Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 363(8): 733-42.
119. Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A (2007). Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage* 34(1): 94-104.
120. Tishelman C, Petersson L-M, Degner LF, Sprangers MAG (2007). Symptom Prevalence, Intensity, and Distress in Patients With Inoperable Lung Cancer in Relation to Time of Death. *Journal of Clinical Oncology* 25(34): 5381-9.
121. Uronis HE, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP (2008). Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 98(2): 294-9.
122. von Leupoldt A, Sommer T, Kegat S, Baumann HJ, Klose H, Dahme B, Buchel C (2008). The unpleasantness of perceived dyspnea is processed in the anterior insula and amygdala. *Am J Respir Crit Care Med* 177(9): 1026-32.
123. von Leupoldt A, Taube K, Henkhus M, Dahme B, Magnussen H (2010). The impact of affective states on the perception of dyspnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Biol Psychol* 84(1): 129-34.
124. Walke LM, Byers AL, Gallo WT, Endrass J, Fried TR (2007). The Association of Symptoms with Health Outcomes in Chronically Ill Adults. *J Pain Symptom Manage* 33(1): 58-66.

125. Weingärtner V, Bausewein C, Higginson IJ, Scheve C, Murtagh FE, Voltz R, Simon ST (2013). Characterizing episodic breathlessness in patients with advanced disease. *J Palliat Med* 16(10): 1275-9.
126. World Health Organization (WHO) (2002). WHO Definition of Palliative Care. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/> (Zuletzt abgerufen am: 22.08.2013).
127. Yorke J, Moosavi SH, Shuldhham C, Jones PW (2010). Quantification of dyspnoea using descriptors: development and initial testing of the Dyspnoea-12. *Thorax* 65(1): 21-6.
128. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP (2013). A Network Meta-Analysis of the Efficacy of Opioid Analgesics for the Management of Breakthrough Cancer Pain Episodes. *J Pain Symptom Manage* 47(11): 772-85.e5.
129. Zeppetella G, Ribeiro MD (2006). Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD004311.

8. Vorabveröffentlichung von Ergebnissen

Die Ergebnisse beider in dieser Arbeit vorgestellten Artikel wurden vorab als Kongressbeiträge veröffentlicht.

Die Daten zu den Charakteristika von Atemnotattacken (Artikel 1) wurden in Form eines Posters¹ auf dem 9. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin, „Perspektiven in Mitte“, Berlin, 12.-15.09. 2012 vorgestellt:

Weingärtner, V, Higginson, I, Scheve, C, Murtagh, FEM, Bausewein, C, Simon, ST (2012). Charakterisierung von Atemnotattacken (Atac) bei Patienten mit fortgeschrittener, unheilbarer Erkrankung. Palliativmedizin 13(05): KT_4.

Die Ergebnisse der Delphi-Befragung zur Definition, Kategorisierung und Terminologie von Atemnotattacken (Artikel 2) wurden in Form eines Vortrags auf dem 13th World Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC) “Palliative Care – the right way forward”, Prag, 30.05.-02.06. 2013 vorgestellt:

Weingärtner, V, Bausewein, C, Higginson, IJ, Voltz R, Simon, ST (2013). Definition, Categorisation Framework and Terminology of Episodic Breathlessness: Consensus by an International Delphi Panel [Abstract number: FC 13.6; Abstract type: Oral]. http://www.congressinfo.org/filerun/weblinks/?id=e94550c93cd70fe748e6982b3439ad3b&filename=EAPC-Abstract-Book_FINAL%20Version_small.pdf (Zuletzt abgerufen: 02.12.2013).

¹ Diesem Poster wurde der 2. Posterpreis der Veranstaltung verliehen (300€).

9. Anhang

9.1 Ansicht der Onlinebefragung in der 1. Delphi-Runde

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

Dear colleague,

Thank you very much for agreeing to take part in the Delphi Survey on episodic breathlessness, which will help to enhance the international understanding and the treatment of this distressing symptom.

We would like to invite you to fill in the following questionnaire, which includes three sections on episodic breathlessness: 1) definition, 2) categorisation framework and 3) terminology. It will take approximately 10-12 minutes to complete.

When answering these questions, please note that we are always referring to refractory breathlessness. The definition of breathlessness is based on the updated American Thoracic Society (ATS) statement of 2012 (see below). 'Refractory' means that breathlessness occurs despite optimal treatment of the underlying disease is treated optimally. The preliminary definition, the categorisation framework and the terminology suggested are based on a systematic literature review and a qualitative study with more than 50 patients (references see below).

Please consider to comment on your answers in the text fields provided. Especially when disagreeing with our statements, please indicate your reasons why this is the case. Please choose 'N/A' (not applicable) to abstain from voting (e.g. if you like to skip a question).

In an additional section, we kindly ask you to provide some personal socio-demographic details, which are needed for analysis. While optional, they would be helpful to describe the aggregate characteristics of the Delphi panel members. Of course, all your answers will be handled confidentially and all data will be analysed in an anonymous way.

By completing the questionnaire you consent to take part in the study. Ethics approval has been received from the the Research Ethics Board of the Faculty of Medicine of the University of Cologne on 31st May, 2012.

Thank you very much for your support! Your expertise and input are greatly appreciated.

If you have any questions, please do not hesitate to contact us at the addresses provided below:

Dr Steffen Simon MD MSc

Vera Weingärtner

Tel 0049-(0)221-478-96534

Fax 0049-(0)221-478-87579

delphi-episodic-breathlessness@uk-koeln.de

Centre of Palliative Medicine, University Hospital of Cologne

Kerpener Strasse 62, 50924 Cologne, Germany

Study group: Dr Steffen Simon, Professor Raymond Voltz, Vera Weingärtner (University Hospital of Cologne, Germany), Professor Claudia Bausewein (Munich University Hospital, Germany) and Professor Irene J Higginson (King's College London, UK).

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

The ATS defines breathlessness as "a subjective experience of breathing discomfort that consists of qualitatively distinct sensations that vary in intensity" [Parshall et al. 2012].

References

Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, 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):435-52.

Simon ST, Bausewein C, Higginson IJ, Scheve C, Ramsenthaler C. Episodic breathlessness (EB) in patients with advanced disease – a systematic review. 2012, *J Pain Symptom Manage* (in press).

Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, Gysels M, Murtagh FE, Spicer J, et al. Episodic and continuous breathlessness - a new categorization of breathlessness. 2012 *J Pain Symptom Manage* (in press).

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

I.) Definition

What is the phenomenon we are studying? - Definition of Episodes of Breathlessness

We propose the following preliminary definition of episodes of breathlessness:

"An episode of breathlessness is a special form of breathlessness that occurs intermittently and is temporarily limited (< 24h). It may occur in addition to continuous breathlessness as a symptom exacerbation or without continuous breathlessness episodically."

The following defining aspects are included in this definition:

1) *special form of breathlessness*

We believe that episodes of breathlessness are a special form of breathlessness and do not differ ontologically from breathlessness in general.

2) *occurs intermittently and*

3) *is temporarily limited (<24h)*

This means that in contrast to continuous breathlessness, episodes of breathlessness are defined by a beginning and an end of breathing discomfort. Based on patients' experiences from qualitative interviews, episodes of breathlessness are described having a maximal duration of 24 hours (episodes longer than 24h are experienced as continuous breathlessness).

4) *may occur in addition to continuous breathlessness (symptom exacerbation) or*

5) *without underlying continuous breathlessness episodically*

Episodes of breathlessness are not necessarily linked to continuous breathlessness. They can occur episodically (without breathlessness before and after the episode) or in addition to continuous breathlessness (like a symptom exacerbation).

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

1. To what extent do you agree that the preliminary definition is appropriate (content validity)?

I totally disagree	I rather disagree	neither, nor	I rather agree	I totally agree	N/A
☐	☐	☐	☐	☐	☐

If you (totally/rather) disagree, please state which defining aspect you would like to change/delete and why :

2. To what extent do you agree that the preliminary definition is complete (does it cover the symptom to the whole extent)?

I totally disagree	I rather disagree	neither, nor	I rather agree	I totally agree	N/A
☐	☐	☐	☐	☐	☐

If you (totally/rather) disagree, please state which defining aspects you consider relevant to add for completion:

3. To what extent do you agree that the preliminary definition is clear (comprehensibility)?

I totally disagree	I rather disagree	neither, nor	I rather agree	I totally agree	N/A
☐	☐	☐	☐	☐	☐

If you (totally/rather) disagree, please state why and what you would like to change:

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

I.) Definition

4. In the next question, we would like to ask you to evaluate each of the defining aspects separately.

	I totally disagree	I rather disagree	neither, nor	I rather agree	I totally agree	N/A
1) is a special form of breathlessness	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2) occurs intermittently	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3) is temporarily determined (<24h)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4) may occur in addition to continuous breathlessness (symptom exacerbation)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5) may occur independently of continuous breathlessness (episodes only)	☐	☐	☐	☐	☐	☐

If you (totally/rather) disagree with any aspect, please state why or what you would like to change:

5. Any additional comments concerning the definition section?

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

II.) Categorisation Framework

Please note, that this question refers only to the structure of the categorisation framework.
Terminology will be addressed in the following section.

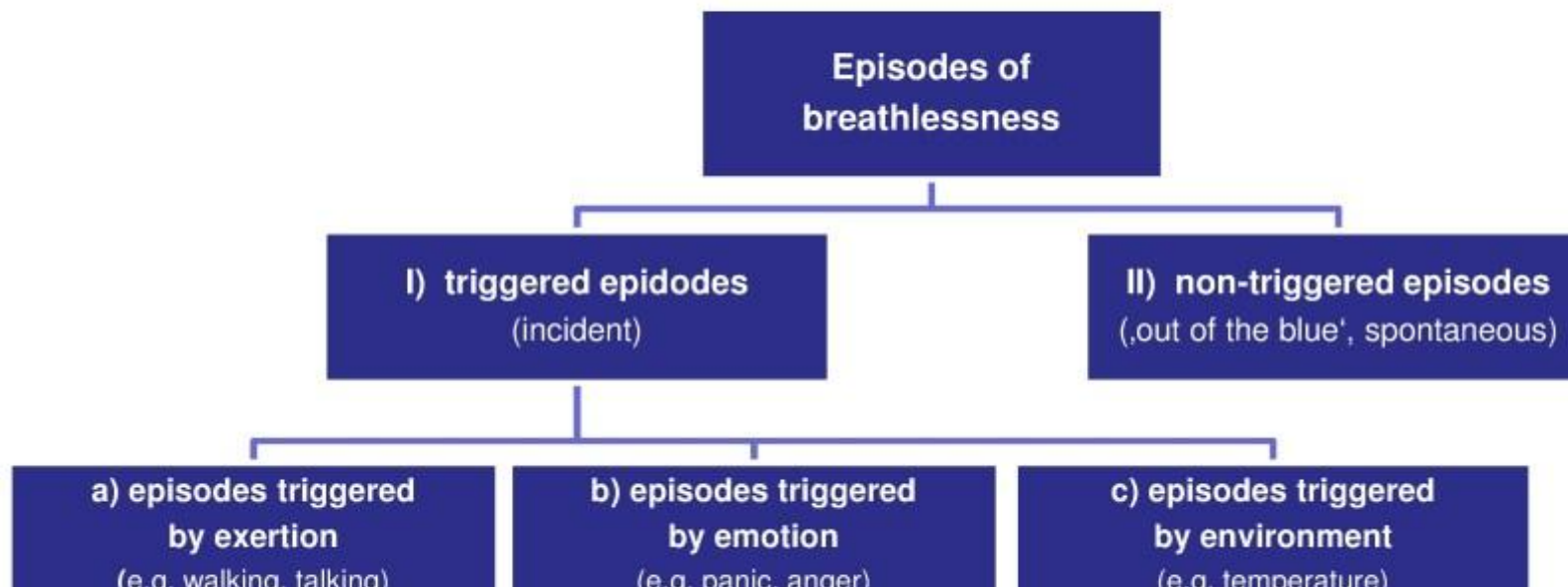
Based on a systematic literature review and patients experiences, episodes of breathlessness are caused by a trigger or may occur without a trigger ('out-of-the-blue').

We propose two subcategories of episodes:

- I) triggered episodes (incident)
- II) non-triggered episodes (spontaneous).

Triggered episodes (I) include three subgroups:

episodes triggered a) by exertion, b) by emotion or c) by environment.



Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

For information only: see below for a list of a) exertional, b) emotional, c) environmental triggers identified by the literature or own studies.

6. To what extend do you agree with the proposed categorisation framework?

I totally disagree

I rather disagree

neither, nor

I rather agree

I totally agree

N/A

☐☐☐☐☐☐

If you (totally/rather) disagree, please state why and what you would like to change:

7. Any additional comments concerning the categorisation framework?

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

List of triggers identified in the literature and own research		
a) exertion	b) emotion	c) environment
- Physical strain / exertion of any kind - hurrying, doing things in a rush - carrying / lifting (heavy) things, moving furniture - making the bed - walking fast or walking uphill / upstairs - on the bicycle machine - sex - washing / drying oneself - going to the toilet - dressing / clothing (rapidly) - housework - gardening - doing laundry, ironing, - shopping - walking short distances - sedentary - standing in the queue - stretching / lifting arms - bending, leaning forward - standing up - turning in bed - rolling over the bed at night - talking - eating, drinking - coughing - laughing, screaming	- State of mind - panic - anger - anxiety, fear - Claustrophobia - frustration - annoyance - argument - worry about something - crying - Emotional distress, anxiety-dyspnoea-anxiety cycle - acute arousal - tension - nervousness - excitement / upset - stress - impatience - cognitive factors, expectation of dyspnoea - happiness - laughing - excitement	- Cold or hot temperature - combination of cold and windy weather - dry air - wind - extreme weather - feeling too warm - dust, humid air - smoking (active or passive) - perfumes, chemicals - allergens - pollen - stir fry (hot fat) - vinegar - powder - local anaesthetic spray - Mucus - hunger - lack of energy - wrong nutrition - tiredness / fatigue - abdominal distensions - altitude - infections - alcohol - specific situations - lay down flat
Simon ST, Bausewein C, Higginson IJ, Scheve C, Ramsenthaler C. Episodic breathlessness (EB) in patients with advanced disease – a systematic review. 2012, J Pain Symptom Manage (accepted). Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, Gysels M, Murtagh FE, Spicer J, et al. Episodic and continuous breathlessness - a new categorization of breathlessness. 2012 J Pain Symptom Manage (accepted).		

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

III.) Terminology

Last section - Terminology. Please share your opinion!

We propose to name the symptom ***'episode'*** of breathlessness. The abbreviation is ***'EB'***.

The terms of the two subcategories are:

I) ***'triggered'*** episodes of breathlessness (*incident*)

II) ***'non-triggered'*** episodes of breathlessness (*out of the blue, spontaneous*).

The terms of the three subgroups of 'triggered' episodes of breathlessness (I) are:

I a) episodes triggered ***'by exertion'***

I b) episodes triggered ***'by emotion'***

I c) episodes triggered ***'by environment'***.

8. To what extent do you agree with the term 'episode' of breathlessness?

I totally disagree

I rather disagree

neither, nor

I rather agree

I totally agree

N/A

☐☐☐☐☐☐

If you (totally/rather) disagree, please state why and suggest your alternative:

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

9. To what extent do you agree with the abbreviation 'EB'?

I totally disagree	I rather disagree	neither, nor	I rather agree	I totally agree	N/A
☐	☐	☐	☐	☐	☐

If you (totally/rather) disagree, please state why and suggest your alternative:

10. Which term do you consider most appropriate for the FIRST SUBCATEGORY of episodes (I) - those caused by a trigger?

Please choose one of the two possible options. If you consider both terms are equivalent, choose 'both'.

If you like to skip this question (abstain from voting), please choose 'N/A'.

- ☐ triggered most appropriate
- ☐ incident most appropriate
- ☐ both
- ☐ N/A

11. Which term do you consider appropriate for the SECOND SUBCATEGORY of episodes (II) - those not caused by a trigger?

Please rank the following three terms in your preferred order (choose 1 for the term considered most appropriate, 2 for the term considered less appropriate and 3 for the term least appropriate).

If you like to skip terms (abstain from voting), please choose 'N/A'.

	non-triggered	☐ N/A
	spontaneous	☐ N/A
	out of the blue	☐ N/A

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

12. To what extent do you agree with the terminology of the THREE SUBGROUPS of triggered episodes

(I):

	I totally disagree	I rather disagree	neither, nor	I rather agree	I totally agree	N/A
I a) episodes triggered 'by exertion'	☐	☐	☐	☐	☐	☐
I b) episodes triggered 'by emotion'	☐	☐	☐	☐	☐	☐
I c) episodes triggered 'by environment'	☐	☐	☐	☐	☐	☐

If you (totally/rather) disagree with any term, please state why and suggest your alternatives:

13. Any additional comments concerning the terminology section?

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

For information only: list of other terms used in the literature or by patients

List of terms used in the literature or by patients	
-episodic -acute -breakthrough -escalating -intermittent -incident -gradual -spasmodic -spontaneous ...breathlessness	-(severe) attacks -exacerbation -crisis -periods ...of breathlessness
Simon ST, Bausewein C, Higginson IJ, Scheve C, Ramsenthaler C. Episodic breathlessness (EB) in patients with advanced disease – a systematic review. 2012, J Pain Symptom Manage (accepted). Simon ST, Higginson IJ, Benalia H, Gysels M, Murtagh FE, Spicer J, et al. Episodic and continuous breathlessness - a new categorization of breathlessness. 2012 J Pain Symptom Manage (accepted).	

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

IV.) Sociodemographics

Almost done!

Please give us some details about yourself for description of the characteristics of the Delphi panel (anonymised).

14. Age

- ☐ 20-29 ☐ 30-39 ☐ 40-49 ☐ 50-59 ☐ 60-69 ☐ 70-79 ☐ >79

15. Gender

- ☐ male ☐ female

16. Country (of work)

17. Work Setting

- ☐ research
☐ clinical
☐ both
☐ other

If 'other', please specify

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

18. Please tell us about your background (multiple answers possible):

...clinician and my background is

I am..

...researcher and my background is

If 'other' or 'health/social scientist', please specify your background:

19. If you are clinician, which patient group are you caring for primarily (multiple answers possible)?

	Cancer	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Chronic Heart Failure (CHF)	Motor Neurone Disease (MND) / Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	Other disease
I care for patients with...	☐	☐	☐	☐	☐

If 'other disease', please specify which one:

20. Years of experience

in the field of breathlessness research:

in caring for breathless patients with advanced disease:

21. Please rate your skills in knowledge and/or clinical experience with breathlessness below:

	general	slightly specialised	moderately specialised	specialised	highly specialised
My scientific knowledge is...	☐	☐	☐	☐	☐
My clinical experience is...	☐	☐	☐	☐	☐

22. Do you have any additional comments concerning this survey? Please don't hesitate to tell us!

Delphi Survey on the definition, categorisation framework & terminology of episodic breathlessness

Done!

Thank you very much for your time and efforts! We appreciate your support very much.

We will come back to you for the second round as soon as all responses are analysed.
Thank you very much again!

Steffen Simon & Vera Weingärtner

9.2 Ansicht der Onlinebefragung in der 2. Delphi-Runde

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

Dear colleagues,

Thank you very much for taking part in the Delphi survey on episodic breathlessness. Your ratings and comments will help to enhance the understanding and management of this distressing symptom.

In the first round, some of you had general comments and suggestions which we would like to address briefly, first. You will find a summary of specific comments at the beginning of each section (definition, categorisation, terminology) in the survey.

An introduction or preface with general comments was suggested. The preface of the final definition will address the following topics:

- ▶ Purpose (a standard definition of the symptom 'episodic breathlessness' to improve the symptom understanding for better assessment and management in clinical practice and to foster research)
- ▶ Basis: ATS definition on breathlessness (ATS 1999, Parshall 2012), including
 - Subjective experience
 - Qualitatively sensations which vary in intensity
 - Interactions of different dimensions (physiological, psychological, social, environmental)
 - Secondary response
- ▶ Use of the term 'breathlessness' – synonym to dyspnea or dyspnoea, shortness of breath, difficult breathing
- ▶ We use the term 'continuous' breathlessness if a patient is breathless all the time with fluctuating intensity or unpleasantness (but without a time when the patient is not breathless at all). Other authors use the term 'constant' or 'chronic'.

The following second Delphi questionnaire is based on the results of the first round. The preliminary definition, categorisation and terminology of episodic breathlessness were modified according to your ratings and comments.

Again, your expertise and input are greatly appreciated! Please consider to comment on your answers in the text fields provided and particularly when disagreeing with our statements.

If you have any questions, please do not hesitate to contact us at the addresses provided below.
Thank you very much for your time and efforts.

Kind regards

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

Dr Steffen Simon MD MSc
Vera Weingärtner

delphi-episodic-breathlessness@uk-koeln.de

Tel 0049-(0)221-478-96534, Fax 0049-(0)221-478-87579

Centre of Palliative Medicine, University Hospital of Cologne
Kerpener Strasse 62, 50924 Cologne, Germany

Study group: Dr Steffen Simon, Professor Raymond Voltz, Vera Weingärtner (University Hospital of Cologne, Germany), Professor Claudia Bausewein (Munich University Hospital, Germany) and Professor Irene J Higginson (King's College London, UK).

References

Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;159(1):321-40.

Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, 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):435-52.

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

1. Please enter your survey ID number which you will find in your invitation email:

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

I.) Modified definition

Summary of main comments provided by panelists

1. Change wording ('special' form, 'temporarily', 'episodically')
2. Duration of episodes (<24h) considered too long
3. Failure to address the subjective experience and qualitative aspects of episodes (intensity, unpleasantness of breathlessness)
4. To state what the phenomenon does not include (usual fluctuations in breathlessness intensity or unpleasantness)
5. Inclusion of (modified) categorisation (see section II))

Old definition (1st round) agreement (%)	Modified definition (2nd round)
"An episode of breathlessness is a special form of breathlessness that occurs intermittently and is temporarily limited (< 24h). It may occur in addition to continuous breathlessness as a symptom exacerbation or without continuous breathlessness episodically." Preliminary definition is - appropriate: 66.7% - complete: 53.3% - clear: 46.7%	Episodic breathlessness is one form of breathlessness and is characterised by a severe exacerbation of breathlessness intensity or unpleasantness. Episodes are limited in time (seconds to hours), occur intermittently and with or without underlying continuous breathlessness. It does not include usual fluctuations of breathlessness intensity or unpleasantness. Episodes may be predictable (trigger(s) known) or unpredictable (no trigger can be identified). There is a range of known triggers (e.g. exertion, emotions, environment, comorbidities) which can interact in a beneficial or worsening way (e.g. emotion and exertion). One episode can be caused by one or more triggers.
Defining aspects agreement %	Modified & new added defining aspects
1) special form of breathlessness 50% 2) occurs intermittently 100% 3) is temporarily limited (<24h) 50.0% 4) may occur in addition to continuous breathlessness (symptom exacerbation) 90.0% 5) without underlying continuous breathlessness episodically 96.7%	1) is one form of breathlessness 2) is characterised by a severe exacerbation of breathlessness intensity or unpleasantness 3) is limited in time (seconds to hours) 4) occurs intermittently 5) occurs with or without underlying continuous breathlessness 6) does not include usual fluctuations of breathlessness intensity or unpleasantness 7) may be predictable or unpredictable 8) there is a range of known triggers 9) triggers may interact in a beneficial or worsening way

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

10) one or more triggers can be responsible for an episode

2. To what extent do you agree that the defining aspects are appropriate?

	I totally disagree	I rather disagree	neither, nor	I rather agree	I totally agree	N/A
1) is one form of breathlessness	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2) is characterised by a severe exacerbation of breathlessness intensity or unpleasantness	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3) is limited in time (seconds to hours)	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4) occurs intermittently	☐	☐	☐	☐	☐	☐
5) occurs with or without underlying continuous breathlessness	☐	☐	☐	☐	☐	☐
6) does not include usual fluctuations of breathlessness intensity or unpleasantness	☐	☐	☐	☐	☐	☐
7) may be predictable or unpredictable	☐	☐	☐	☐	☐	☐
8) there is a range of known triggers	☐	☐	☐	☐	☐	☐
9) triggers may interact in a beneficial or worsening way	☐	☐	☐	☐	☐	☐
10) one or more triggers can be responsible for an episode	☐	☐	☐	☐	☐	☐

If you (totally/rather) disagree with any aspect, please state why or what you would like to change:

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

3. To what extent do you agree with the modified definition in total?

I totally disagree	I rather disagree	neither, nor	I rather agree	I totally agree	N/A
☐	☐	☐	☐	☐	☐

If you (totally/rather) disagree, please state why:

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

II.) Modified categorisation framework

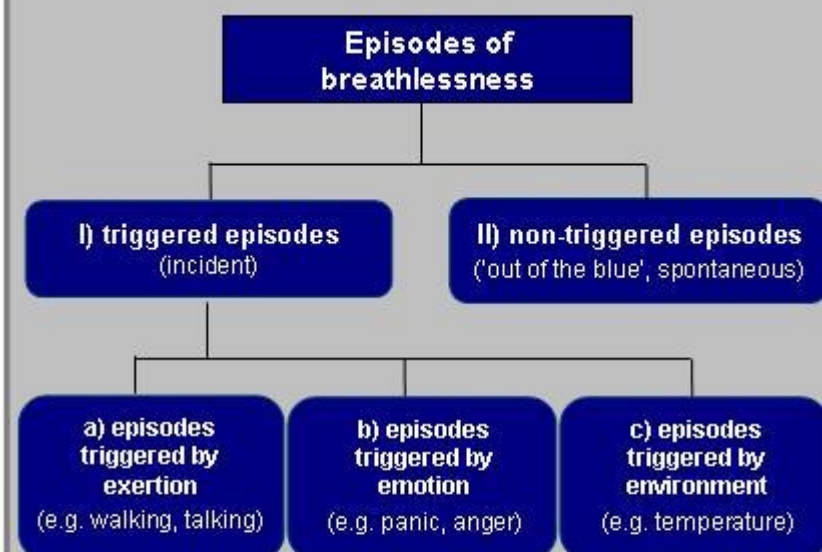
Categorisation Framework

76% agreed with the proposed categorisation framework in the first Delphi round, but panelists provided several suggestions to modify the framework. (see below)

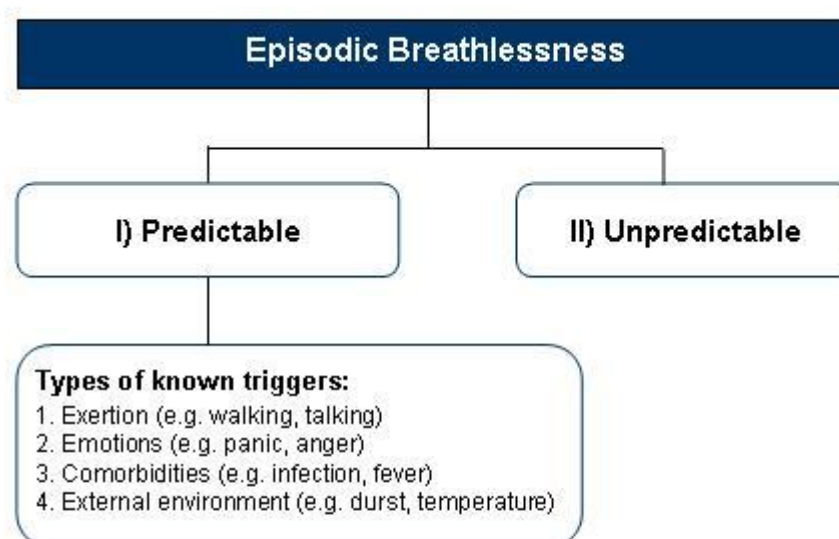
Summary of main comments provided by panelists

1. To modify the categorisation framework more patient related: predictable vs. unpredictable instead of triggered vs. non-triggered episodes
2. One box of known triggers rather than separate subgroups because multiple triggers can cause one episode and triggers may interact (e.g. exertion and panic)
3. Include comorbidities (e.g. infection) as additional type of trigger

Old version (1st round)



Modified version (2nd round)



Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

Please note, that this question refers only to the structure of the categorisation framework.
Terminology will be addressed in the following section.

4. To what extent do you agree with the modified categorisation framework - irrespective of the terminology (which will be addressed in the following section)?

I totally disagree

I rather disagree

neither, nor

I rather agree

I totally agree

N/A

☐☐☐☐☐☐

If you (totally/rather) disagree or would like to comment, please state your ideas:

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

III.) Terminology

Agreement on terminology proposed in 1st Delphi round

<u>Term</u> 'episode of breathlessness'	75.9%			
<u>Abbreviation</u> 'EB'	55.2%			
<u>Term</u> most appropriate for the <u>first subcategory</u>				
	triggered	48.3%		
	incident	24.1%		
	both are equivalent	20.7%		
<u>Term</u> most appropriate for the <u>second subcategory</u>		1	2	3
(ranks)		88.5%	11.5%	0.0%
	spontaneous	13.0%	78.3%	8.7%
	non-triggered	0.0%	13.0%	
	out-of-the-blue	87.0%		

Summary of main comments provided by panelists

1. 'Episodic breathlessness' instead of 'episode of breathlessness'
2. Abbreviation considered as inappropriate since there is no 'parent' abbreviation of breathlessness
3. Analogy to pain terminology (intermittent vs. spontaneous)
4. Term 'out of the blue' considered as inappropriate and as difficult to translate into other languages

Old version (1st round)

1. We propose to name the symptom 'episode of breathlessness'.
2. The abbreviation is 'EB'.
3. The terms of the two subcategories are:
 - I) 'triggered' episodes of breathlessness (incident)
 - II) 'non-triggered' episodes of breathlessness (out of the blue, spontaneous).
4. The terms of the three subgroups of 'triggered' episodes of breathlessness (I) are:
 - I a) episodes triggered 'by exertion'
 - I b) episodes triggered 'by emotion'

Modified version (2nd round)

1. The name of the symptom is
'Episodic Breathlessness'
2. We decided to abstain from an abbreviation.
3. The terms of the two subcategories are:

I) 'Predictable' II) 'Unpredictable'
4. The terms of the four types of triggers are:

1. 'Exertion'
2. 'Emotions'

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

I c) episodes triggered 'by environment'.

3. 'Comorbidities'

4. 'External environment'

5. To what extent do you agree with the term 'episodic breathlessness'?

I totally disagree

I rather disagree

neither, nor

I rather agree

I totally agree

N/A

☐☐☐☐☐☐

If you (totally/rather) disagree, please state why:

6. To what extent do you agree with the following terms of the two subcategories of episodic breathlessness?

I totally disagree

I rather disagree

neither, nor

I rather agree

I totally agree

N/A

1) Predictable vs. unpredictable

☐☐☐☐☐☐

2) triggered vs. non triggered

☐☐☐☐☐☐

3) incident vs. spontaneous

☐☐☐☐☐☐

4) triggered vs. spontaneous

☐☐☐☐☐☐

If you (totally/rather) disagree with any term, please state why:

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

7. To what extent do you agree with the terminology of the four types of known triggers:

	I totally disagree	I rather disagree	neither, nor	I rather agree	I totally agree	N/A
1.) Exertion	☐	☐	☐	☐	☐	☐
2.) Emotions	☐	☐	☐	☐	☐	☐
3.) Comorbidities	☐	☐	☐	☐	☐	☐
4.) External environment	☐	☐	☐	☐	☐	☐

If you (totally/rather) disagree with any term, please state why:

8. Any additional comments concerning the terminology section?

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

IV.) Sociodemographics

Almost done!

Please give us some details about yourself for description of the characteristics of the Delphi panel (anonymised).

9. Age

- ☐ 20-29 ☐ 30-39 ☐ 40-49 ☐ 50-59 ☐ 60-69 ☐ 70-79 ☐ >79

10. Gender

- ☐ male ☐ female

11. Country (of work)

12. Work Setting

- ☐ research
☐ clinical
☐ both
☐ other

If 'other', please specify

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

13. Please tell us about your background (multiple answers possible):

...clinician and my background is

I am..

...researcher and my background is

If 'other' or 'health/social scientist', please specify your background:

14. If you are clinician, which patient group are you caring for primarily (multiple answers possible)?

	Cancer	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Chronic Heart Failure (CHF)	Motor Neurone Disease (MND) / Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	Other disease
I care for patients with...	☐	☐	☐	☐	☐

If 'other disease', please specify which one:

15. Years of experience

in the field of breathlessness research:

in caring for breathless patients with advanced disease:

16. Please rate your skills in knowledge and/or clinical experience with breathlessness below:

	general	slightly specialised	moderately specialised	quite specialised	highly specialised
My scientific knowledge is...	☐	☐	☐	☐	☐
My clinical experience is...	☐	☐	☐	☐	☐

17. Do you have any additional comments concerning this survey? Please do not hesitate to tell us!

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 2nd round

Done!

Thank you very much for your time and efforts! We appreciate your support very much.

We will come back to you for the third round as soon as all responses are analysed.
Thank you very much again!

Steffen Simon & Vera Weingärtner

9.3 Ansicht der Onlinebefragung in der 3. Delphi-Runde

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 3rd round

Welcome!

Dear colleague,

welcome to the third - probably the final - round of our Delphi survey on episodic breathlessness.
Please enter your survey ID number below and rate your agreement on the modified definition on the following page.
Thank you very much for taking part!

Kind regards

Steffen Simon & Vera Weingärtner

1. Please enter your survey ID number which you will find in your invitation email:

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 3rd round

I) Modified definition

The modified definition achieved high agreement in total but there was some dissent about single defining aspects. Summary of main comments provided by panelists:

1. Change wording ('severe exacerbation', 'usual fluctuation'):
 - the term exacerbation is often associated with acute exacerbations in COPD
 - 'usual fluctuation' is vague and understanding may be different for patients or clinicians, respectively – need for further specification
2. Definition is too long and in particular, the last part of the definition (defining aspects 8) – 10)) should be shortened.
3. triggers can not act beneficial

Modified definition (2nd round)

agreement (totally/rather agree) (%)

Episodic breathlessness is one form of breathlessness and is characterised by a severe exacerbation of breathlessness intensity or unpleasantness. Episodes are limited in time (seconds to hours), occur intermittently and with or without underlying continuous breathlessness. It does not include usual fluctuations of breathlessness intensity or unpleasantness.

Episodes may be predictable (trigger(s) known) or unpredictable (no trigger can be identified). There is a range of known triggers (e.g. exertion, emotions, environment, comorbidities) which can interact in a beneficial or worsening way (e.g. emotion and exertion). One episode can be caused by one or more triggers.

agreement: 82.1%

New modified definition (3rd round)

Consented, not yet consented or context/wording modified in 3rd round

Episodic breathlessness is one form of breathlessness characterised by a severe **worsening** of breathlessness intensity or unpleasantness **beyond usual fluctuations in the patient's perception**.

Episodes are time-limited (seconds to hours) and occur intermittently, with or without underlying continuous breathlessness. Episodes may be predictable or unpredictable, **depending on whether any trigger(s) can be identified**. **There is a range of known triggers which can interact**. One episode can be caused by one or more triggers.

2. To what extent do you agree with the modified definition?

I totally disagree	I rather disagree	neither, nor	I rather agree	I totally agree	N/A
☐	☐	☐	☐	☐	☐

If you (totally/rather) disagree, please state why:

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 3rd round

IV.) Sociodemographics

Almost done!

Please give us some details about yourself for description of the characteristics of the Delphi panel (anonymised).

3. Age

- ☐ 20-29 ☐ 30-39 ☐ 40-49 ☐ 50-59 ☐ 60-69 ☐ 70-79 ☐ >79

4. Gender

- ☐ male ☐ female

5. Country (of work)

6. Work Setting

- ☐ research
☐ clinical
☐ both
☐ other

If 'other', please specify

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 3rd round

7. Please tell us about your background (multiple answers possible):

...clinician and my background is

I am..

...researcher and my background is

If 'other' or 'health/social scientist', please specify your background:

8. If you are clinician, which patient group are you caring for primarily (multiple answers possible)?

	Cancer	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)	Chronic Heart Failure (CHF)	Motor Neurone Disease (MND) / Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)	Other disease
I care for patients with...	☐	☐	☐	☐	☐

If 'other disease', please specify which one:

9. Years of experience

in the field of breathlessness research:

in caring for breathless patients with advanced disease:

10. Please rate your skills in knowledge and/or clinical experience with breathlessness below:

	general	slightly specialised	moderately specialised	quite specialised	highly specialised
My scientific knowledge is...	☐	☐	☐	☐	☐
My clinical experience is...	☐	☐	☐	☐	☐

11. Do you have any additional comments concerning this survey? Please do not hesitate to tell us!

Delphi Survey on the definition, categorisation & terminology of episodic breathlessness - 3rd round

Done!

Thank you very much for your time and efforts! We appreciate your support very much.

We will inform you about the final results as soon as all responses are analysed.
Thank you very much again!

Steffen Simon & Vera Weingärtner

9.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kategorisierungsschema von refraktärer Atemnot nach Simon et al. 2012.....12

10. Lebenslauf

Vera Weingärtner

geboren am 19.09.1985
in Bad Soden am Taunus



Bildungsgang

09/2005 – 09/2011	Universität zu Köln, Studiengang Gesundheitsökonomie Abschluss: Diplom-Gesundheitsökonomin (Dipl.-Ges.-Ök.) (1,6). Schwerpunkt: Health Technology Assessment / Evidence Based Medicine Diplomarbeit: „Validierung krankenhausbbezogener Patientensicherheitsindikatoren (PSI) durch ein zweistufiges Delphi-Verfahren im Rahmen des QUALIFY-Instruments“ (1,0) Projektarbeit: „Methodenentwicklung zur inhaltlichen Leitlinienbewertung: Überprüfung der Konsistenz von Leitlinienempfehlungen“ (1,3).
2002 - 2005	Goethe Gymnasium, Regensburg Abschluss: Abitur (2,0).
1996 - 2002	Taunusschule Königstein, Gymnasium, Königstein
1992 - 1996	Grundschule Eppstein

Berufliche Erfahrungen

Seit 11/2011	Zentrum für Palliativmedizin, Uniklinik Köln, Wissenschaftliche Mitarbeiterin und Doktorandin.
01/2010 – 07/2011	Institut für Patientensicherheit der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn (IfPS), Bonn Studentische Mitarbeiterin.
11/2010 – 05/2011	IfPS, Bonn Diplomandin.
03/2008 – 02/2010	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Ressort Versorgungsqualität, Köln Studentische Mitarbeiterin.
03/2009 – 11/2009	IQWiG, Ressort Versorgungsqualität, Köln Projektarbeit im Rahmen des Studiums..
08/2008 – 10/2008	Bundesärztekammer, Dezernate II (Qualitätssicherung und -management) und V (u. a. Krankenhaus), Berlin Praktikantin.
10/2006 – 03/2008	PAN-Klinik am Neumarkt, Urologie, Köln, Studentische Mitarbeiterin.

Sonstige Erfahrungen / Kenntnisse

Fortbildungen (Auswahl)

„Persönlichkeits- und Kommunikationsseminar für Frauen in der Wissenschaft“ (Referentin: Regina Först, 02.10.2013), Uniklinik Köln.
Core Module *Research methods and statistics in palliative care* im Studiengang Palliative Care (MSc), King's College London, School of Medicine, Cicely Saunders Institute (01/2012).
Fortbildungsseminar „Professionell Projektanträge schreiben“ (Referentin: Iris Löhrmann, 08/2011).
Fotodokumentation des 9. Deutschen Kongresses für Versorgungsforschung (2010) und Jahrestagungen des Aktionsbündnis Patientensicherheit e. V. (2010 und 2011)

Mitgliedschaft

Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) e.V.

Sprachen:

Deutsch: Muttersprache, **Englisch:** fließend in Wort und Schrift, **Französisch:** Grundkenntnisse.

IT-Kenntnisse:

MS Office, SPSS Statistics, Endnote, Literaturrecherche (OVID, pubmed), Internetrecherche

Interessen:

Freunde und Familie, Fotografie, Tanzen, Kochen, Natur, Laufen u. a.

Publikationen

Zeitschriftenartikel

- Weingärtner V, Scheve C, Gerdes V, Schwarz-Eywill M, Prenzel R, Bausewein C, Higginson IJ, Voltz R, Herich L, Simon ST, on behalf of PAALiativ (eingereicht bei Palliat Med). Characterizing episodic breathlessness in patients with advanced COPD or lung cancer: Results of a cohort study.
- Simon ST, Weingärtner V, Voltz R, Bausewein C (im Druck). Atemnotattacken: Übersetzung und Konsentierung der internationalen Definition im Rahmen einer Delphi-Befragung. Dtsch Med Wochenschr.
- Simon ST, Weingärtner V, Voltz R, Higginson IJ, Bausewein C (2014). Episodic breathlessness: a clinically relevant and rising issue. Ann Am Thorac Soc 11(2): 274..
- Simon ST, Altfelder N, Alt-Epping B, Bausewein C, Weingärtner V, Voltz R, Ostgathe C, Radbruch L, Lindena G, Nauck F (2014). Is breathlessness what the professional says it is? Analysis of patient and professionals' assessments from a German nationwide register. Support Care Cancer 22(7): 1825-32.
- Weingärtner V, Scheve C, Gerdes V, Schwarz-Eywill M, Prenzel R, Bausewein C, Higginson IJ, Voltz R, Herich L, Simon ST on behalf of PAALiativ (im Druck). Breathlessness, functional status, distress and palliative care needs over time in patients with advanced COPD or lung cancer: A cohort study. J Pain Sympt Manage doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.11.011>[published].
- Simon ST*, Weingärtner V*, Higginson IJ, Voltz R, Bausewein C (2014). Definition, Categorization, and Terminology of Episodic Breathlessness: Consensus by an International Delphi Survey. J Pain Symptom Manage 47(5): 828-38.
- Weingärtner V, Bausewein C, Higginson IJ, Scheve C, Murtagh FE, Voltz R, Simon ST (2013). Characterizing Episodic Breathlessness in Patients with Advanced Disease. J Palliat Med 16(10):1275-9.
- Gärtner J*, Weingärtner V*, Wolf J, Voltz R (2013). Early palliative care for patients with advanced cancer: how to make it work? Curr Opin Oncol 25(4):342-52.
- Weingärtner V, Maass C, Kuske S, Lessing C, Schrappe M (2013). Übertragbarkeit krankenhausesbezogener Patientensicherheitsindikatoren für Deutschland: Ergebnis einer Delphi-Befragung. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes 107(8):560-5.
- Kuske S, Maass C, Weingärtner V, Pöhlmann S, Schrappe M (2013). Patient-safety indicators: a systematic review, criteria-based characterization and prioritization. J Public Health 21(2):201-14.
-

Kongress-Beiträge

- Weingärtner V, Bausewein C, Higginson IJ, Voltz R, Simon ST (2014). Konsentierung einer internationalen Definition von Atemnotattacken und ihrer deutschen Übersetzung – Ergebnisse zweier Delphi-Befragungen. Palliativmedizin 15(03): V25.
- Weingärtner V, Scheve C, Gerdes V, Schwarz-Eywill M, Prenzel R, Bausewein C, Higginson IJ, Voltz R, Herich L, Simon ST (2014). Charakteristika von Atemnotattacken bei Patienten mit fortgeschrittener COPD oder Lungenkrebs: Ergebnis einer Kohortenstudie. Palliativmedizin 15(03): V27.
- Weingärtner V, Scheve C, Gerdes V, Schwarz-Eywill M, Prenzel R, Bausewein C, Higginson IJ, Voltz R, Herich L, Simon ST (2014). Atemnot, Funktionsstatus, Belastungsgrad und Palliativbedürfnisse bei Patienten mit fortgeschrittener COPD oder Lungenkrebs im Zeitverlauf: Ergebnisse einer Kohortenstudie. Palliativmedizin 15(03): PB85.
- Weingärtner V, Higginson IJ, Scheve C, Murtagh FEM, Bausewein C, Simon ST. Definition, Categorisation Framework and Terminology of Episodic Breathlessness: Consensus by an International Delphi Panel [FC 13.6, 13th World Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC) Prague, Czech Republic, 30 May - 2 June 2013]. http://www.congressinfo.org/filerun/weblinks/?id=e94550c93cd70fe748e6982b3439ad3b&file name=EAPC-Abstract-Book_FINAL%20Version_small.pdf (Zuletzt abgerufen: 02.12.2013).
- Weingärtner V, Higginson I, Scheve C, Murtagh FEM, Bausewein C, Simon ST (2012). Charakterisierung von Atemnotattacken (Atac) bei Patienten mit fortgeschrittener, unheilbarer Erkrankung. Palliativmedizin 13(05): KT_4.
- Weingärtner V, Maass C, Schrappe M. Zweistufige Delphi-Befragung zur Validierung krankenhausbezogener Patientensicherheitsindikatoren (PSI) [P 43, 11. Internationaler Kongress, Patientensicherheit – avanti! Fortschritte!... im 2. Jahrzehnt des 3. Jahrtausends, 29./30. November 2011, Congress Center Basel]. http://www.patientensicherheit.ch/dms/de/Kongress/Abstract-Band/Abstract-Band_final/Abstract-Band.pdf (Zuletzt abgerufen am: 02.12.2013).
- Weingärtner V, Siering U, Rüther A (2009). Developing methods for appraisal of content quality of clinical practice guidelines recommendations: checking consistency of clinical practice guidelines recommendations [P36, 6th International G-I-N Conference; 01.-04.11.2009; Lissabon, Portugal]. Acta Med Port 22(5): 696.
- Hoffmann W, Weingärtner V, Siering U (2009). Does the methodological quality of evidence based clinical practice guidelines differ from non-evidence based guidelines? [P22, 6th International G-I-N Conference; 01.-04.11.2009; Lissabon, Portugal]. Acta Med Port 22(5): 690.

Buchbeiträge

- Weingärtner V, Simon ST (2014). Medikamentöse Symptomkontrolle bei Atemnot – Sauerstoffgabe: Wann ist sie indiziert? In: Eckart J, Jaeger K, Möllhoff T (Hrsg.). Anästhesiologie: Kompendium und Repetitorium zur interdisziplinären Weiter- und Fortbildung. Ecomed.
- Simon ST, Weingärtner V, Bausewein C, Voltz R (2013). Atemnot im palliativen Setting. UIM (2):50-1.

Köln, den 12.08.2014