

5.1 Übelkeit und Erbrechen

R. Schäfer

5.1.1 Häufigkeit und Bedeutung	1	5.1.6 Medikamentöses Vorgehen bei typischen palliativmedizinischen Situationen	8
5.1.2 Pathophysiologie.....	1	Opioidbedingte Übelkeit	8
5.1.3 Ursachen für Übelkeit und Erbrechen in der Palliativmedizin.....	3	Magenmotilitätsstörung	8
5.1.4 Medikamentöse Therapie von Übel- keit und Erbrechen.....	4	Gastrointestinale Obstruktion.....	8
5.1.5 Allgemeine Grundlagen für die Thera- pie von Übelkeit und Erbrechen in der Palliativmedizin	6	Zentrale Störungen	8
		5.1.7 Nichtmedikamentöse Begleittherapie bei Übelkeit und Erbrechen.....	8
		Literatur	9

Häufigkeit und Bedeutung

Neben Schmerzen sind Übelkeit und Erbrechen zwei weitere dominierende Symptome in der Palliativmedizin. 40–70 % aller Patienten im palliativmedizinischen Kontext haben diese quälenden Probleme und erfahren dadurch eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. In der Onkologie sind vor allem Patienten mit gastrointestinalen Tumoren, mit Mamma- oder mit Ovarialkarzinomen betroffen. Bei Beginn einer Opioidtherapie oder bei Dosiserhöhungen kann die Zahl der betroffenen Patienten noch höher sein.

Vereinfachend wird Erbrechen häufig als „überschwellige“ Übelkeit betrachtet, das ist aber nicht zwangsweise so. Beide Symptome können gekoppelt sein; Erbrechen kann aber, je nach Ursache, auch ohne vorausgegangene Übelkeit auftreten (z.B. bei einer Magenausgangsstenose) und nicht jede Übelkeit ist von Erbrechen begleitet.

Zu beachten ist ferner, dass persistierende Übelkeit den Patienten oft extrem quält, darauf folgendes Erbrechen aber oft als Erleichterung empfunden wird. Die Umgehung dagegen nimmt den Brechvorgang als das unangenehmere Symptom wahr.

Pathophysiologie

Entwicklungsgeschichtlich gehören Übelkeit und Erbrechen zu den wichtigen Schutzmechanismen des menschlichen Organismus. Per os aufgenommene giftige oder zumindest unbedenkliche Substanzen (z.B. Brechwurzel) können so identifiziert und durch Aktivierung eines speziellen Reflexbogens aus dem oberen Gastrointestinaltrakt wieder entfernt werden.

Dazu existiert im Magen, Duodenum und oberen Jejunum eine große Anzahl enterochromaffiner Zellen mit einer hohen Serotonin-(5-Hydroxytryptamin-)konzentration.

Bei Stimulation der enterochromaffinen Zellen durch aufgenommene Ingesta werden zum einen über die Serotoninfreisetzung vagale Afferenzen des Oberbauchs aktiviert, die direkt zum Brechzentrum im Hirnstamm projizieren. Zum anderen führen die erhöhten Serotoninspiegel via Blutweg zu einer Aktivierung der sog. Chemorezeptoren-triggerzone (CTZ), die außerhalb der Blut-Hirn-Schranke in der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels liegt. Im Blut enthaltene Toxine oder bestimmte Medikamente können hier ebenfalls detektiert werden und durch Impulsweiterleitung an das Brechzentrum zu Übelkeit und Erbrechen führen. Noch im Gastrointestinaltrakt verbliebene peroral aufgenommene Gifte können so eventuell noch vor der Resorption durch Starten des Brechvorganges entfernt werden. Der CTZ eng benachbart liegt das Brechzentrum im Hirnstamm – allerdings innerhalb der Blut-Hirn-Schranke. Hier werden die afferenten Impulse auf die vagalen und motorischen Efferenzen umgeschaltet und die muskulären Effekte des Brechvorgangs, die Kontraktionen der Abdominalmuskulatur, die Fixierung des Zwerchfells in der Inspirationsphase, die Öffnung von Pylorus und unterem Ösophagusphinkter und die Retroperistaltik von Magen und Duodenum ausgelöst.

Das Brechzentrum erhält neben den Informationen aus der CTZ noch Reize aus dem ebenfalls in der Nähe liegenden Nucleus tractus solitarii, dem sog. Geschmackskern. Hier laufen afferente Impulse aus dem VII., dem IX. und dem X. Hirnnerven (N. facialis, N. glossopharyngeus und N. vagus) zusammen. Emetogene Reize aus dem oberen Gastrointestinaltrakt und dem Kopf-Hals-Gebiet (z.B. unangenehme Geschmackseindrücke oder pharyngeale und laryngeale

Reizungen) werden hier gebündelt und weitergeleitet.

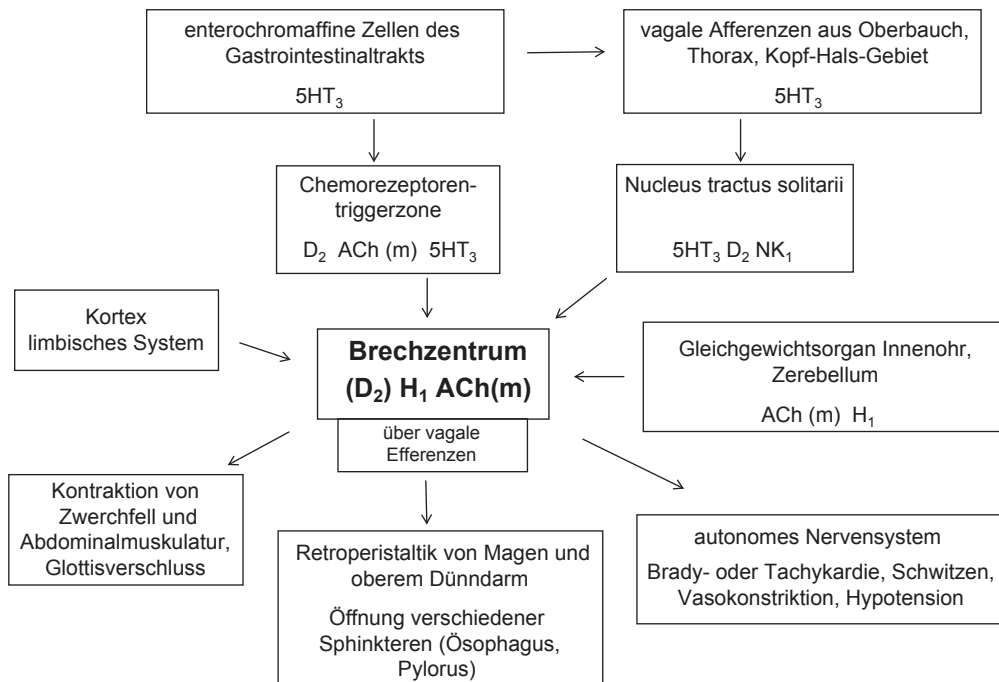
Darüber hinaus können das Gleichgewichtsorgan in Form der Reisekrankheit oder der Thalamus und die Großhirnrinde beim sog. antizipatorischen Erbrechen das Brechzentrum ebenfalls auf direktem Wege stimulieren.

Unter antizipatorischem Erbrechen versteht man das Phänomen, dass bereits die Möglichkeit des Auftretens einer erneuten Übelkeits- oder Brechattacke, z.B. schon einige Stunden vor der nächsten Chemotherapie auf dem Weg dorthin, als Triggermechanismus für diese Symptome ausreicht. Auch während einer Übelkeits- und/oder Brechphase erfahrene Sinneseindrücke, wie bestimmte Geschmacks- oder olfaktorische Empfindungen, können bei manchen Menschen bei wiederholter Exposition stets die gleichen unangenehmen (Begleit-)Effekte auslösen und möglicherweise das gesamte Leben lang anhalten.

Beachte: Durch die Verteilung verschiedener Rezeptortypen an den einzelnen beteiligten Strukturen des Reflexbogens für Übelkeit und Erbrechen lassen sich differenzierte und an der Ursache orientierte medikamentöse Strategien entwickeln.

Eine Übersicht über die wichtigsten anatomischen Strukturen und die beteiligten emetogenen Rezeptorarten gibt die *Tabelle 1*.

Tab. 1: An Übelkeit und Erbrechen beteiligte anatomische Strukturen mit wichtigen emetogenen Rezeptortypen



5-HT = serotoninerg, D = dopaminerg, ACh(m) = cholinerg, H = histaminerg, NK = Neurokinin

Ursachen für Übelkeit und Erbrechen in der Palliativmedizin

Kardinalsymptome bei Patienten mit weit fortgeschrittenen inkurablen Erkrankungen sind neben Schmerz und Dyspnoe Übelkeit und Erbrechen.

Als Ursache kommt eine Vielzahl von Störungen mit nachfolgenden emetogenen Reizen des Organismus infrage:

- Irritationen im Kopf-Hals-Gebiet
- zentralnervöse Veränderungen (Drucksteigerungen, metabolische, toxische Einflüsse)

- Zwerchfellreizungen oder mediastinale Affektionen
- Magen- und Darmtransportstörungen (auch pharmakologisch, metabolisch oder endokrinologisch induziert)
- sonstige abdominelle Störungen (intra- und extraluminale Druck, Entzündungen)
- Nebenwirkungen von Pharmaka oder Radiatio
- heftige Reizungen der Gleichgewichtsorgane, Schwindel
- psychogene Irritationen (Angst, Schmerz, Depression)

Um eine wirksame und möglichst kausale Therapie festzulegen, sind eine genaue Anamnese und eine sorgfältige klinische Untersuchung unabdingbar. Für differenzi-

aldiagnostische Überlegungen zur Ursache können die Bestimmung einiger Laborparameter (Elektrolyte einschließlich Kalzium, Nierenretentionswerte, Blutzucker, Leberfunktionswerte, ggf. Pharmakablutspiegel) und eventuell ausgewählte bildgebende Verfahren sinnvoll sein.

Beachte: Häufig liegen bei Palliativpatienten mehrere Ursachen für Übelkeit und Erbrechen gleichzeitig vor.

Medikamentöse Therapie von Übelkeit und Erbrechen

Die gebräuchlichsten Antiemetika lassen sich in folgende Gruppen einteilen:

- Dopaminantagonisten
- Serotoninantagonisten
- Antihistaminika
- Anticholinergika
- Neurokininantagonisten
- Glukokortikoide
- Cannabinoide
- Benzodiazepine

Der wichtigste antiemetisch wirksame Dopaminantagonist in Deutschland war in den letzten Jahrzehnten sicher das Metoclopramid (Paspertin®). Der Benzamid-Abkömmling ist ein niederpotentes Neuroleptikum, der die Blut-Hirn-Schranke überwinden und neben den D₂-Rezeptoren der CTZ auch diejenigen des Brechzentrums besetzen kann. Darüber hinaus wirkt die Substanz prokinetisch auf den Magen und den oberen Dünndarm über einen agonistischen Effekt auf 5-HT₄-Rezeptoren und damit einhergehender verstärkter Freisetzung von Azetylcholin. Die Peristaltik wird zudem durch die Aufhebung der „Dopaminbrem-

se“, einer dopaminvermittelten Hemmung der Magen- und Darmmotorik, verbessert.

Durch Penetration über die Blut-Hirn-Schranke werden andere dopaminerge Strukturen wie die Substantia nigra erreicht, was bestimmte Nebenwirkungen, wie extrapyramidal-motorische Störungen oder Dyskinesien, erklärt. Aus diesem Grunde ist das Medikament bei Patienten mit Morbus Parkinson und bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert. Seit April 2014 ist in Deutschland die bislang gebräuchliche Tropflösung mit 3,6–4 mg/ml nicht mehrverkehrsfähig und der Gebrauch der Substanz auf längstens 5 Tage beschränkt. Bei rascher intravenöser Injektion können ferner Kreislaufprobleme und durch Verlängerung des QT-Intervalls am Herzen gravierende Rhythmusstörungen (ventrikuläre Tachykardien, Torsades de pointes) entstehen.

Alternativ kann das schwächere Domperidon (Motilium®), ebenfalls ein D₂-Rezeptorantagonist mit propulsiver Wirkung, eingesetzt werden. Das Präparat überwindet die Blut-Hirn-Schranke kaum und kann deshalb auch bei Morbus Parkinson oder bei Kindern verwendet werden. Eine parenterale Form steht hier allerdings nicht zur Verfügung.

Ein dritter Vertreter aus dieser Reihe ist das Alizaprid (Vergentan®), das in der „Vor-Setron-Ära“ häufig zur Prophylaxe von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapien verwendet wurde und möglicherweise durch Anwendungsbeschränkungen des Metoclopramids eine Renaissance erfährt.

In der Palliativmedizin zur Antiemese sehr verbreitet ist die Verabreichung höherpotenter Neuroleptika, insbesondere von Haloperidol, in niedriger Dosis. Auch Promethazin (Atosil®) oder Levomepromazin

(Neurocil®), 2 alte niederpotente und damit stärker sedierend wirkende Neuroleptika, werden bei dieser Indikation erfolgreich eingesetzt. Über zusätzliche antihistaminerge und anticholinerge Mechanismen greifen die beiden letzten an mehreren Schaltstellen des emetischen Reflexbogens an und werden oft als „letzte antiemetische Instanz“ eingesetzt.

Beachte: Der Einsatz von klassischen Neuroleptika als Antiemetika ist außerhalb des Zulassungsstatus (sog. Off-Label-Use). Die Patienten und eventuell auch die Angehörigen müssen über den palliativmedizinischen Zweck der Verwendung ausdrücklich aufgeklärt werden. Darüber hinaus führt das Lesen der Beipackzettel ohne vorherige genaue Erläuterungen durch den Verordner häufig zu einer Ablehnung der Einnahme (Non-Compliance).

Die Serotoninrezeptorantagonisten (Ondansetron, Granisetron, Dolasetron und das neuere Palonosetron) blockieren die 5-HT₃-Rezeptoren am Magen-Darm-Trakt und an der Chemorezeptortriggerzone. Die Einsatzschwerpunkte sind deshalb Übelkeit und Erbrechen im Rahmen von Chemotherapien („chemotherapy induced nausea and vomiting“ = CINV) und bei operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie („postoperative nausea and vomiting“ = PONV). Für diese beiden Situationen hat die Einführung der Substanzgruppe zu einer deutlichen Verbesserung geführt, sie sind – neben der Radiatio – auch nur dafür zugelassen. Die wichtigsten Nebenwirkungen sind Obstipation und Kopfschmerzen. In der Palliativmedizin sind sie von sehr beschränktem Wert und nur als Reservesubstanzen zu be-

trachten; eine längerfristige Therapie wird wegen der hohen Kosten zusätzlich als problematisch eingestuft.

Beachte: Serotoninantagonisten werden in der Palliativmedizin nicht routinemäßig als Antiemetika eingesetzt.

Die antihistaminerg wirkenden Substanzen vom Typ des Dimenhydrinats oder Diphenhydramins besetzen Histaminrezeptoren im Bereich des Brechzentrums und der Gleichgewichtsorgane. Sie müssen die Blut-Hirn-Schranke erst überwinden, der Wirkungseintritt ist deshalb etwas verzögert. Hauptindikationen sind die Kinetosen (sog. Reisekrankheit) und die Emesisprophylaxe. In der Palliativmedizin können sie darüber hinaus bei zentral ausgelösten Übelkeits- und Brechattacken, z.B. bei intrakraniellen Veränderungen, eingesetzt werden. Die bedeutsamste Nebenwirkung ist die sedierende Komponente. Diphenhydramin wird deshalb auch als Einschlafmittel verwendet.

Beachte: Antihistaminika sind in der Palliativmedizin oft brauchbare Prophylaktika, in der (Mono-)Therapie aber häufig zu wenig potent.

Ähnlich wie die Antihistaminika wirken die an muskarinartigen Azetylcholinrezeptoren blockierenden Substanzen direkt am Brechzentrum und am Innenohr. Das Belladonna-Alkaloid Scopolamin ist in Deutschland derzeit nur in Form eines Pflastersystems (Scopoderm TTS®) erhältlich und mit 1,5 mg für 3 Tage sehr niedrig dosiert. Butylscopolamin (Buscopan®) penetriert aufgrund seiner Molekülgröße die Blut-Hirn-Schranke kaum und ist deshalb antiemetisch weitge-

hend wirkungslos. Mögliche störende Nebeneffekte der Anticholinergika sind Mundtrockenheit, Sedierung und halluzinogene Erscheinungen.

Beachte: Anticholinergika werden derzeit vorzugsweise zur Prophylaxe von Kinetosen eingesetzt.

Die jüngsten Entwicklungen auf antiemetischem Gebiet sind die Neurokinin-Rezeptorantagonisten (auch als Substanz P-Rezeptorantagonisten bezeichnet) vom Typ des Aprepitants (Emend®). Sie wirken hauptsächlich am Nucleus tractus solitarii und sind für Begleitantiemetese bei mittel- und hochemetogenen Chemotherapien zugelassen. Ihr Schwerpunkt liegt auf der Verhinderung des verzögerten Erbrechens (nach über 24 Stunden) bei insbesondere cisplatinhaltigen Therapieschemata.

Beachte: Für die Palliativmedizin besitzen die neuen Substanzen vom Typ des Aprepitants bislang keinen wesentlichen Stellenwert.

Glukokortikoide haben als Antiemetika einen festen Platz, ohne dass bis heute deren genauer Wirkmechanismus bekannt ist. Eventuell ist eine Hemmung der zentralen Prostaglandinsynthese verantwortlich. Besonders effektiv eingesetzt werden können Kortikoide dann, wenn eine zusätzliche abschwellende Wirkung, z.B. bei intrakranieller Druckerhöhung oder bei gastrointestinaler Obstruktion, erwünscht ist.

Beachte: Glukokortikoide sind in der Palliativmedizin häufig als (zusätzliche) Therapeutika bei Übelkeit und Erbrechen sinnvoll.

Außerhalb eines Zulassungsstatus wird das Cannabinoid Dronabinol in der Palliativmedizin seit Jahren bei ausgeprägter Inappetenz und begleitender Übelkeit gebraucht. Seit 1998 kann die Substanz als Rezeptur-arznei auf einem Betäubungsmittelrezept verordnet werden. Das einzige in Deutschland erhältliche Fertigpräparat auf Cannabisbasis, ein Mundspray (Sativex®), hat nur eine Zulassung für die mittelschwere oder schwere Spastik bei Multipler Sklerose. Der antiemetische Wirkmechanismus ist nicht genau geklärt und erfolgt wahrscheinlich über zentrale Cannabinoidrezeptoren.

Benzodiazepine sind keine „klassischen“ Antiemetika. Sie sind dann von Bedeutung, wenn Angst und Belastungssituationen wesentliche emetogene Verstärker sind.

Beachte: Beim angstinduzierten (z.B. beim antizipatorischen) Erbrechen sind Benzodiazepine (z.B. Lorazepam) Mittel der ersten Wahl.

Eine Übersicht über die Wirkorte der Antiemetika gibt *Tabelle 2*.

Allgemeine Grundlagen für die Therapie von Übelkeit und Erbrechen in der Palliativmedizin

Neben dem Versuch, die kausalen Gründe für Übelkeit und Erbrechen zu eruieren

Tab. 2: Wirkorte der Antiemetika

Substanzen	Magen-Darm-Trakt	Chemo-rezeptoren-triggerzone	Nucleus tractus solitarii	Brech-zentrum	Vesti-bularis-kern	Kortex, limbisches System
Metoclopramid	++	++	++	(+)		
Domperidon	++	(+)				
Alizaprid		++	++	(+)		
Haloperidol		++	++	(+)		
Promethazin/ Levomepromazin		+	+	+	+	
Setrone	++	++	++			
Antihistaminika				++	++	
Anticholinergika				++	++	
Aprepitant			++			
Kortikoide		?	?	?		
Cannabinoide		?	?	?		?
Benzodiazepine						++

und gezielt anzugehen, kann anhand der Rezeptorspezifität ein entsprechendes Präparat ausgewählt werden. Ähnlich dem Stufenschema bei der Analgesie sollte dem Patienten neben der zeitkontingenten Basisantiemetese eine schnell wirksame Bedarfsmedikation an die Hand gegeben werden. Wenn eine Monotherapie bei adäquater Dosis nicht ausreicht, kann das Primärtherapeutikum ausgetauscht und/oder durch eine sinnvolle Kombination von Substanzen mit unterschiedlichem Wirkort eine Therapieeskalation indiziert sein.

Eine Überprüfung der Medikation und eventuell eine Dosisanpassung sollte nach einem bestimmten Zeitintervall, das von der klinischen Ausgangssituation bestimmt wird, erfolgen.

Bei potenziell emetogenen Situationen (z.B. Beginn einer Opioidtherapie) sollte die prophylaktische Gabe eines Antiemetikums routinemäßig erwogen werden.

Bei heftigem Erbrechen ist die Gabe per os wegen unsicherer Resorption von zweifelhaftem Wert, hier sollten alternative Applikationsformen (rektal oder parenteral) gewählt werden.

Beachte: Außer beim chemotherapie-induzierten Erbrechen (CINV) und bei Übelkeit und Erbrechen im Rahmen operativer Eingriffe in Allgemeinanästhesie (PONV) gibt es keine evidenzgestützten oder allgemein akzeptierten Therapieverfahren. Viele Einrichtungen haben deshalb ihre eigenen, teilweise auf langjährige klinische Erfahrung gestützten Schemata entwickelt.

Medikamentöses Vorgehen bei typischen palliativmedizinischen Situationen

In der eigenen Einrichtung wurden im Laufe der Jahre typische antiemetische Strategien bei häufigen palliativmedizinischen Problemen entwickelt, die allerdings nicht den Anspruch haben, wissenschaftlich validiert zu sein.

Opioidbedingte Übelkeit

- Metoclopramid
- Haloperidol
- Metoclopramid (oder Haloperidol) und Dimenhydrinat
- Metoclopramid (oder Haloperidol) und Dimenhydrinat und Ondansetron

Falls die sedierende Komponente nicht unerwünscht ist, kann über einen Austausch des Metoclopramids oder Haloperidols durch Levomepromazin nachgedacht werden. Aufgrund einer häufigen Toleranzentwicklung gegenüber der opioidbedingten Übelkeit kann die antiemetische Begleitmedikation nach 1–2 Wochen eventuell ausgesetzt werden.

Magenmotilitätsstörung

- Domperidon
- Metoclopramid (oder Alizaprid)
- Erythromycin

Gastrointestinale Obstruktion

- Dimenhydrinat
- Haloperidol
- Dimenhydrinat und Haloperidol

Hier wird auf allen Stufen der Einsatz von Kortikoiden wegen des zusätzlichen abschwellenden Effekts erwogen.

Bei kompletter Obstruktion im Magen-Darm-Trakt muss darüber hinaus über operative Maßnahmen, wie z.B. eine innere Anastomose oder die Anlage eines Anus praeter, nachgedacht werden. Kommt dies nicht infrage, kann durch eine Ableitungs-sonde (nasogastral oder weniger belastend über eine „Ablauf-PEG“) eine Erleichterung geschaffen werden.

Zentrale Störungen

- Kortikosteroide
- Kortikosteroide und Dimenhydrinat
- Kortikosteroide und Dimenhydrinat und Levomepromazin

Auf Haloperidol wird hier wegen der möglichen Senkung der Krampfschwelle verzichtet.

Nichtmedikamentöse Begleittherapie bei Übelkeit und Erbrechen

Neben den pharmakologischen Ansätzen gibt es eine Reihe zusätzlicher, insbesondere pflegerischer Grundsätze für die Behandlung von Übelkeit und Erbrechen.

Zunächst sollte immer versucht werden, eine möglichst ruhige Umgebung zu schaffen und für frische Luft zu sorgen. Darüber hinaus ist das Anbieten kleiner über den Tag verteilter, appetitlicher Mahlzeiten sinnvoller als starre Essenszeiten mit opulenten Portionen. Heftige olfaktorische Begleitfaktoren, wie Düfte von Speisetransportsystemen oder Gerüche direkt aus der Kü-

che, sollten möglichst vermieden werden. Absolut untauglich ist auch das Aufbauen psychischen Drucks in der Form von Äußerungen wie: „Sie müssen doch etwas essen“ oder „Sie kommen nur zu Kräften, wenn Sie etwas zu sich nehmen.“ Ganz wichtig ist es, die Angehörigen in dieses palliativpflegerische Konzept mit einzubeziehen.

Weitere antiemetisch wirksame Optionen in der Palliativmedizin können im Einzelfall auch Akupunktur (z.B. Perikard 6), Fußmassagen und co-therapeutische Angebote in Form von Gesprächs-, Musik- oder Kunsttherapie sein.

Literatur

- Arzneimittelbrief (2007) 41: 9–13
- Bausewein C, Remi C (2012) Übelkeit und Erbrechen. In: Schnell MW, Schulz C (Hrsg.) Basiswissen Palliativmedizin. Springer, Berlin, 76–78
- Bausewein C, Remi C, Twycross R, Wilcock A (2005) Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. Urban u. Fischer, München, Jena
- Bausewein C, Roller S, Voltz R (2007) Leitfaden Palliativmedizin/Palliative Care. Urban u. Fischer, München, Jena, 405–411
- Bokemeyer C (2004) Aprepitant – Die Rolle des neuen NK-1-Rezeptor-Antagonisten in der antiemetischen Therapie. Arzneimitteltherapie 22: 129–135
- Clemens KE, Klaschik E (2007) Übelkeit, Erbrechen und Obstipation in der palliativen Situation. Dtsch. Ärzteblatt 104(5): A269–278
- Husebö S, Klaschik E (2003) Palliativmedizin. Springer, Berlin, 259–263
- Kilbinger H (2001) Stoffe zur Regulierung gestörter Bewegungsabläufe im Magen-Darm-Trakt. In: Forth W, Henschler D, Rummel W (2001) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 8. Auflage. Urban u. Fischer, München, Jena, 611–614
- Kloke M, Reckinger K, Kloke O (2008) Grundwissen Palliativmedizin. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, 32–39
- Schäfer R (2001) Gastrointestinale Probleme in der Palliativmedizin. Krankenpflegejournal 39: 1–8

