

# 3.

## OBRAVNAVA DISPNEJE

**Marta Globočnik Kukovica, Maja Ivanetič Pantar, Mojca Unk**

Simptom težkega dihanja ali dispneja je subjektiven občutek in eden najbolj težko obvladljivih simptomov napredovale maligne bolezni. Pri bolnikih z napredovalim rakom se najpogosteje pojavlja pri pljučnem raku. Poleg primarne bolezni nanjo vplivajo tudi spremljajoče bolezni. Ni nujno, da je stopnja dispneje neposredno povezana z izmerjeno hipoksemijo, tahipnejo ali bradipnejo. Osebno zaznavo simptoma moramo upoštevati bolj kot podatke pulznega oksimetra. Za ustrezno terapevtsko ukrepanje je pomembno razlikovati med stalnim ali občasnim težkim dihanjem ter dihalno stisko. Pomembno je poznati sprožilne in olajševalne dejavnike. Simptom težkega dihanja pogosto vodi do hude anksioznosti, kar zaznavanje težkega dihanja še stopnjuje. Bolniku in njegovim bližnjim je treba poleg olajševalnih ukrepov ponuditi tudi ustrezno psihosocialno podporo. Pri obvladovanju simptoma težkega dihanja je pomembno opredeliti njegov vzrok ter ločiti med reverzibilnimi in ireverzibilnimi vzroki. Kadar bolnikovo stanje to dopušča, je smiselno reverzibilne simptome zdraviti vzročno. Dispnejo zdravimo sočasno z medikamentoznimi in nemedikamentoznimi ukrepi. Med nemedikamentozne ukrepe uvrščamo zračenje, uporabo ventilatorjev, dihalne vaje, zmanjšanje telesne dejavnosti, tehnike sproščanja in podobno. Pri medikamentoznem zdravljenju uporabljamo opioide in benzodiazepine. Ni jasnih dokazov, da zdravljenje s kisikom olajša občutek težkega dihanja, razen pri nekaterih bolnikih s hipoksemijo. V primeru hipoksemije se zato priporoča terapevtski poizkus s kisikom.

Dispneja je subjektiven občutek težkega in napornega dihanja, ki je tako za bolnika kot za njegovo družino eden najbolj mučnih simptomov napredovale maligne bolezni.

Pri bolnikih z napredovalim rakom se težko dihanje z najvišjo prevalenco pojavlja pri pljučnem raku (74 %), pri katerem v obdobju umiranja prizadene do 80 % bolnikov in močno vpliva na kakovost njihovega življenja (1–5). Poleg primarne bolezni nanjo vplivajo tudi spremljajoče bolezni (kronična obstruktivna pljučna bolezen – KOPB, astma, srčno popuščanje, okužbe, posledice zdravljenja in tako dalje).

## DEFINICIJA

Bolniki opisujejo dispnejo kot dušenje oziroma kot težko in naporno dihanje. Izraža se lahko kot:

- hlastanje za zrakom (potreba po zraku je večja, kot se zmore povečati ventilacija),
- naporno dihanje (telesna utrujenost ob dihanju),
- prsna tesnoba (občutek stiskanja prsnega koša in nezmožnost vdiha in izdiha).

Dispneja je torej definirana kot subjektiven občutek pomanjkanja zraka, težkega dihanja ali zasoplosti. Do-

življanje dispneje zajema tako telesno kot psihološko, socialno in duhovno dimenzijo (6). Pogosto se izraža kot eden najbolj stresnih simptomov, ki prizadene bolnika z rakom. Zato je predlagan multidisciplinarni pristop, ki poleg fizičnih simptomov oskrbi še psihosocialne in duhovne potrebe bolnika (7, 8).

Za ustrezno terapevtsko ukrepanje je pomembno razlikovati med nenehnim ali občasnim težkim dihanjem ter dihalno stisko oziroma krizo, kot tudi poznati, kaj so sprožilni in kaj olajševalni dejavniki. Ob tem je treba upoštevati naravo in napredovalost osnovne bolezni ter možnosti vzročnega ali simptomatskega zdravljenja (11). Dispneja pogosto vodi do hude anksioznosti, kar stopnjuje zaznavanje težkega dihanja (12, 13). Zato je vedno treba poudariti pomen ustrezne psihosocialne podpore bolnika, ki ima pri obvladovanju tega simptoma ključno vlogo.

## OCENA

Ker je dispneja subjektiven občutek težkega dihanja, ni nujno, da je njena stopnja neposredno povezana z izmerjeno hipoksemijo, tahipnejo ali bradipnejo. Enako velja tudi obratno, ob izmerjeni nizki saturaciji kisika v

**Slika 3.1:** Numerična in vizualna analogna lestvica.

### NUMERIČNA OCENA JAKOSTI TEŽKEGA DIHANJA



0 - ni občutka težkega dihanja

10 - najhujši možen občutek težkega dihanja

### VIZUALNA ANALOGNA SKALA OCENE JAKOSTI TEŽKEGA DIHANJA



krvi ni rečeno, da bo bolnik vedno navajal tudi težko dihanje. Ker gre za multifaktorsko naravo simptoma, moramo osebno zaznavo stopnje težkega dihanja upoštevati bolj kot le podatke pulznega oksimetra (9-10). To pa ni mogoče pri komunikacijsko prizadetem bolniku, kjer se opiramo na zaznave in poročanje bolnikovih bližnjih. Za oceno dispneje uporabljamo več lestvic in vprašalnikov, pri katerih sta najbolj uporabna numerična in vizualna analogna lestvica (slika 3.1), v Sloveniji pa najpogosteje uporabljamo Edmontonski vprašalnik simptomov (priloga 1).

## MEHANIZEM

Dispneja je posledica zaznavanja neujemanja ventilacije s potrebo po dihanju. Pri zaznavanju občutka dispneje sodelujejo trije sistemi: aferentni in eferentni signali ter centralna obdelava informacij. Senzorični korteks primerja aferentne in eferentne signale. Dispneja se pojavi, kadar pride do neujemanja med njima. Senzorični korteks prejme signale z več vrst receptorjev:

- kemoreceptorjev v podaljšani hrbtenjači in karotidnem telescu (hiperkapnija, hipoksemija ali acidoza),
- mehanoreceptorjev v pljučih (povečan upor dihal, razteg in napetost dihalne miškulature).

Eferentni signali izhajajo iz motoričnega korteksa do dihalne miškulature, pri kateri je najpomembnejša diafragma (14). Podobno kot pri drugih simptomih težko dihanje ni le fiziološki fenomen, temveč se njegovo zaznavanje oblikuje na podlagi čustev ter preteklih psiholoških in socialnih izkušenj, pri katerih igra bistveno vlogo limbični korteks.

Dispneja je torej posledica motenega delovanja srčno-žilnega ali respiratornega sistema, kot tudi nevro-muskularnih in metabolnih ter ne nazadnje psihogenih motenj (15).

Občutek težke sape je subjektivna izkušnja, ki za ustrezno vzročno zdravljenje potrebuje objektivno oceno motnje ventilacije oziroma respiracije. Treba je oceniti stopnjo in naravo težkega dihanja, odkriti vzrok poslabšanja in možnosti olajšanja (tabela 3.1).

**Tabela 3.1:** Vzroki težkega dihanja.

Vzroki	
dihalna pot	• endobronhialni tumor, tujek, sekret dihalnih poti bolezni pljuč (astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen) ekstrinzična kompresija tumorja
pljučni parenhim	• tumor, zasevki limfangiokarcinomatosa, pljučnica, atelektaza, emfizem, pljučna fibroza, stanje po resekciji pljuč, pnevmotoraks
plevra	• plevralni izliv
žile	• pljučna embolija, sindrom zgornje votle vene
zunajpljučni vzroki	• srčno-žilni vzroki (perikardialni izliv/tamponada srca, koronarna bolezen, srčno popuščanje, atrijska fibrilacija – AF) šibkost mišic prsne stene – nevrološke bolezni, huda kaheksija anemija, izrazit ascites, anksioznost
specifična terapija	• pneumonitis po sistemski terapiji (kemoterapija, tarčna terapija, imunoterapija), radiacijski pneumonitis

## ZDRAVLJENJE

Pri obvladovanju simptoma težkega dihanja je pomembno ločiti med reverzibilnimi in ireverzibilnimi vzroki. Kadar bolnikovo stanje to dopušča, je smiselno reverzibilne simptome zdraviti vzročno, kadar pa je bolezen močno napredovala in je splošno stanje bolnika slabo, je potreben tehten premislek, kateri pristopi v lajšanju simptomov so najustreznejši.

Za ugotovitev možnega reverzibilnega razloga dispneje je poleg kliničnega pregleda treba opraviti:

- osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, elektroliti, kreatinin, pro-BNP, plinska arterijska analiza krvi),

- slikovne preiskave (rentgen ali računalniška tomografija),
- oksimetrijo, EKG.

Vsaka preiskava naj bo izvedena, če je to glede na bolnikovo splošno stanje smiselno in če imamo ob rezultatu tudi možnost terapevtsko ukrepati (16).

V kliničnem statusu je lahko prisoten eden ali več objektivnih znakov dispneje: tahipneja, dihanje s pomožno dihalno muskulaturo, uvlečeni medrebrni prostori, širjenje nosnic, nemir, kašelj, cianoza.

Vzročno terapevtsko ukrepanje (tabela 3.2) je odvisno od stadija napredovale maligne bolezni in splošnega kliničnega stanja bolnika (17).

**Tabela 3.2:** Primeri vzročnega ukrepanja.

Vzrok	Ukrepanje
zapora dihalnih poti zaradi tumorja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• endoskopski ukrepi za rekanalizacijo bronha (kleščice, »coring«, elektrokavter, laser, kriosonda), krioterapija, fotodinamična terapija</li> <li>• brahiterapija ali zunanje obsevanje prizadetega predela, če bolnik ni respiratorno ogrožen (18)</li> </ul>
pleuralni izliv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• plevralna punkcija, plevrodeza</li> <li>• vstavev trajnega plevralnega katetra</li> </ul>
perikardialni izliv	<ul style="list-style-type: none"> <li>• perikardialna punkcija</li> <li>• perikardiocenteza</li> </ul>
okužbe, pljučnica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antibiotiki</li> <li>• antimikotiki</li> </ul>
pljučni edem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• diuretiki</li> </ul>
hemoptiza	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antifibrinolitik</li> <li>• endoskopska intervencija (argon plazma, tamponada)</li> <li>• kirurške intervencije (laser, embolizacija arterij)</li> <li>• hemostiptično obsevanje</li> </ul>
anemija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• transfuzija koncentriranih eritrocitov</li> <li>• eritropoetin pri nekaterih bolnikih na kemoterapiji</li> </ul>
sindrom zgornje votle vene	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kortikosteroidi</li> <li>• stentiranje zgornje votle vene</li> <li>• antikoagulacija</li> <li>• obsevanje</li> </ul>
poslabšanje KOPB	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bronhodilatatorji</li> <li>• kortikosteroidi</li> </ul>
bolečina v prsnem košu	<ul style="list-style-type: none"> <li>• analgetiki</li> </ul>
pljučna embolija	<ul style="list-style-type: none"> <li>• antikoagulantno zdravljenje</li> </ul>

V pristopu obvladovanja simptoma težkega dihanja sočasno ukrepamo medikamentozno in nemedikamentozno.

## Nemedikamentno zdravljenje

O učinkovitosti nemedikamentoznih ukrepov je malo trdnih dokazov, vendar je prav, da jih v vsakdanji praksi redno priporočamo. To so prvi koraki pri lajšanju simptomov, preden pride zdravniška pomoč oziroma preden začnejo delovati zdravila. Lahko jih ponudimo pred medikamentoznim zdravljenjem, med njim ali po njem (19–20).

Bolniku in njegovim najbližnjim lahko svetujemo odpiranje oken, uporabo majhnih ventilatorjev, hlajenje obraza. Pihanje hladnega zraka v bolnikov obraz stimulira *Nervus trigeminus*, kar deluje centralno inhibitorno na občutek težkega dihanja. Pomagajo lahko tudi dvignjen položaj zgornjega dela telesa (visoki Fowlerjev položaj), dihalne vaje, omejevanje telesne dejavnosti (21, 22).

Zelo pomembno je, da bolnik in osebje poznata te možnosti ter jih uporabita, ko je treba, saj pomembno prispevajo k zmanjševanju občutka nemoči in strahu (23). Priporočamo tudi tehnike sproščanja in masaže, ki izboljšujejo čustveni nadzor med napadi težkega dihanja in tako preprečujejo razvoj paničnih napadov.

### Kisik

Ni jasnih dokazov, da zdravljenje s kisikom olajša občutek težkega dihanja, razen v nekaterih primerih, kadar gre pri bolniku za dejansko hipoksemijo (24).

Zato je pri bolniku s težkim dihanjem smiselno opraviti terapevtski poizkus. Ker je dispneja subjektiven občutek težkega dihanja, meritev oksigenacije krvi ni ustrezna ocena zdravljenja s kisikom. Povezava med hipoksemijo, dispnejo in odgovorom na zdravljenje s kisikom je slaba (25). Če bolniku dodani kisik ne zmanjša občutka dispneje, se zanj načeloma ne odločimo, saj ima tudi neželene učinke (suha nosna sluznica, krvavitev iz nosu,

psihološka odvisnost, finančno in psihološko breme). Bolj kot dejanska učinkovitost je kisik v psihološko oporo, zlasti v domačem okolju, kjer je v olajšanje ne le bolniku, ampak tudi bližnjim, ki se ob opazovanju hudo bolnega bolnika počutijo manj nemočne in v stresu. Kisik se lahko uporablja prehodno, za krajši čas med fizičnimi aktivnostmi in jedjo.

## Medikamentozno zdravljenje

### Opioidi

Opioidi so zdravila s številnimi dokazi o učinkovitosti obvladovanja občutka težkega dihanja (26). Lahko jih uporabimo pri opioidno naivnih, kot tudi pri tistih, ki opioide že prejemajo zaradi drugih razlogov. Ob strokovni indikaciji in titraciji opioidi ne povzročajo depresije dihanja, oslABLJENE oksigenacije ali naraščanja hiperkapnije. Uporabljamo jih za lajšanje hude dispneje.

Se pa lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z opioidi za lajšanje težkega dihanja, pojavijo neželeni učinki (zaprtje, slabost, bruhanje).

Mehanizem antidisipnoičnega delovanja opioidov je kompleksen in je posredovan prek opioidnih receptorjev, ki so v kardiorespiratornem sistemu, pa tudi na različnih prijemališčih v centralnem živčnem sistemu (27). Z znižanjem občutljivosti za hiperkapnijo in hipoksemijo v dihalnem centru naj bi zmanjšali porabo kisika pri naporu ter v mirovanju in posledično zmanjšali zaznavo dispneje. Poleg tega povečujejo periferno vazodilatacijo in priliv krvi v srce ter z umirjanjem bolnika vplivajo na lažje dihanje (28).

Čeprav dokazi, ki so na voljo, temeljijo le na peroralnih in parenteralnih morfinih, nekatere večje retrospektivne raziskave govorijo, da med posameznimi skupinami opiatov ni superiornosti in lahko uporabimo tako preparate hidromorfona, fentanila kot oksikodona (29). Morfinskim preparatom se izogibamo pri hudi ledvični insuficienci oziroma takrat odmerek prilagodimo ledvični funkciji.

Za titracijo uporabljamo kratko delujoče oblike opioidov. Pozneje jih prevedemo na dolgodelujočo obliko, zlasti ob stalni dispneji in pogostih napadih dušenja. Podkožna in intravenozna aplikacija opioidov imata hitrejši učinek. Vloga bukalnih, nazalnih in transdermalnih preparatov še ni povsem razjasnen.

Pri opioidno naivnih bolnikih je začetni odmerek za dispnejo podoben kot pri zdravljenju bolečine (30).

Pri bolnikih, ki že prejema opioide za analgezijo, je ob pojavu simptoma težkega dihanja običajno treba povečati odmerek za 25–50 %. Odmerek dolgo delujočega opioida vedno določimo s postopnim titriranjem (tabela 3.3) (31).

**Tabela 3.3:** Titracija opioidov ob simptomu težkega dihanja.

Začetni odmerek morfinov OPIOIDNO NAIVEN BOLNIK
hitrodelujoči morfin po.: 2,5–5 mg/4–6 ure + p.p./2 uri hitrodelujoči morfin sc.: 1–2,5 mg/4–6 ure + p.p./uro (pri hudi dispneji lahko odmerek ponovimo čez 30 min. oziroma se lahko uporabijo vsji odmerki npr. 5 mg s.c.)
Začetni odmerek morfinov BOLNIK, KI ŽE UPORABLJA OPIOIDE
redni opioidni odmerki + 1/6 dnevnega odmerka p.p. s postopno titracijo in izračunom porabe morfina v 24 urah določimo vzdrževalni odmerek dolgo delujočega opioida in predpišemo 1/6 odmerka kratko delujočega morfina p.p.

### Benzodiazepini

Benzodiazepine uporabimo ob nezadostnem odgovoru na opioide same ali skupaj z opioidom, zlasti pri bolnikih z izraženo anksiozno komponento. Dodatek benzodiazepinov je priporočen pri napredovalih stadijih in pri bolnikih, ki se dušijo. Najpogosteje sta uporabljena midazolam in lorazepam (tabela 3.4). Ker se prek mehanizma mišične relaksacije prehodno poveča občutek dispneje, je uporaba zlasti pri kahektičnih in sarkopeničnih bolnikih vprašljiva (32).

**Tabela 3.4:** Priporočeni odmerki benzodiazepinov pri obvladovanju simptoma težkega dihanja

lorazepam
0,5–2,5 mg/6–8 ur po. ali sl. p.p.
midazolam
2–5 mg/4 ure sc. p.p.
5–30 mg/24 ur sc. (ob neprekinjeni podkožni infuziji)

### Druga zdravila

Nevroleptiki se uporabljajo kot sedativi in anksiolitiki. Ni dokazov o njihovi učinkovitosti, zato v vsakdanji praksi niso priporočeni. Enako velja za antidepresive.

Kortikosteroidi so lahko učinkoviti pri občutku težkega dihanja, ki je posledica limfangiokarcinomatose pljuč, radiacijskega pneumonitisa, pri sindromu zgornje votle vene, vnetnega dogajanja ali pri zapori dihalnih poti, povzročeni s tumorjem. Sicer pa za obvladovanje težkega dihanja kortikosteroidov ne uporabljamo.

### PRIPOROČILO

- Ker je občutek težkega dihanja še vedno eden najpogostejših in težje obvladljivih simptomov, je pomembno, da ga že ob prvih znakih obravnavamo multidisciplinarno.
- Ključno je opredeliti razloge za nastanek, zdraviti reverzibilne in lajšati ireverzibilne.
- Medicinskemu osebju so na voljo različna orodja za oceno dispneje. Najbolj pomembno pa je kar nam poroča bolnik, ker to odraža resnično doživljanje dispneje in učinkovitost terapevtskih ukrepov. Zato je izrednega pomena izobraževanje zdravstvenega osebja v prepoznavanju, razumevanju in zdravljenju tega simptoma.

## Literatura

1. Altfelder N, Nauck F, Alt-Epping B et al. Characteristics of patients with breathlessness—a German national survey on palliative care in-patient units. *Palliat Med* 2010; 24: S37 (abstract).
2. Bausewein C, Booth S, Gysels M et al. Individual breathlessness trajectories do not match summary trajectories in advanced cancer and chronic obstructive pulmonary disease: results from a longitudinal study. *Palliat Med* 2010; 24: 777–86. doi: 10.1177/0269216310378785.
3. Goekenjan G, Sitter H, Thomas M et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie* 2010; 64(Suppl 2): e1–e164 [Article in German].
4. Gysels MH, Higginson IJ. Caring for a person in advanced illness and suffering from breathlessness at home: threats and resources. *Palliat Support Care* 2009; 7: 153–62. doi: 10.1017/S1478951509000200.
5. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer* 2000; 8: 175–9. doi: 10.1007/s005200050281.
6. Parshall MB, Schwartzstein MR, 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: 435–52. doi: 10.1164/rccm.201111-2042ST.
7. Bausewein C, Jolley C, Reilly C. Development, effectiveness and cost-effectiveness of a new out-patient Breathlessness Support Service: study protocol of a phase III fast-track randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 58. doi: 10.1186/1471-2466-12-58.
8. Booth S, Moffat C, Farquhar M et al. Developing a breathlessness intervention service for patients with palliative and supportive care needs, irrespective of diagnosis. *J Palliat Care* 2011; 27: 28–36.
9. Bausewein C, Farquhar M, Booth S et al. Measurement of breathlessness in advanced disease: a systematic review. *Respir Med* 2007; 101: 399–410. doi: 10.1016/j.rmed.2006.07.003.
10. Dorman S, Byrne A, Edwards A. Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. *Palliat Med* 2007; 21: 177–91. doi: 10.1177/0269216307076398.
11. Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A et al. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2009; 12: 29–36. doi: 10.1089/jpm.2008.0158.
12. 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: 760–78. doi: 10.1177/1049732304265973.
13. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001; 10: 19–28. doi: 10.1002/1099-1611(200101/02)10:1<19::aid-pson501>3.0.co;2-6.
14. Coccia CBI, Palkowski GH, Schweitzer B, Motschi T, Ntusi N. Dyspnoea: Pathophysiology and a clinical approach. *S Afr Med J* 2016; 106(1): 32–6. doi: 10.7196/SAMJ.2016.v106i1.10324.
15. Laviolette L, Laveneziana P. ERS Research Seminar Faculty. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *Eur Respir J* 2014; 43(6): 1750–62. doi: 10.1183/09031936.00092613
16. Elsayem A. Respiratory Symptoms in Advanced Lung Cancer: A Persistent Challenge. *J Support Oncol* 2012; 10(1), 12–3. doi: 10.1016/j.suponc.2011.10.004.
17. Ost DE, Ernst A, Grosu HB et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest* 2015; 147: 1282–98. doi: 10.1378/chest.14-1526.

18. Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, Rouviere D, Didier A, Hermant C. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev* 2015; 24: 378–91. doi: 10.1183/16000617.00010014.
19. Simon ST, Müller-Busch C, Bausewein C. [Symptom management of pain and breathlessness]. *Internist (Berl)* 2011; 52 (28): 30–35 [Article in German]. doi: 10.1007/s00108-010-2692-4.
20. Bausewein C, Booth S, Gysels M et al. Effectiveness of a hand-held fan for breathlessness: a randomised phase II trial. *BMC Palliat Care* 2010; 9: 22. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-684X-9-22>.
21. Galbraith S, Fagan P, Perkins P et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 831–8. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.024.
22. Booth S, Silvester S, Todd C. Breathlessness in cancer and chronic obstructive pulmonary disease: using a qualitative approach to describe the experience of patients and carers. *Palliat Support Care* 2003; 1: 337–44. doi: 10.1017/s1478951503030499.
23. Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 90–100. doi: 10.1038/nponc1034.
24. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 784–93. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61115-4.
25. Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004769. doi: 10.1002/14651858.CD004769.pub2.
26. Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 473–81. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.09.015.
27. 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: 614–24. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2011.04.024. Epub 2012 Jan 30.
28. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med* 2012; 15(1): 106–14. doi: 10.1089/jpm.2011.0110. PMID: 22268406.
29. Simon ST, Köskeroglu P, Gaertner J, Voltz R. Fentanyl for the relief of refractory breathlessness—a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 874–86. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.02.019.
30. Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? *J Palliat Med* 2008; 11: 204–16. doi: 10.1089/jpm.2007.0131.
31. Allard P, Lamontagne C, Bernard P, Tremblay C. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 256–65. doi: 10.1016/s0885-3924(98)00157-2.
32. Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 38–47. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.06.009.