Nausea und Erbrechen

Spezieller Teil

A. Straumann[a], M. Pirovino[b]

Nausea und Erbrechen als diagnostische Herausforderung

Da die Mechanismen, die bei verschiedenen Krankheitszuständen Erbrechen auslösen, ungenügend bekannt sind, ist eine klinisch sinnvolle Klassifizierung nach pathophysiologischen Gesichtspunkten nicht möglich.

Die *Anamnese* geht auf Abdominal-, Thorax- und Kopfschmerzen, auf die Dauer der Symptome, allfällige tageszeitliche Besonderheiten (Vomitus matutinus), die zeitlichen Verhältnisse in bezug auf die Einnahme von Mahlzeiten, die Art des Erbrechens (schwallartig vs. nicht-schwallartig), die Beschaffenheit des Erbrochenen, Begleitsymptome (Fieber, Gewichtsverlust, Ikterus, Stuhlgang), vorbestehende Krankheitszustände, frühere abdominelle Eingriffe und die Einnahme von Medikamenten ein.

Akutes Erbrechen (Stunden bis Tage) ist in der Regel auf eine akute, beim Erwachsenen meist intestinale Infektion, auf neu eingenommene Medikamente, Toxine («foodborne», «non-foodborne»), ein Schädel-Hirn-Trauma, eine biliäre oder ureterale Affektion, eine akute Pankreatitis oder eine akute intestinale Obstruktion bzw. Ischämie zurückzuführen.

Chronisches Erbrechen (Wochen bis Monate) muss an eine mechanische Obstruktion im Bereich des oberen Verdauungstraktes, an eine Neoplasie des Magens oder der Bauchspeicheldrüse, an einen intrakraniellen Prozess (Hirntumor), an eine endokrine Ursache (M. Addison), an psychogenes Erbrechen, seltener an eine gastrointestinale Motilitätsstörung (diabetische Gastroparese) oder an eine intestinale Pseudoobstruktion denken lassen.

Das zeitliche Verhältnis zur Nahrungseinnahme kann wertvolle diagnostische Hinweise liefern. Rezidivierendes Erbrechen während einer Mahlzeit oder früh postprandial wird bei Patienten mit psychogenem Erbrechen beobachtet. Spät postprandiales Erbrechen ist typisch für eine Magenausgangsstenose oder für eine gastrale Motilitätsstörung nach Vagotomie oder bei diabetischer Gastroparese. Erbrechen von Nahrung, die mindestens 12 Stunden zuvor eingenommen worden ist, weist auf eine Obstruktion im Bereich des Magenausgangs hin und spricht stark gegen eine Psychogenie. Treten Nausea und Erbrechen in den Morgenstunden, typischerweise sogar vor dem Frühstück, auf («Vomitus matutinus»), handelt es sich am ehesten um ein Schwangerschaftserbrechen («morning sickness»), eine Manifestation einer Alkoholkrankheit oder einer Depression, seltener um die Folge einer Urämie oder einer intrakraniellen Druckerhöhung. Letztere ist nicht selten mit schwallartigem Erbrechen vergesellschaftet, dem weder Übelkeit noch Würgen vorausgehen und das durch körperliche Anstrengung ausgelöst werden kann.

Die *Beschaffenheit des Erbrochenen* lässt wichtige ätiologische Rückschlüsse zu: Erbrechen von unverdauter, nicht angesäuerter Nahrung geht in der Regel auf ein ösophageales bzw. pharyngeales Divertikel oder auf eine Achalasie zurück, während lange zuvor eingenommene Nahrungsanteile auf eine Magenausgangsstenose, einen hohen Dünndarmileus oder eine Gastroparese hindeuten. Frischblut- oder Kaffeesatzerbrechen sind wichtige Hinweise auf eine gastrointestinale Blutung proximal des Treitz'schen Ligamentes, während galliges Erbrechen eine Magenausgangsobstruktion weitgehend ausschliessen lässt. Fäkulenter Geruch weist auf eine längerdauernde intestinale Obstruktion, eine gastrokolische Fistel, fauliger Geruch auf eine chronische Magenausgangsstenose mit sekundärer bakterieller Überwucherung hin. Gleichzeitiges oder vorgängiges Auftreten eines Ikterus, von Fieber, Gewichtsverlust, Kopfschmerzen und eine Anamnese früherer abdomineller Eingriffe liefern zusätzliche wertvolle ätiologische Hinweise (Tab. 1).

Die *körperliche Untersuchung* hilft, den Schweregrad der zugrundeliegenden Erkrankung zu erfassen. In der Untersuchung des Abdomens sollte auf eine allfällige Resistenz, eine Défense, Narben, Hernien, die Qualität der Darmgeräusche, die Stuhlfarbe und okkultes Blut im Stuhl geachtet werden.

Die Wahl der *Zusatzuntersuchungen* richtet sich nach der initialen, aus Anamnese und physikalischem Status abgeleiteten diagnostischen Hypothese und soll in diesem Zusammenhang nicht weiter im Detail erläutert werden.

Die *Behandlung* der zugrundeliegenden Erkrankung genügt in der Regel auch als Behandlung der daraus folgenden Symptome «Nausea und Erbrechen». Prokinetisch wirksame Medikamente können bei Störungen der Magenentleerung von Nutzen sein. Antiemetika können, dem Schweregrad der Symptome entsprechend, zusätzlich eingesetzt werden. Beim Einsatz von Medikamenten ist aber darauf zu achten, dass bei schwerer Nausea und rezidivierendem Erbrechen eine *rektale* oder *parenterale Applikationsart* zu wählen ist.

[a] Gastroenterologische Konsiliarpraxis, Olten
[b] Medizinische Klinik, Kantonsspital Olten

Korrespondenz:
Prof. Dr. M. Pirovino
Medizinische Klinik
Kantonsspital
CH-4600 Olten

Nausea und Erbrechen in der Schwangerschaft

Nausea tritt bei 50–90%, Erbrechen bei 25–55% aller Schwangerschaften auf. Der Beginn fällt im allgemeinen auf die Zeit kurz nach dem erstmaligen Ausbleiben der Monatsblutung, d.h. oft auf die Zeit vor der Diagnose der Schwangerschaft. Am stärksten sind die Symptome in der Zeit zwischen der 8. und 12. Schwangerschaftswoche ausgeprägt, während sie um die Zeit der 20. Schwangerschaftswoche spontan abklingen. Risikofaktoren scheinen erste Schwangerschaft, jüngeres Alter, Nichtrauchen, Adipositas, geringere Schulbildung, Anamnese von Nausea und Erbrechen unter oraler Kontrazeption sowie Seitenlokalisation des Corpus luteum (rechts höheres Risiko als links) darzustellen. Nausea und Erbrechen in der Schwangerschaft bleiben definitionsgemäss – in Abgrenzung gegenüber der hier nicht diskutierten Hyperemesis gravidarum – ohne Auswirkungen auf den Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt und haben kein Ernährungsdefizit zur Folge.

Die Pathogenese von Nausea und Erbrechen in der Schwangerschaft ist nicht sicher geklärt. Während gewisse Autoren hormonelle Ursachen (rasch ansteigende Östrogenspiegel im ersten Trimester; abnorm hohe HCG-, Progesteron- und Androgen-Serumspiegel) postulieren, weisen andere Untersuchungen auf die Bedeutung psychosozialer Faktoren im Sinne einer unerwünschten Schwangerschaft oder einer gestörten Mutterbeziehung hin [1]. Elektrogastrographische Untersuchungen zeigen eine instabile elektrische Aktivität des Magens und eine verminderte elektrische Antwort auf Nahrungseinnahme.

Die Behandlung von Nausea und Erbrechen in der Schwangerschaft sollte primär psychologisch-unterstützender Art sein und der betroffenen Frau die Gewissheit vermitteln, dass die Beschwerden gutartiger Natur und von begrenzter Dauer sind. In der Regel genügen einfache diätetische Massnahmen, so dass auf den Einsatz von Antiemetika verzichtet werden kann. Wenn Medikamente zum Einsatz kommen müssen, scheinen Antihistaminika (v.a. Doxylamin, allenfalls in Kombination mit Pyridoxin [Vit. B6]) und Phenothiazine bezüglich Wirksamkeit und fetaler Sicherheit am besten geeignet [2]. Metoclopramid und die meisten anderen Antiemetika, incl. Droperidol, 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten und Kortikosteroide, sind weder bezüglich Wirksamkeit noch bezüglich Sicherheit in dieser Indikation genügend untersucht.

Differentialdiagnostisch muss das Schwangerschaftserbrechen gegenüber der Hyperemesis gravidarum und der akuten Schwangerschaftsfettleber abgegrenzt werden. Die Häufigkeit der akuten Schwangerschaftsfettleber wird auf etwa 1/13 000 Geburten geschätzt. Leitsymptome sind ebenfalls Nausea und Erbrechen, meist begleitet von Kopfschmerzen. Der Krankheitsbeginn ist aber später, im allgemeinen um die 35. Schwangerschaftswoche. Da sich die Erkrankung zu einem fulminanten Leberversagen mit begleitender disseminierter intravasaler Gerinnung entwickeln kann, sollten bei Auftreten von Nausea und Erbrechen in der späteren Schwangerschaft die Transaminasen bestimmt werden. Wenn es die Gerinnungsverhältnisse ermöglichen, sollte durch eine Leberbiopsie die Verdachtsdiagnose (mikrovesikuläre Steatose) gesichert und die Schwangerschaft wegen vitaler Bedrohung der Mutter beendigt werden.

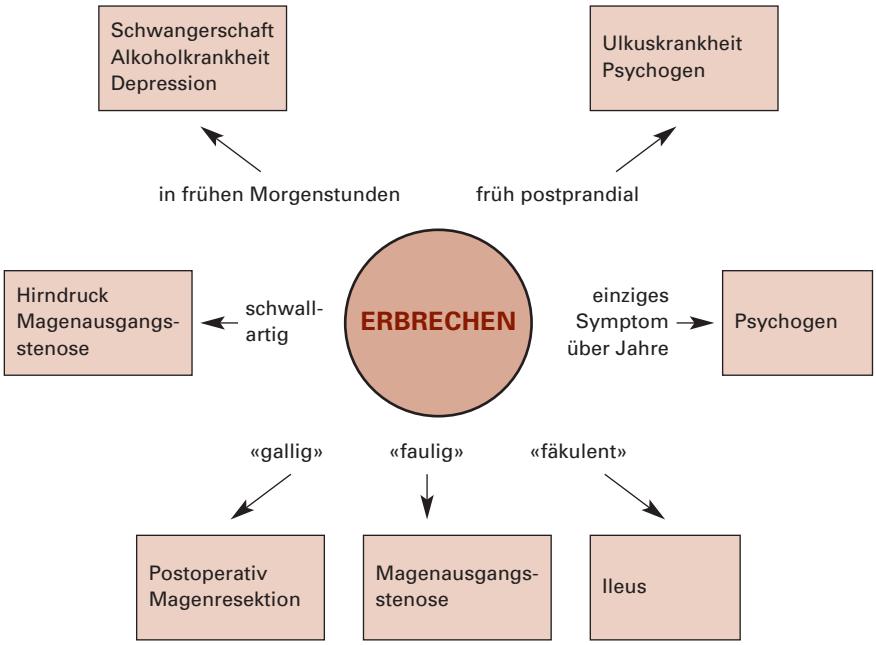
Nausea und Erbrechen bei Reisekrankheit («motion sickness»)

Trigger für Nausea und Erbrechen sind diskrepante Signale, vornehmlich aus dem vestibulären und visuellen System, die zu einem sogenannten «sensorischen Konflikt» in bezug auf die Körperhaltung im Raum führen. Alleinige vestibuläre Signale – selbst von grosser Intensität – genügen aber als Auslöser von Nausea und Erbrechen nicht. Visuelle Signale stellen auch keine unerlässliche Bedingung dar, ist doch bekannt, dass auch blinde Menschen reisekrank werden können. Vestibuläre Stimulation kann beim dezerebrierten Tier Emesis verursachen, so wie auch durch gewisse Bewegungen Emesis bei Menschen mit schwerster kortikaler Beeinträchtigung beobachtet werden kann. Dies sind Hinweise für einen im Hirnstamm lokalisierten Reflexmechanismus, der zur Auslösung von Erbrechen genügt.

Epigastrisches Druckgefühl, Blässe, kalter Schweiss, Kopfschmerzen, Hypersalivation und Übelkeit gehen dem Erbrechen in der Regel voraus. Humoral ist ein starker Anstieg der Plasma-Vasopressinkonzentration charakteristisch, der z.B. beim durch Ipecac- und bei selbst-induziertem Erbrechen bei Bulimie nicht festgestellt wird. Die Diagnose ergibt sich meist mühelos aus der Anamnese.

Experimentelle Untersuchungen an 15 Probanden haben elektrogastrographisch eine Beschleunigung der dominanten Magenfrequenz («gastric slow waves») von 3 auf 4–9 Zyklen/min. nachgewiesen, wobei die als «Tachygastrie» bezeichnete Veränderung gut mit dem Ausmass der Symptome korreliert hat. Asymptomatische Probanden zeigten elektrogastrographisch keine Beschleunigung der gastralen elektrischen Aktivität [3]. Die Autoren vermuten, dass vestibulärer Stress eine Katecholamin-Ausschüttung mit konsekutiver sympa-

Tabelle 1.
Erbrechen: Bedeutung klinischer Charakteristika.



thischer Dominanz und Tachygastrie zur Folge hat.
In der Behandlung der Reisekrankheit haben sich vor allem Anticholinergika, die auf muskarinische Rezeptoren wirken, bewährt, unter ihnen vor allem das Scopolamin, das alle 5 Subtypen muskarinischer Rezeptoren blockiert. Antihistaminika (H1-Rezeptor-Antagonisten) sind weniger wirksam und verursachen einen gewissen Grad der Sedation. Diese sedative Wirkung könnte ebenso von Bedeutung sein wie deren spezifische vestibuläre Wirkung auf histaminerge Rezeptoren.

Nausea und Erbrechen unter Radiotherapie

Häufigkeit und Intensität von Nausea und Erbrechen unter Radiotherapie sind abhängig von Lokalisation, Feldgrösse und Dosis. Kinder scheinen weniger empfindlich zu reagieren als Erwachsene. Die Symptome sind erwartungsgemäss bei Ganzkörperbestrahlung und bei Bestrahlungen des oberen bzw. des ganzen Abdomens am stärksten ausgeprägt, am geringsten bei Radiotherapien im Bereich von Extremitäten, Haut, Kopf und Hals. Eine Ganzkörperbestrahlung mit 750 cGy verursacht bei 95% der Patienten Nausea und Erbrechen innerhalb einer Stunde. Im Tiermodell verhindert oder reduziert die subdiaphragmale beidseitige Vagotomie die akute Emesis, während, zumindest beim Frettchen, das verzögerte Erbrechen nicht beeinflusst wird. Die Kombination von bilateraler subdiaphragmaler Vagotomie und gleichzeitiger Verabreichung von 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten ist wirksamer als der alleinige chirurgische Eingriff. Zerstörung der Chemorezeptor-Triggerzone durch Bestrahlung hat einen günstigen Einfluss auf Nausea und Erbrechen. Therapeutische Vergleichsstudien beim Menschen haben zeigen können, dass 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten besser antiemetisch wirksam sind als Plazebo, Metoclopramid, Prochloperazin allein bzw. als die Kombination von Metoclopramid, Dexamethason und Lorazepam. Möglicherweise ist die Kombination eines 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten mit einem Kortikosteroid wie Dexamethason der alleinigen Gabe eines 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten überlegen [4]. Das im Rahmen einer Radiotherapie verzögert auftretende Erbrechen ist bezüglich Häufigkeit, Schweregrad und Therapie weitgehend unerforscht.

Nausea und Erbrechen nach operativen Eingriffen («postoperatives Erbrechen»)

Während z.B. bei Zytostatika-bedingtem Erbrechen ein klar definierter emetogener Stimulus wirksam ist, ist bei der Entstehung des postoperativen Erbrechens eine Vielzahl von Faktoren beteiligt. Dazu gehören der Typ der verwendeten Anästhetika und Analgetika, die Art des durchgeführten chirurischen Eingriffs, Blutdruck- und Volumenschwankungen sowie Lagerung und bestimmte Bewegungen des Patienten [5]. Geeignete Tiermodelle, die zum Verständnis der Pathomechanismen beitragen könnten, fehlen. Es wird angenommen, dass physikalische Einwirkungen und Manipulationen im Rahmen von abdominellen chirurgischen Eingriffen zu einer Ausschüttung unterschiedlicher humoraler Substanzen führen, zu denen auch Serotonin (5-HT) gehört, und die über eine Stimulation von 5-HT3-Rezeptoren im Bereich des N. vagus den emetischen Reflex triggern würden. Die antiemetische Wirkung von 5-HT3-Antagonisten könnte über eine Blockierung der 5-HT3-Rezeptoren an den vagalen Nervenendigungen zustande kommen. Zusätzlich ist eine zentrale antagonistische Wirkung in der Area postrema denkbar, wo möglicherweise auch Anästhetika wie Enfluran und Halothan über eine zentrale emetogene Wirkung zur Aktivierung des Brechreflexes beitragen.
Die in der Prohylaxe und Therapie des postoperativen Erbrechens eingesetzten Medikamente sind vor allem Dopamin-, Histamin- sowie muskarinische Antagonisten und Neuroleptika. Eine 1999 publizierte Metaanalyse von 54 doppelblind, randomisiert und kontrolliert

durchgeführten Studien konnte eine Überlegenheit von prophylaktisch verabreichtem Ondansetron und Droperidol gegenüber Metoclopramid nachweisen [6]. Bei Kindern erwies sich in dieser Metaanalyse Ondansetron wirksamer als Droperidol.

Psychogenes Erbrechen

Verschiedene psychische Krankheitsbilder – z.B. Essensstörungen, Depressionen – können mit Nausea und Erbrechen vergesellschaftet sein. Diese Affektionen müssen vom «psychogenen Erbrechen im engeren Sinne» abgegrenzt werden [7].

Beim psychogenen Erbrechen i.e.S. besteht gewöhnlich eine über Jahre sich erstreckende Anamnese von wiederholter Emesis. Häufig wird ein Beginn in der Kindheit angegeben. Auf direktes Befragen hin erinnert sich die betroffene Person an Exazerbationen unter emotioneller Belastung, z.B. in Prüfungssituationen, und es wird über Familienangehörige berichtet, die auch leicht zu Erbrechen neigten. Fast immer steht das Erbrechen in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Nahrungsaufnahme: Typischerweise muss sich die betroffene Person unmittelbar nach Beginn einer Mahlzeit erbrechen, viel weniger häufig am Ende eines Essens. Die eingenommene Nahrung wird, oft ohne gleichzeitige oder vorangegangene Nausea, erbrochen, selten in der Gegenwart anderer Personen und fast nie an einem öffentlichen Ort. Oft stehen die Betroffenen dazu, dass sie das Erbrechen unterdrücken können, sich dann aber nicht wohl fühlen würden, bis sie hätten erbrechen können. Nicht selten wird durch mechanische Stimulation des Rachens Erbrechen induziert. Nach dem Erbrechen sind viele Betroffene in der Lage, die Mahlzeit zu beenden, was den meist fehlenden Gewichtsverlust erklärt. Bauchschmerzen werden fast nie beklagt. Auffallend ist auch der Umstand, dass sich die Betroffenen in aller Regel weniger sorgenvolle Gedanken um ihren Zustand machen als ihre unmittelbare Umgebung. Der Arzt wird häufig erst auf Drängen der Angehörigen konsultiert. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Ein häufiges Persönlichkeitsmerkmal ist das intensive Vermeiden von Konfrontation und Uneinigkeit; nur eine Minderheit weist depressive Züge oder Hinweise für das Vorliegen einer schwererwiegenden Persönlichkeitsstörung auf.

Therapeutisch ist, nach dem Ausschluss organischer Ursachen, das intensive Eingehen auf die Natur der Belastungssituationen von entscheidender Bedeutung. Wichtiger als eine medikamentöse Behandlung sind wiederholte offene Gespräche, ärztliche Empathie und das gemeinsame Erarbeiten einer Strategie gegenüber übermässigen Erwartungshaltungen und das Angehen belastender Situationen in Beruf und persönlichen Beziehungen.

Durch Medikamente induzierte Nausea und Erbrechen (exkl. Zytostatika)

Viele Medikamente können Nausea und Erbrechen auslösen. Eine stichprobenartig unter der Rubrik «unerwünschte Wirkungen» durchgeführte Suche im «Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2000» ergab, dass 79 von 100 zufällig ausgewählten Monopräparaten zu Nausea, 75 von 100 Präparaten zu Erbrechen führen können. Es ist also davon auszugehen, dass bei etwa drei Viertel der systemisch wirksamen, peroral verabreichten Medikamente mit Nausea und Erbrechen als möglichen Nebenwirkungen gerechnet werden muss.

Diese Nebenwirkung kann zentral über die Chemorezeptor-Triggerzone der Area postrema ausgelöst werden. Beispiele dafür sind Opiat-Analgetika, Digitalispräparate und Dopaminagonisten (L-Dopa, Bromocriptin). Andere Medikamente lösen Brechreiz durch eine direkte irritative Wirkung auf die Magenschleimhaut und eine nachfolgende Aktivierung des «Brechzentrums» über afferente Fasern aus dem Verdauungstrakt aus. Selten kann Erbrechen Folge einer schwerwiegenden medikamentösen Hepatotoxizität sein. Wird diese Möglichkeit ursächlich erwogen, ist daran zu denken, dass in der Frühphase eines akuten, medikamentös induzierten Leberversagens (erste 24–48 Stunden) die Transaminasen normal sein können (z.B. Paracetamol-Intoxikation).

Leichte *Nausea bei Beginn einer Medikation* verschwindet oftmals, trotz fortgesetzter Therapie, spontan. Gelegentlich ist eine Dosisreduktion nötig. Ein Therapieabbruch kann sich aufdrängen, wenn Nausea und Erbrechen ausgeprägt sind. Prophylaktisch kann bei Medikamenten, die häufig zu Nausea führen, die abendliche Einnahme (z.B. Metronidazol) oder ein einschleichender Therapiebeginn (z.B. Azathioprin) hilfreich sein.

Treten *Nausea und Erbrechen unter einer seit längerer Zeit bestehenden Medikation* auf, ist an Überdosierung, Akkumulation bei gestörter renaler oder hepatischer Elimination und an pharmakologische Interaktionen zu denken. Hier kann die Bestimmung von Medikamenten-Spiegeln im Serum (z.B. Digoxin) nützlich sein. Therapeutisch genügt in der Regel eine Dosisreduktion bzw. ein Therapieabbruch.

Zytostatika-bedingtes Erbrechen

Patienten mit Krebserkrankungen leiden besonders häufig unter Nausea und Erbrechen. Die Unterscheidung zwischen direkt oder indirekt krankheitsbedingtem Erbrechen (z.B. durch mechanischen Ileus oder eine Tumorassoziierte Hyperkalzämie) und den Folgen einer zytostatischen Therapie kann eine grosse ärztliche Herausforderung bedeuten.

Nausea und Erbrechen gehören zu den bedeutsamsten Nebenwirkungen der Chemotherapie [8]. Erfolg oder Misserfolg einer potentiell kurativen Chemotherapie werden deshalb entscheidend durch die Qualität der antiemetischen Therapie beeinflusst. Das therapeutische Vorgehen orientiert sich am emetogenen Potential der eingesetzten Zytostatika.

Zytostatika mit hohem emetogenem Potential

Cisplatin bewirkt als wichtigster Vertreter der Zytostatika mit hohem emetogenem Potential über eine vermehrte Serotonin-Ausschüttung der enterochromaffinen Zellen des Dünndarms einen Anstieg des Serotoninspiegels im Plasma und/oder einen Anstieg seines Metaboliten 5-Hydroxyindol-Essigsäure im Urin. Im Tiermodell führt Cisplatin zu einer erhöhten Gewebskonzentration von Serotonin und zu einer Erhöhung der Anzahl Serotonin-reaktiver Zellen im Ileum. Die selektive Hemmung der Serotonin-Synthese durch intravenöse Gabe von p-Chlorophenyl unterdrückt Cisplatin-induziertes Erbrechen im Tierversuch. Beim Frettchen und beim Affen hat die Vagotomie einen günstigen Einfluss auf das Cisplatin-induzierte Erbrechen. Dies sind Indizien dafür, dass periphere Mechanismen einen wichtigen pathogenetischen Beitrag zur Cisplatin-induzierten Emesis leisten. Anderseits kommt es unter Cisplatin auch zu einer Erhöhung der Serotonin-Konzentration in der Area postrema des Hirnstamms, so dass eine gemischte periphere und zentrale Wirkung angenommen wird. Im Gegensatz zu Cisplatin bewirken Zytostatika mit geringerem emetogenem Potential keine relevante Veränderung des Plasma-Serotonin-Spiegels bzw. der 5-Hydroxyindol-Essigsäure im Urin, so wie auch das verzögerte und das antizipatorische Erbrechen über Serotonin-unabhängige Mechanismen vermittelt werden.

Therapeutisch sollte, vom zeitlichen Muster ausgehend, zwischen drei verschiedenen Formen des Zytostatika-induzierten Erbrechens unterschieden werden: dem früh nach Verabreichung der Chemotherapie auftretenden «akuten» Erbrechen und dem «verzögerten», definitionsgemäss später als nach 24 Stunden auftretenden Erbrechen, das eine Dauer von 6–7 Tagen aufweisen kann (delayed emesis). Das «antizipatorische» Erbrechen ist als dritte Form des Erbrechens dadurch gekennzeichnet, dass es vor einem nächsten geplanten Chemotherapiezyklus auftritt. Die Unterscheidung drängt sich aus Gründen einer unterschiedlichen Pathogenese und einer unterschiedlichen therapeutischen Strategie auf.

Akutes Erbrechen: Die Behandlung der akuten Emesis durch Zytostatika mit hohem emetogenem Potential beruhte vor der Einführung der 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten auf der parenteralen Gabe von hochdosiertem Metoclopramid in Kombination mit Dexamethason und einem Benzodiazepin-Präparat. Damit konnte Erbrechen bei etwa 60% der Patienten verhindert werden. Die Kombination eines 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten mit Dexamethason vermag den Wirkungsgrad auf etwa 70–90% zu erhöhen. Neben der besseren Wirksamkeit hat diese Behandlung den Vorteil einer besseren Verträglichkeit als hochdosiertes Metoclopramid, und die Wirkung bleibt im allgemeinen über die drei ersten Chemotherapiezyklen erhalten. Obwohl gewisse pharmakologische Unterschiede zwischen den einzelnen 5-HT3-Antagonisten feststellbar sind, dürfen ihre Wirkung und Verträglichkeit aufgrund mehrerer randomisierter klinischer Untersuchungen als sehr ähnlich gelten [9]. Weniger klar präsentiert sich die Situation bezüglich Verabreichungsart und optimaler Dosis, weichen doch die in den USA bzw. in Europa empfohlenen Einzeldosen bis zu einem Faktor 4 voneinander ab. Möglicherweise ergibt die orale Verabreichung der intravenösen Gabe durchaus vergleichbare Resultate. Auch bezüglich der optimalen Einzeldosis von Dexamethason herrscht noch Uneinigkeit. Allfällige Interaktionen mit anderen, gleichzeitig verabreichten Medikamenten sind noch wenig untersucht; eine kürzlich erschienene Arbeit weist auf ein möglicherweise relevantes Interaktionspotential mit langwirksamem Morphin hin [10]. In dieser retrospektiven japanischen Studie von insgesamt 57 mit höher dosiertem Cisplatin (>50 mg/m^2) behandelten Patienten wiesen Patienten unter gleichzeitigem Morphin signifikant mehr Episoden von akutem und verzögertem Erbrechen und einen signifikant höheren Nausea-Score auf als Patienten, die kein Morphin erhalten hatten. In dem erwähnten Kollektiv fanden sich auch Patienten mit zwei oder mehr Zyklen der gleichen Chemotherapie, denen wegen neu aufgetretenen oder unter Chemotherapie verschwundenen Schmerzen Cisplatin mit oder ohne gleichzeitiges Morphin verabreicht worden war und bei denen starkes Erbrechen nur unter gleichzeitigem Morphin auftrat. Neben der direkten emetogenen Morphin-Wirkung könnte eine pharmakokinetische Interaktion mit konsekutiv erhöhtem Cisplatin- oder Mor-

phinspiegel bzw. mit einem verminderten Plasmaspiegel des 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten eine Rolle spielen.

Verzögertes Erbrechen: Die Cisplatin-Therapie ist bei 74% der Patienten mit verzögertem, d. h. im Zeitraum von 24 bis 120 Stunden nach der Chemotherapie auftretendem Erbrechen, bei 87% mit verzögert auftretender Nausea vergesellschaftet. Aus diesem Grund sollten alle Patienten unter höher dosiertem Cisplatin eine Prophylaxe für das verzögerte Erbrechen erhalten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich die Wahrscheinlichkeit eines verzögerten Erbrechens umgekehrt proportional zur Qualität der Prophylaxe der akuten Emesis verhält. 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten allein sind für die Prophylaxe der verzögerten Emesis ungenügend wirksam. Eine bessere Wirkung zeigen die Kombinationen von oralem Dexamethason und Metoclopramid bzw. von intramuskulärem Dexamethason und einem oralen 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten, mit Beginn der Prophylaxe 24 Stunden nach der Chemotherapie und für mindestens 72 Stunden. Trotzdem bleibt auch bei dieser medikamentösen Prophylaxe das verzögerte Auftreten von Nausea und Erbrechen bei etwa 50% der Patienten ein Problem.

Antizipatorische Nausea muss bei etwa 20% aller Patienten vor einem 4. Chemotherapiezyklus, antizipatorisches Erbrechen bei etwa 8% angenommen werden. Es findet sich naturgemäss ausschliesslich bei Patienten mit heftiger emetischer Reaktion auf eine vorausgegangene Chemotherapie. Damit ist auch klar, dass die beste Prophylaxe von antizipatorischer Übelkeit und Emesis in einer optimalen Kontrolle des Chemotherapie-induzierten Erbrechens besteht. Keines der zur Zeit verfügbaren Antiemetika ist in der Lage, antizipatorisches Erbrechen wirksam zu beeinflussen. In einer doppelblinden, Plazebo-kontrollierten Untersuchung an 57 Frauen mit adjuvanter Chemotherapie bei Mammakarzinom wurde die Wirkung eines Benzodiazepins geprüft und dabei festgestellt, dass Alprazolam (Xanax) in einer Dosis von 0,5–2 mg einen günstigen Einfluss auf die antizipatorische Nausea 6 Wochen nach Beginn der Chemotherapie aufweist. Die Wirkung verliert sich aber im weiteren Verlauf, und sie fehlt weitgehend in bezug auf das antizipatorische Erbrechen [11]. Andere Autoren berichten über eine günstige Wirkung von Verhaltensmodifikation, Hypnose und Akupunktur.

Zytostatika mit geringerem emetogenem Potential. Bei Chemotherapien mit weniger hohem emetogenem Potential (mässiggradiges bis hohes emetogenes Potential, z. B. Cisplatin <50 mg/m², Carboplatin, Cyclophosphamid <1500 mg/m²) kann durch die Gabe von Dexamethason oder Methylprednisolon Erbrechen bei 60–80% der Patienten unterdrückt werden. Im Vergleich mit Metoclopramid sticht wiederum die bessere Verträglichkeit hervor. 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten allein sind in etwa gleich wirksam wie Dexamethason, den älteren Substanzen wie Metoclopramid, Alizaprid und den Phenothiazinen aber überlegen. Die Kombination eines 5-HT3-Antagonisten mit Dexamethason erscheint auch hier im Vergleich mit der alleinigen Gabe eines 5-HT3-Rezeptor-Antagonisten oder von Dexamethason besser wirksam zu sein (komplette Unterdrückung von akutem Erbrechen bei 71–93% der Patienten).

Die Therapie des Erbrechens unter Chemotherapie mit niedrigem bis mässiggradigem emetogenem Potential (Chlorambucil p.o., Vincristin, Bleomycin, 5-Fluorouracil <1000 mg/m²) ist nur in sehr wenigen kontrollierten Studien untersucht worden. Das «Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer», auf dessen Positionspapier sich auch oben erwähnte Richtlinien abstützen, gibt deshalb für diese Untergruppe keine Empfehlungen ab [9].

Quintessenz

- Nausea und Erbrechen sind phylogenetisch sehr alte, komplex regulierte *Schutzmechanismen von vitaler Bedeutung.*
- Erbrechen kann – je nach klinischem Kontext – eine *diagnostische* oder eine *therapeutische Herausforderung* darstellen.
- Fortschritte im physiologischen und pharmakologischen Verständnis des Erbrechens bilden die Voraussetzung für die Durchführbarkeit und Akzeptanz wirksamer *Zytostatikatherapien* und von *Allgemein- und Regionalanästhesien*.
- Bessere Kenntnisse der Serotonin(5-HT)- und Neurokinin(NK1)-Rezeptor-Physiologie werden für die Zukunft die Einführung *neuer Antiemetika* mit sehr breitem *Wirkungsspektrum* ermöglichen.

Literatur

1 Deuchar N. Nausea and vomiting in pregnancy: a review of the problem with particular regard to psychological and social aspects. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:6–8.
2 Mazzotta P, Magee LA. A risk-benefit assessment of pharmacological treatments for nausea and vomiting of pregnancy. Drugs 2000;59: 781–800.
3 Stern RM, Koch KL, Stewart WR, Lindblad IM. Spectral analysis of tachygastria recorded during motion sickness. Gastroenterology 1987;92:92–7.
4 Roberts JT, Priestman TJ. A review of ondansetron in the management of radiotherapy-induced emesis. Oncology 1993;50:173–9.
5 Naylor RJ, Inall FC. The physiology and pharmacology of postoperative nausea and vomiting. Anaesthesia 1994;49(Suppl):2–5.
6 Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. Anesth Analg 1999; 88:1370–9.
7 Wruble LD, Rosenthal RH, Webb WL. Psychogenic vomiting: a review. Am J Gastroenterol 1982;77: 318–21.
8 Andrews PLR, Naylor RJ, Joss RA. Neuropharmacology of emesis and its relevance to enti-emetic therapy. Consensus and controversies. Support Care Cancer 1998;6:197–203.
9 Roila F, del Favero A, Gralla RJ, Tonato M. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the Perugia consensus conference. Ann Oncol 1998;9:811–19.
10 Shoji A, Toda M, Suzuki K, Takahashi H, Takahashi K, Yoshiike Y, et al. Insufficient effectiveness of 5-hydroxytryptamin-3 receptor antagonists due to oral morphine administration in patients with cisplatin-induced emesis. J Clin Oncol 1999; 17:1926–30.
11 Razavi D, Delvaux N, Farvacques C, De Brier F, Van Heer C, Kaufman L, et al. Prevention of adjustment disorders and anticipatory nausea secondary to adjuvant chemotherapy: a double-blind, placebo-controlled study assessing the usefulness of alprazolam. J Clin Oncol 1993;11: 1384–90.