ANTIEMETISCHE THERAPIE IN DER PALLIATIVMEDIZIN

Dr. Tahmineh Mahmoodi

Inhalt

Inhalt 1
Einleitung: 2
Zielsetzung: 3
Methode: 3
Diskussion: 5
Medikamentöse Therapie: 5
Prokinetika: 6
Antihistaminisch-antimuscarinische Antiemetika: 11
5HT3-Rezeptor-Antagonisten: 13
Antipsychotika: 16
Steroide: 20
Cannabinoide: 21
Anticholinergika: 22
Allgemeine Maßnahmen: 25
Schlussfolgerung: 25
Zusammenfassung: 26
Literatur: 29
Abbildungsverzeichnis: 30

Einleitung:

„Palliativ“ leitet sich ab vom lateinischen Wort „pallium“ mit der Bedeutung „Umhang“ und steht synonym für Linderung. Palliativmedizin ist somit eine „lindernde Medizin“. Der englische Begriff „palliative care“ umfasst körperliche, psychische, soziale, spirituelle und kulturelle Dimensionen in der Betreuung und Begleitung durch die verschiedenen beteiligten Berufsgruppen. Im deutschen Sprachraum wird aus pragmatischen Gründen häufig der Begriff Palliativmedizin, meist gleichbedeutend mit dem Begriff Palliative Care, verwendet. Palliative Care gilt als der international übliche Fachausdruck.

Sie versteht sich als aktive, ganzheitliche Behandlung von Patienten mit einer nicht heilbaren, progredienten und weit fortgeschrittenen Erkrankung mit begrenzter Lebenserwartung. Im Vordergrund steht die Behandlung von belastenden physischen Symptomen wie Dyspnoe, Fatigue, Immobilität, Inappetenz, Sarkopenie Schmerzen und Übelkeit als auch eine spirituelle, psychosoziale und psychologische Betreuung.

Übelkeit und Erbrechen treten im Rahmen von fortgeschrittenen Tumorerkrankungen mit 40 bis 70 Prozent häufig auf. Fast 60% aller Patienten mit fortgeschrittenem Karzinom leiden an Übelkeit und/oder Erbrechen, 40% der Patienten in den letzten Wochen vor dem Tod. Auch bei vielen chronisch kranken Nichttumorpatienten tauchen Übelkeit und Erbrechen häufig auf. Sie sind eigentlich zwei eigenständige Symptome, die aber häufig gemeinsam auftreten.

Nausea ist eine mit dem Drang zu Erbrechen verbundene Empfindung, die von kortikalen Bereichen ausgeht und von vegetativer Symptomatik, wie vermehrtem Schwitzen, Tachykardie, Blutdruckabfall (vasovagales Sy.) und unwillkürlichem Stuhl- und/oder Urinabgang, begleitet wird.

Emesis stellt einen komplexen Fremdreflex dar, der durch periphere (viszerale oder vestibuläre) und zentrale Afferenzen oder direkte Aktivierung der Chemorezeptortriggerzone ausgelöst wird. Dies resultiert in explosionsartigem Auswurf von Mageninhalt durch Kontraktionen von Abdominal- und Thoraxwandmuskulatur.

Im palliativen Setting besteht häufig eine irreversible Reizung der Rezeptoren, wodurch die Übelkeit persistieren kann.

Zielsetzung:

Das primäre Ziel der Palliativmedizin liegt in der Verbesserung und im Erhalt der Lebensqualität von Menschen in der letzten Lebensphase. Ziel dieser Arbeit ist es, einen Überblick über die Pathophysiologie und die pharmakologischen und nicht pharmakologischen Therapiemöglichkeiten bei Übelkeit und Erbrechen zu geben und praxisnahe Empfehlungen abzuleiten. Ziel der Therapie ist die deutliche Linderung der Übelkeit und der Frequenz des Erbrechens. Je nach Diagnose sollten geeignete Antiemetika etabliert und gegebenenfalls kombiniert werden.

Die Patienten sind sehr dankbar über einen „Symptommanager“, der sich jenen Belastungen widmet, durch die im Alltag oft Einschränkungen entstehen. Gut Symptomkontrollierte Patienten sind in höherem Maße compliant, motivierter und nicht zuletzt glücklicher.

Methode:

Es existieren nur wenige randomisierte, kontrollierte Studien zur Antiemese in der Palliativmedizin. In der klinischen Praxis orientiert sich die Auswahl des Antiemetikums in der Palliativmedizin an der wahrscheinlichsten Ursache von Übelkeit und Erbrechen einerseits und dem Wirkmechanismus des jeweiligen Arzneimittels andererseits. Bei der Mehrzahl der Patienten ist dieses mechanistische Vorgehen erfolgreich. Zu berücksichtigen sind außerdem Faktoren wie das Ansprechen auf bisher verabreichte Antiemetika, Nebenwirkungsprofil, Kosten und Applikationswege möglicher Therapiealternativen. Das zugrunde liegende Modell für diesen therapeutischen Ansatz leitet sich durch die Extrapolation von experimentellen Daten, Erfahrungen aus randomisierten, kontrollierten Studien aus dem postoperativen Bereich und im Rahmen einer Chemotherapie sowie neuronaler Bildung ab.

Während Dranabinol beispielweise Übelkeit erfolgreicher verringert als Erbrechen, sind 5HT3-Antagonisten wirksamer bei Erbrechen, es kann daher angenommen werden, dass diese Substanzen bzw. Substanzgruppen in den jeweiligen Signalgen

wirken, die für diese beiden Symptome relevant sind. Durch neuronale Bildgebung ist bestätigt, dass D2- bzw. 5HT3-Rezeptoren in den jeweiligen Arealen vorhanden sind.

Das Modell basiert allerdings auch auf klinische Erfahrung. So führte beispielsweise die klinische Erfahrung, dass H1-Antagonisten bei Übelkeit aufgrund einer vestibulären Reizung zu helfen scheinen, zu der Hypothese, dass im Vestibularorgan H1-Rezeptoren vorhanden sind. Auch wenn die neuronale Bildung beginnt, diese Areale zu bestätigen, gibt es immer noch Wissenslücken im mechanistischen

Therapieansatz.

Für eine adäquate Therapie müssen die infrage kommenden Ursachen eruiert werden. Häufige Ursache für Übelkeit und Erbrechen sind Irritationen im Magen-Darm-Trakt (Gastritis, Infektionen, Koprostase, Magenentleerungsstörungen), Medikation (antineoplastische Therapien, Opioide, Psychopharmaka), metabolische Entgleisungen (Elektrolytentgleisungen, Sepsis, Urämie) sowie zerebrale Funktionsstörungen (Gehirntumore, die mit einem erhöhten Hirndruck einhergehen, Meningeosis carcinomatosa)

1) Gastrointestinale Ursachen:
    - Soor, Ulzeration, Obstruktion, Spasmus
    - Gastrale Irritation: Entzündungen, Ulkus, Tumor, NSAR, Antibiotika, Alkohol, Blut
    - Gastrale Stauung: Druck auf den Magen von außen durch Lebermetastasen, Primärtumor, Aszites, Exzessive Nahrungsaufnahme (z.B. auf Drängen der Angehörigen) Herzinsuffizienz
    - Obstipation, Ileus oder Gastrointestinale Obstruktion
2) Metabolische Veränderungen und Toxine:
    - Medikamente: im Prinzip jedes, v.a. Zytostatika, Opioide, Digitalis, NSAR, Antibiotika, Theophylin, Carbamazepin, Östrogene
    - Hyperkalzämie, Hyponatriämie, Urämie, Infektionen, Tumortoxine, Bestrahlung große Felder im GIT-Bereich
3) ZNS-Veränderungen:
    - Erhöhter intrakranieller Druck durch Primärtumor oder Metastasen
    - Meningitis, vestibuläre Veränderungen, Akustikusneurinom, Knochenmetastasen im Bereich der Schädelbasis, Labyrinthaffektionen

- Durchblutungsstörungen

4) Psychische Veränderungen: Angst, Depression, Stress, Schmerz, Antizipatorisch (Erinnerung, Geruch, Geschmack)
5) Husten

Diskussion:

Die antiemetische Therapie ist ein zentraler Bestandteil der Palliativversorgung, da Übelkeit und Erbrechen zu den belastendsten Symptome fortgeschrittener Erkrankungen zählen**.** Die Therapie besteht aus medikamentösen und nicht medikamentösen, allgemeinen Maßnahmen.

Medikamentöse Therapie:

Die Wahl des geeigneten Antiemetikums ist abhängig von der Ursache von Übelkeit und Erbrechen, der Wirkungsweise des Antiemetikums und der Verfügbarkeit von oralen, rektalen und parenteralen Applikationformen. Die Kombination von Antiemetika mit unterschiedlichen Ansatzpunkten ist dann sinnvoll, wenn die Maximaldosierung des zuerst eingesetzten Antiemetikums erreicht ist. Die meisten Patienten benötigen zwei Medikamente. Orale Gabe ist nur sinnvoll, um Übelkeit vorzubeugen oder bei leichter Übelkeit. Zur Therapie von Übelkeit und Erbrechen müssen Medikamente rektal oder parenteral gegeben werden, da orale Medikamente aufgrund einer gastralen Stauung bei Übelkeit nicht resorbiert werden. Suppositorien sind besonders für die Behandlung zu Hause hilfreich. Subcutane Injektion mittels Spritzenpumpe ist die Applikationfform der Wahl. Wenn die Beschwerden 72h unter Kontrolle sind, kann von parenteraler auf orale Medikation gewechselt werden.

Bei anhaltenden Symptomen sollte eine alternative Substanz oder ein Wechsel zu einem Antiemetikum mit breiterem Wirkspektrum in Erwägung gezogen werden.

Pathophysiologie: Die Chemorezeptortriggerzone (CTZ) liegt am Boden des 4. Ventrikels im Hirnstamm. Sie wird durch metabolische Veränderungen und Medikamente erregt. Das Brechzentrum im Hirnstamm wird durch die CTZ, GI-Veränderungen über den N. Vagus und ZNS-Veränderungen erregt. Vom Brechzentrum werden Effektororgane im Gastrointestinaltrakt aktiviert.

Abbildung 1

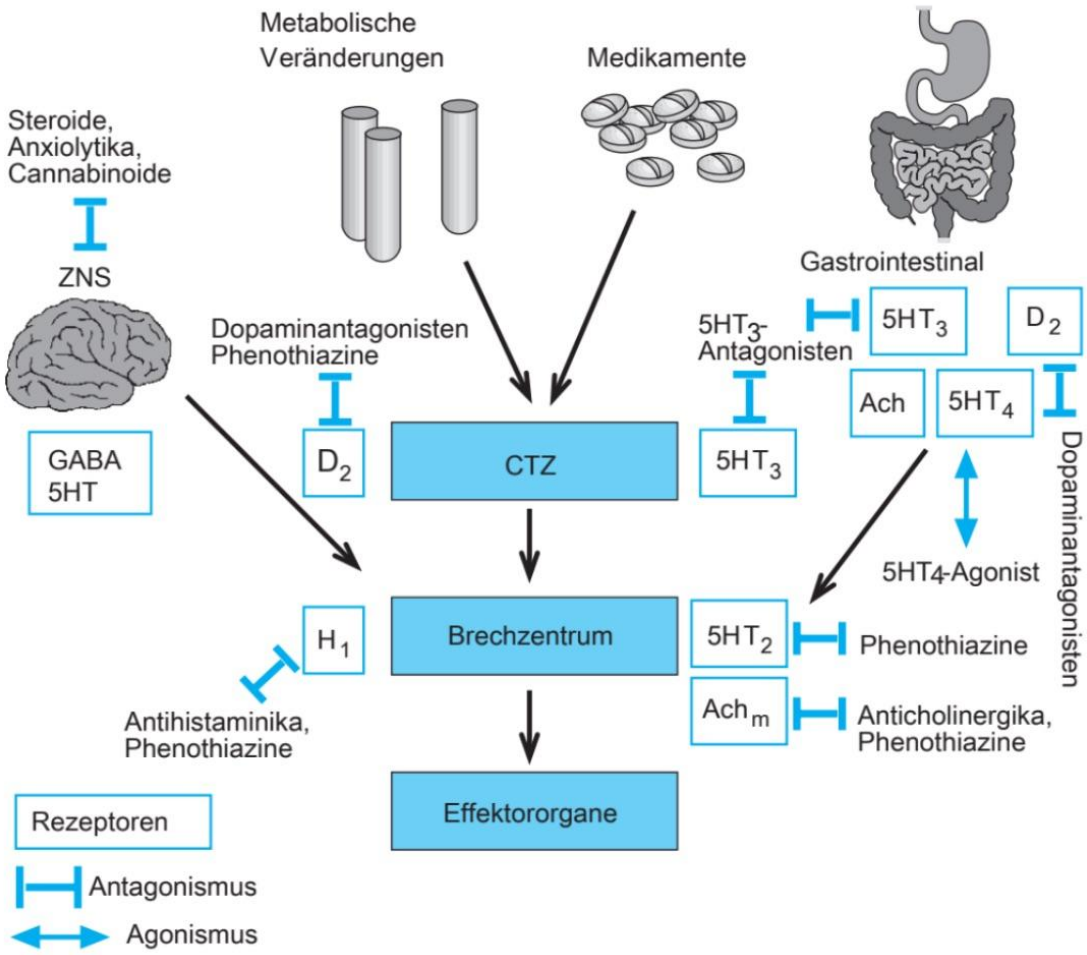


Abb. 7.2 Antiemetika und ihre Wirkweise (GABA = Gamma-Aminobuttersäure, Ach = Acetylcholin, Ach_m = Acetylcholin [muscarinartige Rezeptoren], D_2 = Dopamin, H_1 = Histamin H_1, $5HT_{2/3/4}$ = Serotoningruppe 2/3/4, CTZ = Chemorezeptortriggerzone) [L157]

Prokinetika:

Prokinetika beschleunigen die gastrointestinale Passage. Sie blockieren zentrale Dopaminrezeptoren in der CTZ und periphere Dopaminrezeptoren Im unteren GIT und vermehren die Freisetzung von Acetylcholin im Plexus myentericus an 5HT4-

Rezeptoren (Wirkung durch Anticholinergika aufgehoben), sie stimulieren die gastrale Motilität.

Metoclopramid: ist ein D2-Rezeptor-Antagonist mit peripherer Wirkung im oberen Gastrointestinaltrakt und zentraler Wirkung in der Area postrema (Chemorezeptor-Triggerzone). Periphere D2-Rezeptor-Antagonisten blockieren die „Dopaminbremse“ der Magenentleerung, die durch Stress, Angst und Übelkeit jeglicher Ursache ausgelöst wird. Metoclopramid ist zudem ein 5HT4-Rezeptor-Agonist im oberen Gastrointestinaltrakt. Auch wenn MCP in höheren Dosierungen als Antagonist am 5HT3-Rezeptor wirkt, ist es durch die Entwicklung der 5HT3-Rezeptor-Antagonisten in der Behandlung von akuter chemotherapieinduzierter Nausea und Emesis in den Hintergrund getreten.

Bei Dysmotilitätsdyspepsie sind Metoclopramid und Domperidon in üblichen Dosierungen durchaus vergleichbar. Allerdings führt Domperidon zu weniger Benommenheit und extrapyramidalen Störungen als Metoclopramid.

Metoclopramid wirkt also als Breitspektrum- Antiemetikum, hat aber vor allem wegen seiner prokinetischen Eigenschaften klinischen Wert. Metoclopramid wird in der Leber verstoffwechselt, vor allem über CYP2D6. Es wird überwiegend renal eliminiert. Die Elimination wird sowohl durch Leber- als auch durch Niereninsuffizienz beeinträchtigt, mit höheren Serumkonzentrationen und einer verlängerten Halbwertszeit als Folge. Bei Patienten mit schwerer Leberzirrhose oder mäßig bis stark eingeschränkter Nierenfunktion sollte die Anfangsdosis halbiert und die Therapie besonders sorgfältig überwacht werden.

Metoclopramid wird in der Palliativmedizin häufig als Arzneimittel der 1. Wahl eingesetzt. Die Datenlage bei tumorassoziierter Übelkeit und Erbrechen ist mäßig, die Ansprechraten für eine vollständige Symptomkontrolle liegen bei < 33% für Übelkeit und < 50% für (nicht chemotherapieassoziiertes) Erbrechen. Die verwendeten Dosierungen und Outcome-Parameter in den Studien waren allerdings sehr unterschiedlich und die Ergebnisse uneinheitlich, z.B. bei opioidinduzierter Übelkeit.

Auch wenn die Wirkung von Metoclopramid in der Regel sofort eintritt (also in den Stunden nach der Applikation), kann der positive Effekt innerhalb der ersten Behandlungswoche noch zunehmen.

-Nebenwirkungen: Durchfall, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Angst, Ruhelosigkeit. Sehr selten extrapyramidalmotorische Störungen, malignes Neuroleptikasyndrom, Depressionen.

Kombiniert man MCP mit anderen Arzneimitteln, die zentrale Dopaminrezeptoren blockieren, können akute dystone Reaktionen mit Spasmen der Gesichts- und Skelettmuskeln auftreten, zudem drohen okulogyre Krisen. Risikofaktoren für allgemeine extrapyramidalmotorische Störungen sind die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die ebenfalls ein entsprechendes Nebenwirkungsprofil aufweisen, außerdem das Alter (< 20 und > 80 Jahre), weibliches Geschlecht, psychiatrische Erkrankungen in der Vorgeschichte, Morbus Parkinson, Diabetes Mellitus, Leber- und Niereninsuffizienz. Akute dystone Reaktionen zeigen sich meist innerhalb der ersten Therapietage und klingen innerhalb von 24 h nach Absetzen des Arzneimittels ab. Daher sollten, wenn möglich, bei Patienten < 20 Jahren Alternativen verwendet werden.

In einer Fallserie mit Palliativpatienten trat eine Akathisie bei 10% innerhalb der ersten 2 Behandlungswochen mit MCP in einer mittleren Dosis von 30 mg/24 h auf. Eine akute Akathisie kann leicht übersehen werden, u.a. da Patienten sie nicht von sich aus berichten oder das Behandlungsteam sie als ein Symptom in Zusammenhang mit Angst oder anderen psychiatrischen Problemen fehlinterpretiert. Dies kann paradoxerweise zum Einsatz von Antipsychotika führen, die die Symptomatik ihrerseits durch ihre antidopaminerge Wirkung verstärken können.

Ein arzneimittelinduziertes Parkinsonoid entwickelt sich in der Regel innerhalb der ersten 3 Monate einer Therapie mit MCP. Die genaue Inzidenz ist nicht bekannt.

Die Gesamtinzidenz einer tardiven Dyskinesie liegt wahrscheinlich bei <1%. Das Risiko nimmt mit der Behandlungsdauer und der kumulativen Gesamtdosis zu. Normalerweise treten tardive Dyskinesien nach längerer Behandlung auf, allerdings berichten ca. 20% der Palliativmediziner, tardive Dyskinesien teilweise bereits nach 2-wöchiger Anwendung zu sehen. Ein möglicher Mechanismus einer sich schnell entwickelten tardiven Dyskinesie ist ein direkter neurotoxischer Effekt von MCP. Die Wahrscheinlichkeit der Besserung dieser Symptome ist umgekehrt mit dem Alter korreliert.

Patienten mit extrapyramidalmotorischen Störungen sollten angehalten werden, die Anwendung von MCP in Zukunft zu meiden, die Reaktion sollte detailiert in der Akte dokumentiert werden.

-Dosierung: 10 mg p.o, s.c. oder i.v. alle 6-8 h, 30 mg/d

-Kontraindikationen: mechanischer Darmverschluss, prolaktinabhängige Tumoren, Darmperforation, gastrointestinale Blutungen, extrapyramidalmotorische Störungen, Morbus Parkinson, Phäochromozytom (kann zu akuter hypertonischer Reaktion führen), Kinder <1 Jahr

Domperidon: ist wie Metoclopramid ein D2-Rezeptor-Antagonist. Es ist aufgrund seiner chemischen Struktur mit den Butyrophenonen verwandt, allerdings überwindet es im Normalfall die Blut-Hirn-Schranke nicht. Domperidon hat einen dualen antiemetischen Wirkmechanismus:

Zum einen wirkt es an den Dopaminrezeptoren in der Chemorezeptor-Triggerzone (CTZ) in der Area postrema (Obwohl sie im Hirnstamm liegt, befindet sich die CTZ außerhalb der physiologischen Blut-Hirn-Schranke), zum anderen wirkt es an D2-Rezeptoren der gastroösophagealen und gastroduodenalen Übergänge und wirkt so der gastralen „Dopaminbremse“ entgegen, die mit Übelkeit jeglichen Ursprungs zusammenhängt.

Da im Gegensatz zu Metoclopramid nur ein minimaler, vernachlässigbarer Anteil Domperidon die Blut-Hirn-Schranke durchdringt, führt die Substanz seltener und weniger stark ausgeprägt zu Nebenwirkungen wie Benommenheit oder eingeschränkter geistiger Kapazität. Das Risiko extrapyramidaler Effekte (vermittelt über die Basalganglien) ist sehr gering. Bei Morbus Parkinson ist Domperidon das Prokinetikum und Antiemetikum der Wahl, es wirkt dem emetogenen Effekt von Levodopa und Bromocriptin entgegen, ohne die (dopaminerge) Anti-Parkinson-Wirkung dieser Arzneimittel negativ zu beeinflussen.

Der Nutzen von Domperidon ist dadurch begrenzt, dass es keine parenterale Darreichungsformen gibt. In den frühen 1980-er Jahren wurde diese vom Markt genommen, nachdem mehrere Patienten nach i.v. Domperidon-Gabe an einer ventrikulären Arrhythmie verstarben.

Anders als Metoclopramid hat Domperidon keine agonistischen Effekte an 5HT4-Rezeptoren. Deshalb könnte man annehmen, dass Domperidon weniger wirksam bei der Behandlung einer Gastroparese ist. Domperidon ist möglicherweise sogar dann wirksam, wenn der Patient auf Metoclopramid nicht anspricht. Bei Diabetikern nimmt der prokinetische Effekt für feste Nahrung nach 1-2 Monaten ab, die Wirkung auf die Entleerung flüssiger Nahrung bleibt bestehen.

Prokinetika aktivieren das cholinerge System in der Darmwand. Opioide behindern diese Wirkung, während Anticholinergika sie kompetitiv hemmen. Prokinetika und Anticholinergika sollten daher möglichst nicht miteinander kombiniert werden. Wird nur der D2-Antagonismus benötigt, eignet sich Haloperidol jedoch besser, da es nur 1-mal täglich verabreicht werden muss.

Obwohl Domperidon fast vollständig im Gastrointestinaltrakt resorbiert wird, ist seine Bioverfügbarkeit aufgrund eines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus in GI-Trakt und Leber relativ gering. Bei gesunden freiwilligen war die Bioverfügbarkeit fast doppelt so hoch, wenn Domperidon nach den Mahlzeiten eingenommen wurde. In einem sauren Umfeld ist die Absorption maximal. Entsprechend verringern H2-Rezeptor-Antagonisten, Protonnenpumpenhemmer und Antazida die Resorption und somit auch die Bioverfügbarkeit. Unter normalen Voraussetzungen verläuft die Resorption bis zu einer Einzeldosis von 40 mg linear.

Nach der Resorption wird Domperidon über Cytochrom P450 in der Leber zu inaktiven Verbindungen metabolisiert, vorrangig durch CYP3A4. Aufgrund von Sicherheitsbedenken bei hohen Domperidonspiegeln stellt eine schwere Leberinsuffizienz eine Kontraindikation für den Einsatz dar. Bei Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit um bis zu 50% erhöht, die Plasmakonzentration allerdings bleibt gleich, diese liegt vermutlich an einem veränderten Verteilungsvolumen. Da die renale Clearance nur eine untergeordnete Rolle in der Elimination spielt, ist nicht mit einer Akkumulation zu rechnen. Hierdurch lässt sich wahrscheinlich erklären, warum der Hersteller zwar eine Dosisanpassung empfiehlt (1-2-mal tägliche Gabe, gegeben falls Dosisreduktion), andere Quellen jedoch nicht.

-Nebenwirkungen: verringerte Libido, Pruritus, Ausschlag, Krämpfe, Kopfschmerzen

Sehr selten extrapyramidale Effekte (akute Dystonie), die sich schnell und vollständig wieder auflösen, wenn die Therapie mit Domperidon beendet wird.

Bei Kindern mit schweren Hirnschädigungen und der Notwendigkeit einer Sondenernährung wurde mit Domperidon paradoxes Erbrechen beobachtet. Eine Hemmung der Pylorus-Relaxation infolge der D2-antagonistischen Wirkung von Domperidon bei gleichzeitig stark verminderten Vagotonus wird als wahrscheinliche Ursache angesehen.

-Dosierung und Art und Dauer der Anwendung: Aufgrund des leicht erhöhten Risikos ventrikulärer Arrhythmien, insbesondere bei Patienten >60 Jahre, mit Dosierungen >30 mg/24 h und/oder gleichzeitiger Einnahme eines CYP3A4-Inhibitors oder einer weiteren Substanz, die das QT-Intervall verlängern kann, wurde 2014 von den Überwachungsbehörden das Nutzen-Risiko-Verhältnis nur noch für den Einsatz bei Übelkeit und Erbrechen als angemessen angesehen, die Dosis und Anwendungsdauer wurden daraufhin auf 10 mg 3-mal täglich und 1 Woche beschränkt.

Die Nutzen-Risiko-Bewertung muss patientenindividuell erfolgen, hier müssen sowohl die aktuelle Situation als auch andere Therapieoptionen berücksichtigt werden. Der Hersteller empfiehlt, Domperidon 3-mal täglich zu geben, Aufgrund der Halbwertszeit und der erhöhten Bioverfügbarkeit bei der Einnahme nach dem Essen könnte die 2-mal täglich Gabe wahrscheinlich ausreichen:

Initial 10 mg p.o.2-mal täglich, falls erforderlich auf 10 mg 3-mal täglich erhöhen

-Kontraindikationen: Prolaktinom, gastrointestinale Blutung oder Perforation, bestehende Verlängerung des kardialen Reizleitungsintervalls, insbesondere der QTc-Zeit, signifikante Elektrolytstörungen oder zugrunde liegende Herzerkrankungen wie Herzinsuffizienz, gleichzeitige Verabreichung QT-verlängernder Arzneimittel oder starker CYP3A4-Inhibitoren, schwere Leberinsuffizienz

Antihistaminisch-antimuscarinische Antiemetika:

Sie umfassen mehrere chemische Stoffgruppen, darunter:

- Einige Phenothiazine wie Promethazin
- Piperazine wie Hydroxyzin
- Ethanolamine wie Diphenhydramin, Dimenhydrinat

Antihistaminisch-antimuscarinische Antiemetika senken die Erregbarkeit des Innenohrs (Labyrinth) und blockieren die Reizleitung der vestibulozerebellären Verbindungen. Sie antagonisieren H1-Rezeptoren im Brech- und Vestibularzentrum und wirken direkt auf das Brechzentrum im Hirnstamm. Ihre Rezeptoraffinitäten überschneiden sich erheblich mit jener der neuroleptischen Phenothiazine.

Anthistaminische Antiemetika wirken bei Erbrechen unterschiedlichster Genese, u.a. auch bei opioidinduziertem Erbrechen. In der Praxis werden jedoch Metoclopramid und Haloperidol oft bevorzugt, manchmal wegen genauerer Indikationen oder um Benommenheit und antimuscarinische Wirkungen zu vermeiden. Die Benommenheit steigt bei Kombination mit anderen zentral dämpfenden Substanzen, wie Benzodiazepinen, Barbituraten, Antipsychotika und Alkohol. Der Stoffwechsel erfolgt hauptsächlich in der Leber, die inaktiven Metaboliten werden renal ausgeschieden.

Hydroxyzin wurde erst später dieser Arzneimittelgruppe hinzugefügt. Es wird überwiegend als sedierender Angstlöser und zur Linderung von Juckreiz eingesetzt. Im Gegensatz zu den anderen Antihistaminika hemmt Hydroxyzin apomorphininduziertes Erbrechen, vermutlich weil seine antiemetische Wirkung teilweise über die Chemorezeptor-Triggerzone vermittelt wird. Nach Operationen wirken 100 mg Hydroxyzin i.m. fast ebenso stark analgetisch wie 8 mg Morphin.

Wegen ihrer antimuscarinischen Eigenschaften setzt man diese Arzneimittel in der Regel nur dann ein, wenn Metoclopramid oder andere, spezifischere Antiemetika (wie Haloperidol, 5HT3-Rezeptor-Antagonisten) versagen, so bei Patienten mit mechanischem Ileus, oder als Arzneimittel der Wahl, bei erhöhtem intrakraniellem Druck.

-Nebenwirkungen: Benommenheit, Müdigkeit, Nervosität, Schwindel, Eindickung der Bronchialsekrete, Mundtrockenheit und andere anticholonerge Effekte.

-Dosierung bei Übelkeit und Erbrechen:

Promethazin: 5-25 mg alle 8-12 h p.o. (in Österreich nicht verfügbar)

Hydroxyzin: 25-75 mg p.o. bei Bedarf alle 8-12 h

Dimenhydrinat: 25-50 mg i.m / i.v / s.c. alle 4 h max. 400 mg/24h

Diphenhydramin: 10-50 mg i.m / i.v alle 2-4 h max. 400 mg/24h

-Kontraindikationen:

Dimenhydrinat und Diphenhydramin: Akuter Asthmaanfall, Engwinkelglaukom, Phäochromozytom, Porphyrie, Prostatahypertrophie mit Restharnbildung

Hydroxyzin: Prostataadenom mit Restharnbildung

Promethazin: Intraarterielle oder s.c. Injektion (chemischer Reizstoff, kann lokale Nekrose verursachen), schwere Blutzell- oder Knochenmarkschädigung

5HT3-Rezeptor-Antagonisten:

5HT3-Rezeptor-Antagonisten blockieren die Übertragung von 5HT3-Rezeptoren im GIT und der CTZ und wurden speziell gegen Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie entwickelt. Sie blockieren die verstärkende Wirkung von überschüssigem 5HT (Serotonin) auf vagale Nervenfasern. Deshalb spielen sie vor allem dann eine wichtige Rolle, wenn aus den Körperspeichern große Mengen 5HT freigesetzt werden z.B. nach Chemotherapie oder bei geschädigter Darmschleimhaut nach Bestrahlung.

Ein transdermales Granisetron-Pflaster ist zugelassen zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen in Zusammenhang mit einer mäßig oder hochemetogenen Chemotherapie. Es besitzt einen langsamen Wirkeintritt und muss daher 24-48 h vor der Chemotherapie aufgebracht werden. Ein Pflaster kann bei Bedarf bis zu 7 Tage getragen werden und wird frühestens 24 h nach Ende der Chemotherapie entfernt. Es ist nicht wirksamer als die orale Granisetron-Anwendung, die Anwendung ist daher auf Situationen begrenzt, in denen die orale Einnahme nicht infrage kommt.

Eine offene randomisierte kontrollierte Studie untersuchte den Nutzen von Tropisetron: Patientem mit weit fortgeschrittenem Tumorleiden und Übelkeit/Erbrechen unbekannter Ursache profitieren von Tropisetron als Monotherapie oder in Kombination mit einem anderen Antemetikum, insbesondere mit Dexamethason. 5HT3-Rezeptor-Antagonisten lindern außerdem Übelkeit und Erbrechen nach Kopfverletzungen, Bestrahlung des Hirnstamms und bei multipler Sklerose mit Beteiligung des Hirnstamms. Die positive Wirkung ist in diesen Fällen dadurch zu erklären, dass hier 5HT aus den Raphe-Kernen austritt. Sie helfen auch gegen Übelkeit und Erbrechen, die mit einer akuten Gastroenteritis einhergehen.

4-8 mg Ondansetron i.v. lindern innerhalb von 3-30 min Juckreiz, der durch spinale Opioide ausgelöst wurde. Zwar liegen noch keine Versuche mit anderen 5HT3-Rezeptor-Antagonisten vor, doch ist diese Wirkung wahrscheinlich ein Klasseneffekt der gesamten Stoffgruppe. Im Gegensatz dazu ist Ondansetron bei cholestatisch oder urämisch bedingtem Pruritus nicht wirksam.

Ondansetron kann eine Karzinoidbedingte Diarrhö bessern. In einer kleinen Fallserie Ondansetron 8 mg 2-mal tgl. innerhalb von 2-3 d wirksam, anschließend wurde auf geringste noch wirksame Dosis zur Erhaltungstherapie reduziert. (4-8 mg/d)

Die Kombination von Metoclopramid i.v. und Ondansetron i.v. kann gelegentlich kardiale Arrhythmien verursachen.

Alle 5HT3-Rezeptor-Antagonisten sind teuer und sollten nicht unnötig verordnet werden. Wenn ein 5HT3-Rezeptor-Antagonist nach 3 Tagen keine deutlich erkennbare Wirkung zeigt, sollte man ihn absetzen. Die Behandlung therapierefraktärer Symptome bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen erfolgt aufgrund besserer Wirksamkeit in Kombination mit anderen Antiemetika. Die Kombination erfolgt typischerweise mit einem Antipsychotikum mit Affinität zu mehreren Rezeptoren z.B. Olanzapin mit oder ohne Dexamethason.

Granisetron hat gegenüber Ondansetron den Vorteil, dass es nur einmal täglich (statt 2- bis 3-mal täglich) verabreicht werden muss, zudem ist es kostengünstiger.

Die Wirksamkeit von 5HT3-Rezeptor-Antagonisten ist vom Applikationsweg unabhängig.

-Nebenwirkungen: sehr häufig Kopfschmerzen, Obstipation, häufig Fieber, lokale Irritation an der Einstichstelle

Ondansetron: Wärmegefühl oder Hitzewallungen, (vor allem bei i.v. Gabe), Durst, Durchfall. Gelegentlich epileptische Anfälle, Bewegungsstörungen (inkl. Dystonie, Dyskinesien), Arrhythmie, Brustschmerz, Hypotonie, Schluckauf, erhöhte Leberwerte, selten Benommenheit, sehr selten vorübergehende Sehstörungen bis hin zur Erblindung während i.v. Gabe (Das Sehvermögen stellt sich meist binnen 20 min wieder ein)

Granisetron: Arrhythmie, Ödeme (besonders im Gesicht)

-Dosierung:

Granisetron: 2 mg p.o. bzw. 1 mg i.v./ s.c. einmal täglich

Ondansetron: 8 mg p.o oder i.v. alle 8-12 h

Bei deutlichem Nutzen kann man die Behandlung unbegrenzt weiterführen, falls die Ursache der Symptome nicht nur temporär ist.

Patienten mit mäßiger bis schwerer Leberinsuffizienz sollten max. 8 mg Ondansetron täglich erhalten. Die Granisetron-Dosis muss nicht reduziert werden.

5HT3-Rezeptor-Antagonisten senken die Darmmotilität und können Obstipation verursachen oder verschlimmern.

Um Übelkeit und Erbrechen bei stark emetogener Chemotherapie zu behandeln, wird Granisetron, oder ein anderer 5HT3-Rezeptor-Antagonist mit anderen antiemetika kombiniert.

Abbildung 2

Tab. 7.4 Antiemetika mit zentraler Wirkung

Wirkort	Medikament	Beispiel
Chemorezeptor-triggerzone (CTZ)	• Dopaminantagonisten • $5HT_3$-Antagonisten	• Haloperidol, Levomepromazin, Olanzapin, Metoclopramid • Ondansetron, Granisetron
Brechzentrum	• Anticholinergika • Antihistaminika	• Scopolamin • Dimenhydrinat, Levomepromazin
	• $5HT_2$-Antagonisten	• Levomepromazin
Zerebraler Kortex	• Benzodiazepine • Steroide • Cannabinoide	• Lorazepam • Dexamethason • Dronabinol (Tetrahydrocannabinol)

Abbildung 3

Tab. 7.5 Antiemetika mit Wirkung im Gastrointestinaltrakt		
Wirkmechanismus	**Medikament**	**Beispiel**
Prokinetika	$5HT_4$-Agonist	Metoclopramid
	Dopamin-Antagonist	Metoclopramid
$5HT_3$-Rezeptor-blockade	$5HT_3$-Rezeptor-Antagonist	Ondansetron, Granisetron
Antisekretorisch	Anticholinergika	Scopolamin, N-Butylscopolamin (keine eigene antiemetische Wirkung)
	Somatostatin-Analoga	Octreotid (keine eigene antiemetische Wirkung)
Antiödematös	Steroide	Dexamethason

Antipsychotika:

Antipsychotika blockieren zentrale Dopamin-, Histamin-, Acetylcholin- und als einzige Antiemetika 5HT2-Rezeptoren. So haben sie eine breite antiemetische Wirkung. Die benötigte Dosis zur Antiemese ist deutlich niedriger als zur antipsychotischen Therapie. Deshalb verursachen sie weniger Sedierung als Nebenwirkung. Über den D2-Antagonsimus ist eine gewisse antiemetische Aktivität aller Antipsychotika in der Area postrema wahrscheinlich. Ist die spezifische Wirkung in diesem Areal notwendig, z.B. bei den meisten „chemischen“ Ursachen von Übelkeit, sollte eine spezielle Substanz wie Haloperidol eingesetzt werden. Daten aus randomisierten kontrollierten Studien zeigen die Wirksamkeit bei Übelkeit und Erbrechen im postoperativen Bereich, aufgrund einer Chemotherapie und bei Patienten gastrointestinaler Ambulanzen, mit verschiedenen Ursachen für Übelkeit und Erbrechen. Die Daten zum Einsatz bei Palliativpatienten stammen allerdings aus offenen Studien.

Viele Antipsychotika binden an anderen Rezeptoren, die in die Signaltransduktion bei Übelkeit und Erbrechen involviert sind. Einige dieser Substanzen können daher als Breitspektrum-Antiemetika angesehen werden. Olanzapin ist wirksam in der Behandlung chemotherapieassoziierter Nausea und Emesis. Fallserien berichten außerdem von positiven Effekten bei Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Die positiven Effekte von Olanzapin auf eine

tumorassoziierte Appetitlosigkeit könnte auf die antagonistische Wirkung am 5HT2- und H1-Rezeptor zurückzuführen sein.

Die Einteilung der Antipsychotika spiegelt ihr Potential zum Auslösen extrapyramidaler Symptome und zur Behandlung einer Minussymptomatik wider. Das Risikopotential ist in absteigender Reihenfolge wie folgt:

1) Typische Antipsychotika:
    - weniger sedierend: Butyrophenone (größtes Risiko extrapyramidaler Symptome) z.B. Haloperidol
    - stärker sedierend: Phenothiazine, z.B. Levomepromazin
2) Atypische Antipsychotika
    - weniger sedierend, z.B. Risperidon
    - stärker sedierend (geringes Risiko), z.B. Olanzapin, Quetiapin

Einige pharmakodynamische Interaktionen lassen sich über das Rezeptorprofil der verschiedenen Antipsychotika vorhersagen, z.B. additive sedierende Effekte, Hypotonie, verminderte Wirkung von Dopaminagonisten bei Parkinson. Antipsychotika können das QT-Intervall verlängern und erhöhen das Risiko für kardiale Tachyarrhythmien bis hin zu potenziell tödlichen Torsade de pointes. Wenn möglich, sollte eine zeitgleiche Therapie mit zwei Substanzen, die das QT-Intervall signifikant verlängern können, vermieden werden.

-Malignes neuroleptisches Syndrom (MNS, malignes antipsychotisches Syndrom, Dopaminmangelsyndrom):

MNS ist eine potenziell lebensbedrohliche Reaktion auf den Therapiebeginn oder eine Dosiserhöhung von Dopaminantagonisten, z.B. Antipsychotika, Metoclopramid, oder das plötzliche Absetzen von dopaminergen Substanzen, z.B. L-Dopa, Dopaminagonisten

Das MNS ist ein hypodopaminerger Zustand, in dem fortschreitende Bradykinesie zu Akinesie und Stupor führt, einhergehend mit Rigor, Fieber und autonomer Instabilität. Eine Serotoninvergiftung lässt sich dank ihrer charakteristischen Anzeichen (Klonus, Myoklonus, Hyperreflexie, Tremor, Zittern und Agitation) relativ gut vom ihm unterscheiden.

Haloperidol: in der Palliativmedizin wird Haloperidol häufig als Antiemetikum und bei Delir verwendet. Es hat sich als wirksames Antiemetikum erwiesen, sowohl postoperativ als auch bei Patienten in gastroenterologischen Einrichtungen, die an Übelkeit aufgrund verschiedener Ursachen leiden. Open-Label-Studien deuten einen Nutzen bei Palliativpatienten an. Da es die D2-Rezeptoren blockiert, wirk es stark hemmend auf die Area postrema (Chemorezeptor-Triggerzone), es könnte gastrale prokinetische Effekte besitzen (vergleichbar mit Domperidon und Metoclopramid), dies ist allerdings bislang nicht bestätigt. Es wird in der Leber verstoffwechselt, vor allem über CYP3A4, möglicherweise auch über 2D6, einige Metaboliten sind biologisch aktiv.

Anwendung bei Patienten mit Morbus Parkinson vermeiden, kann Parkinson-Symptome verschlimmern.

Gute Mischbarkeit in Spritzenpumpe mit Morphin, Butylscopolamin, Midazolam.

-Nebenwirkungen: Verlängerung der QZ-Zeit, Agitation, Insomnie, Depression, Tremor, Hypertonie, orthostatische Hypotonie, extrapyramidalmotorische Nebenwirkungen wie Frühdyskinesien, pakinsonähnliche Symptome, Spätdyskinesien

-Dosierung als Antiemetikum: 0,5-1,5 mg initial p.o/ s.c., übliche Erhaltungsdosis 1-5 mg in 24h, bei Bedarf Dosis auf max. 10 mg täglich erhöhen.

bei einem Wechsel von p.o. auf s.c. wird teilweise empfohlen, die Haloperidol-Dosis zu halbieren.

Olanzapin: ist ein potenter Antagonist an D1, D2, D4, 5HT2A- und 5HT2C-Rezeptoren. Olanzapin ist wirksamer als Plazebo, Aprepitant, Fosaprepitant und Metoclopramid in der Prophylaxe und Therapie chemotherapieassoziierter Übelkeit und Erbrechen trotz 5HT3-Antagonisten und Dexamethason. Fallserien berichten von positiven Effekten auf Übelkeit und Erbrechen bei fortgeschrittenen Tumorerkrankungen. Es verursacht seltener arzneimittelinduzierte Bewegungsstörungen als andere Antipsychotika, dafür treten andere Nebenwirkungen häufiger auf z.B. Gewichtszunahme, Benommenheit. Insgesamt ist die Verträglichkeit daher vergleichbar.

Olanzapin wird in der Leber glucuronidiert und in geringerem Ausmaß auch über das Cytochrom-P450-System oxidiert, überwiegend über CYP1A2, weniger über CYP2D6. Sein Hauptmetabolit, das 10-N-Glucuronid, passiert die Blut-Hirn-Schranke nicht. Die Metabiliten werden über die Nieren (60%) und fäkal (30%) ausgeschieden.

Wird ein längerfristige Einsatz (über mehrere Monate) von Olanzapin erwartet, sollte eine Überwachung von Körpergewicht, Blutglucose und Lipiden zu Therapiebeginn und anschließend alle 3 Monate erwogen werden.

-Nebenwirkungen: Verlängerung des QT-Intervalls, Benommenheit, Gewichtszunahme, vegetative Störungen wie Mundtrockenheit, Miktionsbeschwerden, Hypotonie, orthostatische Dysregulation, Obstipation, erhöhtes Risiko für epileptische Anfälle, Frühdyskinesien, Akathisie

-Dosierung als Antiemetikum: Anfangsdosis 2,5-5 mg, typische wirksame Dosis: 5 mg/24 h, gelegentlich 10 mg /24h

Levomepromazin: ist ein typisches Antipsychotikum. Trotz fehlender Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien wird es in der Palliativmedizin u.a. in GB häufig zur Behandlung terminaler Unruhe oder als Mittel der 2. Wahl bei Übelkeit und Erbrechen eingesetzt. Für Patienten, die Levomepromazin nicht vertragen, kann Olanzapin als weiteres Breitspektrum-Antiemetikum eine Alternative darstellen.

Levomepromazin wird größtenteils über CYP3A4 verstoffwechselt, es hemmt CYP2D6 und in geringem Umfang auch CYP1A2 und CYP3A4. Auch wenn es keine Berichte zu klinisch relevanten Interaktionen mit CYP3A4-Induktoren oder

-Inhibitoren oder einer entsprechenden Beeinflussung anderer Substanzen durch Levomepromazin gibt, sollte die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die über CYP2D6 verstoffwechselt werden, z.B. trizyklische Antidepressiva oder einige Betablocker, mit Vorsicht erfolgen.

Levomepromazin ist im Allgemeinen Antiemetikum der 2. Oder 3. Wahl.

-Nebenwirkungen: Hypotonie besonders bei älteren Patienten, Müdigkeit, orthostatische Dysregulation, Tachykardie, Erregungsleitungsstörungen, Matigkeit, Sprachstörungen, Hautirritationen an der Injektionsstellen, Frühdyskinesien innerhalb von Stunden bis Tage nach Therapiebeginn z.B. mit Verkrampfung von Muskulatur im Bereich von Gesicht, Zunge, Hals und obere Extremitäten, Akathisie

-Dosierung als Antiemetikum: Anfangdosis 2-5 mg p.o. bzw.1-2,5 mg s.c. bei Bedarf

kontineuerliche Gabe über Spritzenpumpe 1-10 mg /d s.c.

Abbildung 4

Tab. 7.3 Rezeptoraffinitäten unterschiedlicher Antiemetika

	D_2-R-Ant	H_1-R-Ant	Ach_m-R-Ant	$5HT_2$-R-Ant	$5HT_3$-R-Ant	$5HT_4$-R-Ag
Metoclopramid	++	0	0	0	+	++
Domperidon*	++	0	0	0	++	0
Scopolamin	0	0	+++	0	0	0
Dimenhydrinat	0	++	+	0	0	0
Ondansetron	0	0	0	0	+++	0
Haloperidol	+++	0	0	0	0	0
Levomepromazin	++	+++	++	+++	0	0
Olanzapin	++	+	++	++	+	0

R = Rezeptor, Ant = Antagonist, Ag = Agonist
Neurotransmitter: D_2 = Dopamin, H_1 = Histamin H_1, Ach_m = Acetylcholin, $5HT_{2/3/4}$ = Serotoningruppe 2/3/4
* Nur peripher und nicht zentral wirksam

Steroide:

Dexamethason ist in der Palliativmedizin oftmals wegen fehlender mineralokortikoidaler Effekte Steroid der Wahl. Die antiemetische Wirkmechanismus von Dexamethason ist nicht genau bekannt, möglicherweise zentrale Hemmung der Prostaglandinsynthese. Dexamenthason führt zur Verkleinerung des Tumorödems mit konsekutiver Senkung des intrakraniellen Drucks bei Hirntumoren, sowie zur Vermeidung der Obstruktion bei abdominellen Tumoren.

Dexamethason kann gut mit anderen Antiemetika kombiniert werden. Wegen der langen biologischen Halbwertszeit ist die einmalige Gabe täglich meist ausreichend und eine Aufteilung auf mehrere Tagesdosen nicht nötig. Bei abendlicher Gabe ist eine Verstärkung von Schlafstörungen durch anregende Wirkung möglich. Ein Therapieversuch mit Steroiden sollte nach 7-10 Tagen kritisch überprüft werden, bei Nichtansprechen sollten Steroide abgesetzt werden. Dosierungen von über

4 mg/d führen meistens zu Nebenwirkungen. Dosierungen bis 4 mg/d können auch über mehrere Monate vom Patienten toleriert werden. Bei Einnahme über 3 Wochen sollten die Steroide schrittweise abgesetzt werden, bei kürzerer Anwendung ist ein abruptes Absetzen in der Regel möglich. Dosisreduktionen sollten langsam vorgenommen werden und genügend Zeit für die neue Beurteilung lassen. Zeitabstände bei schneller Dosisreduktion, z.B. bei NW: alle 3-4 Tage Dosis halbieren, sonst alle 1-2 Wochen. Bei s.c. Applikation ist 1x täglich Gabe ausreichend (da lange Wirkdauer). Kombination von Dexamethason mit anderen Medikamenten in einer Pumpe vermeiden. (Risiko für Inkompatibilitäten!)

Nebenwirkungen: Peptische Ulzera (bei Kombination mit NSAR), Candida-Infektion (v.a. oral und ösophageal), verzögerte Wundheilung, erhöhte Blutzuckerwerte, Schlaflosigkeit, Unruhe, Halluzinationen, Manie, Euphorie, Myopathie, Natrium- und Wasserretention, Hypokaliämie, Hypertonie

Cannabinoide:

Endocannabinoide besitzen wichtige regulatorische Funktionen im gesamten Nervensystem, Immunsystem sowie an anderen Stellen des Körpers, sie sind hierdurch ein Angriffspunkt bei zahlreichen Erkrankungen und Störungen inkl. Übelkeit, Schmerzen, Tumorerkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen, Spastik, Epilepsie und zur Immunmodulation.

Als Antiemetika haben Cannabinoide seit Einführung der 5HT3-Rezeptor-Antagonisten an Bedeutung verloren. Cannabinoide haben zwar ein gewisses Potenzial bei moderat emetogener Chemotherapie, da die 5HT3-Rezeptor-Antagonisten allerdings wirksamer, verträglicher, günstiger und einfacher verfügbar sind, sollten sie bevorzugt eingesetzt werden.

Verfügbare Darreichungsformen und Stärken: Cannabisblüten und -extrakt gelten als Rezeptur. Verschiedene Rezepturen stehen zur Verfügung, u.a. Cannabisblüten zur Inhalation nach Verdampfung, Cannabisblüten zur Teezubereitung, ölige Dronabinol Tropfen 2,5% und Dronabinol-Kapseln 2,5 mg.

Dosierung bei Therapierefraktärer Übelkeit und Erbrechen:

Dronabinol: initial 2,5-5 mg aufgeteilt auf 3-4x/d. Übliche Erhaltungsdosis 5-15 mg

Nebenwirkungen: Palpitationen, Tachykardie, abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Angstzustände, Nervösität, Verwirrtheit, Depersonalisation, Euphorie, paranoide Reaktionen, Somnolenz, Depressionen, Albträume, Schwindel

Anticholinergika:

Anticholinergika blockieren muscarinartige Acetylcholinrezeptoren im Brechzentrum

Die natürlichen Belladonna-Alkaloide Atropinund Scopolaminhydrobromid zählen zu den tertiären Aminen, während die zahlreichen halbsynthetischen und synthetischen Derivate teilweise auch der anderen Kategorie angehören. (Scopolamin)

In der Palliativmedizin wird Butylscopolamin hauptsächlich als spasmolytisch und antisekretorisch wirkende Substanz bei inoperabler gastrointestinaler Obstruktion und zur Sekretionsminderung bei Rasselatmung eingesetzt.

Anticholinergika blockieren die Acetylcholinrezeptoren, während Prokinetika über deren Stimulation wirken. Wegen dieser konkurrierenden Wirkmechanismen sollten die beiden Stoffgruppen nicht gleichzeitig verwendet werden. Die gleichzeitige Anwendung von Metoclopramid und Domperidon ist therapeutisch wenig sinnvoll und sollte daher vermieden werden.

Mundtrockenheit ist bei dieser Arzneimittelklasse fast immer eine unerwünschte Wirkung, es sei denn, man möchte die oropharyngeale Sekretbildung reduzieren. Um das Risiko unerwünschter Wirkungen zu mindern, etwa die Entstehung eines agitierten Delirs (zentrales anticholinerges Syndrom), ist die gleichzeitige Gabe zweier anticholinerger Arzneimittel normalerweise zu vermeiden.

Vorsichtig dosieren bei Leber- und Niereninsuffizienz

Butylscopolamin: In der Palliativmedizin wird Butylscopolamin hauptsächlich als spasmolytisch und antisekretorisch wirkende Substanz bei inoperabler gastrointestinaler Obstruktion und zur Sekretionsminderung bei Rasselatmung eingesetzt.

-Nebenwirkungen: Sedierung, Mundtrockenheit, Miktionsstörungen, Benommenheit, Schwindel, Obstipation, Diarrhö

Dosierung: initial 20 mg s.c. bis 60-120 mg s.c./d

Maligne gastrointestinale Obstruktion:

Definition: Vorliegen eines klinischen und bildgebenden GI-Verschluss aufgrund eines inkurablen intraabdominellen Tumors oder einer intraperitonealen Metastasierung.

Die Symptome einer GI-Obstruktion bei Tumorpatienten entstehen meist über Tage und Wochen, selten kommt es zu einem akuten auftreten. In vielen Fällen leidet der Patient zunächst unter intermittierenden Beschwerden, mit Fortschreiten der Erkrankung können sie dann kontineuerlich werden. Der Schwergrad der Symptome hängt von der Höhe der Obstruktion ab. Die Unterscheidung zwischen kompletten und inkompletten Verschluss ist oft schwierig. Hauptsymptome sind Übelkeit und Erbrechen sowie kolikartige oder kontinuierliche abdominelle Schmerzen.

Die Behandlung von Patienten mit maligner GI-Obstruktion ist eine der größten Herausforderungen in der Palliativmedizin.

Die Therapie hängt von der Frage ab, ob eine OP möglich ist oder nicht.

- Falls eine Operation indiziert: Magensonde und iv-Flüssigkeit
- Falls inoperable gastrointestinale Obstruktion: symptomorientierte Therapie

Übelkeit und Erbrechen sollen so weit wie möglich reduziert werden. Für die Pat. bedeutend die Verringerung der Übelkeit und die Reduzierung der Brechfrequenz auf 1-2x täglich eine deutliche Erleichterung.

Bei intestinalen Koliken sollen stimulierende Präparate und prokinetisch wirksame Substanzen wie Metoclopramid oder Domperidon abgesetzt werden. Durch Schonung des Gastrointestinaltrakts kann eine Obstruktion manchmal spontan von selbst wieder verschwinden. Orale Flüssigkeitszufuhr auf wenige Schlucke zur Mundpflege beschränken. Flüssigkeitszufuhr i.v./s.c., z.B. 10-20 ml/kg/24 h

Nasogastrale Ablaufsonde für Patienten, die mehr als 2- bis 3-mal innerhalb von 24h großvolumig erbrechen. Elektrolytverschiebungen, die zur Störung der Darmperistaltik beitragen können, ausgleichen, z.B. durch niedrig dosiertes Kalium, niedrig dosiertes Magnesium.

Eine Kombinationstherapie aus Analgetika (Analgesie und Spasmolytisch), Antiemetika und antisekretorisch wirkenden Substanzen sollte zur Behandlung

abdomineller Schmerzen, Koliken, Übelkeit und Erbrechen verwendet werden. In manchen Einrichtungen wird zusätzlich Dexamethason 1-mal täglich i.v/s.c. für 5-7 d (z.B. 8 mg, wissenschaftliche Daten zeigen lediglich einen Trend hin zu einem therapeutischen Nutzen) sowie Ranitidin 50 mg 3- bis 4-mal täglich i.v/ s.c oder 150-200 mg/24h CSCI als Antazidum eingesetzt. Im Gegensatz zu den PPI verringert Ranitidin die Menge an Sekretionen.

Weiterführende Therapie: legt sich die Obstruktion mit o.g. Maßnahmen nicht wieder ist das Therapieziel die Schmerzen und Übelkeit zu kontrollieren, und Erbrechen so weit zu reduzieren, dass eine nasogastrale Sonde vermieden werden kann sowie orale Flüssigkeitszufuhr zum Erhalt einer ausreichenden Hydrierung.

Symptomkontrolle: Gegen anhaltende Tumorschmerzen sollte ein Opioid, z. B. Morphin, regelmäßig und bei Bedarf gegeben werden. Gegen Koliken kann Metamizol und/oder ein spasmolytisches, antisekretorisch wirksames Arzneimittel verwendet werden.

Die Arzneimittelgabe sollte bei inoperabler gastrointestinaler Obstruktion bevorzugt parenteral, z.B. als CSCI, gegeben werden. Einige langwirksame Substanzen wie Dexamethason können auch als 1-mal täglich s.c. Injektion verabreicht werden.

Bei fortbestehender Übelkeit orale Zufuhr des Patienten überprüfen. Antisekretorisch wirkende Substanzen können Erbrechen aufgrund oraler Flüssigkeits- bzw. Nahrungsmittelzufuhr in der Regel nicht vollständig lindern. Nasogastrale Sonde oder Ablauf-PEG in Erwägung ziehen. Einige Patienten, Angehörige und Versorgende sind aufgrund der reduzierten Kalorienzufuhr besorgt und bedürfen behutsamer Beratung. Patienten mit distaler Obstruktion können immer noch in der Lage sein, geringe Mengen leicht verdaulicher Nahrung zu sich zu nehmen und zu resorbieren.

Eine Ablaufsonde kann die Nahrungsmittelzufuhr in geringem Umfang ermöglichen.

Eine parenterale Ernährung hat bei Patienten mit schlechtem Funktionsstatus und begrenzten bis gar keinen tumorspezifischen Behandlungsoptionen keinen Stellenwert.

Allgemeine Maßnahmen:

Allgemeine Maßnahmen werden bei Übelkeit und Erbrechen parallel zur medikamentösen Therapie eingesetzt z.B. das Absetzen aller verzichtbaren Medikamente sowie Behandlung reversibler Ursachen soweit möglich zum Beispiel Hirndruck, Hyperkalzämie, Obstipation, Schmerzen, Husten oder Aszites. Eventuell Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution zur Vermeidung von Elektrolytentgleisungen und Exsikkose mit Schwäche und Müdigkeit.

Auch eine Diätberatung zur Anpassung der Ernährung, viele kleine leicht verdauliche Mahlzeiten, Lieblingsspeisen. Oft werden kalte Speisen bevorzugt. Essen in entspannter Atmosphäre und Vermeidung von zu starkem Essensgeruch sowie unterstützende Maßnahmen wie autogenes Training, psychische Begleitung, Maltherapie, Aromatherapie sowie Lagerung und Mobilisation zur Reduktion der Übelkeit können die Symptome lindern.

Prophylaxe zum Beispiel bei gleichzeitiger Opioidtherapie (z.B. Haloperidol 3x 5 Tropfen p.o) oder vor Chemotherapie (z.B. Granisetron 1x1-2 mg p.o)

Schlussfolgerung:

Verschiedene Krankheitsursachen führen im Gastrointestinaltrakt aufgrund der anatomischen und funktionellen Besonderheiten zu einer Vielfalt von Beschwerden.

Beschwerden im Zusammenhang mit der Ernährung sind für Patienten und Angehörige besonders belastend. Die Vielfalt der Symptome macht ein breites Spektrum an palliativen Maßnahmen nötig, z.B. Ernährungsberatung, medikamentöse Therapie von Übelkeit oder Motilitätsstörungen. Die antiemetische Therapie ist ein essenzieller Bestandteil der Palliativversorgung und trägt maßgeblich zur Verbesserung der Lebensqualität von Patientinnen und Patienten bei. Die Wahl des Antiemetikums sollte sich nach der zugrundeliegenden Ätiologie richten und die Therapie muss individuell angepasst und kontinuierlich evaluiert werden.

Nicht-pharmakologische Maßnahmen wie Ernährungsanpassung, Flüssigkeitsmanagement und psychologische Unterstützung sind essenziell und verbessern die Symptomkontrolle zusätzlich.

Im Vordergrund stehen Zuwendung und Begleitung des Patienten und das wiederholte Gespräch über die Symptome. Die Wirksamkeit der Therapie hängt stark

von der zugrunde liegenden Ätiologie ab. Es wird ein stufenweises äthiologiebasiertes Vorgehen empfohlen.

Die beschriebenen Schritte, Ursachenanalyse, nicht-medikamentöse Maßnahmen, gezielte medikamentöse Therapie und kontinuierliche Evaluation ermöglichen eine individuelle und effektive Symptomkontrolle.

Zusammenfassung:

Übelkeit und Erbrechen zählen zu den häufigsten und belastendsten Symptomen bei Patientinnen und Patienten in der Palliativmedizin, die eine gezielte und individualisierte Therapie erfordern. Eine adäquate antiemetische Therapie erfordert die Kenntnis der neurophysiologischen Grundlagen, der zugrunde liegenden Ursachen sowie die pharmakologischen Möglichkeiten.

Antiemetika sind eine funktionell sehr heterogene Gruppe von Substanzen, die an einer oder mehreren mit Übelkeit oder Erbrechen zusammenhängenden Stellen wirken. In der Palliativmedizin beruht die Substanzauswahl in der Regel auf der (wahrscheinlichsten) Ursache:

- Vestibuläre Irritation oder erhöhter intrakranieller Druck→ Antiemetika, die vor allem im Vestibularorgan und Brechzentrum wirken, z.B. antihistaminisch-antimuscarinische Antiemetika.
- Chemische bzw. metabolische Ursachen, z.B. Morphin, Hyperkalzämie, Nierenversagen →Antiemetika, die vor allem auf die Chemorezeptor-Triggerzone wirken, z.B. Haloperidol
- Gastritis, gastrale Stase, funktionelle gastrointestinale Obstruktion (peristaltisches Versagen) -> Prokinetikum, z.B. Domperidon oder Metoclopramid

Antiemetika wirken über die Blockade von Neurotransmittern an verschiedenen Rezeptoren im GIT, in der CTZ und im Brechzentrum. Die einzelnen Antiemetika haben unterschiedliche Rezeptoraffinitäten. Es stehen unterschiedliche Substanzgruppen zur Verfügung wie Prokinetika, 5HT3-Antagonisten, Neuroleptika, Histaminblocker, Anticholinergika, Steroide und Canabinoide. Trotz der Wirksamkeit moderner Wirkstoffe bestehen Herausforderungen wie Nebenwirkungen, therapieresistente Symptome und eine begrenzte Evidenzbasis. Eine interdisziplinäre

Zusammenarbeit ist entscheidend, um eine ganzheitliche Versorgung sicherzustellen. Durch ein strukturiertes Vorgehen, das Ursachenanalyse, nicht-medikamentöse Maßnahmen und gezielte medikamentöse Therapie kombiniert, können Übelkeit und Erbrechen effektiv kontrolliert werden. Ziel ist stets die Verbesserung der Lebensqualität durch eine individualisierte symptomorientierte Behandlung.

Abbildung 5

Tab. 7.6 Medikamente und Dosierungen bei Übelkeit und Erbrechen

Medikament	Oral	Subkutan für 24 h	Andere Applikation
Prokinetika			
Metoclopramid (z. B. Paspertin®)	10 mg/8 h	30 mg	10 mg/6–8 h rektal
Domperidon (z. B. Motilium®)	10–20 mg/6–8 h	–	–
Antihistaminika			
Dimenhydrinat (z. B. Vomex®)	50–100 mg/ 6–8 h	100–300 mg	150 mg/6–8 h rektal
Neuroleptika			
Haloperidol (z. B. Haldol®)	1,5–3 mg abends oder 0,5–1 mg/8 h	5–20 mg	–
Levomepromazin (z. B. Neurocil®)	1–5 mg abends 1–5 mg/12 h	5–10 mg	–
Neuroleptika			
Olanzapin (z. B. Zyprexa®)	1,25–2,5 mg z. N., ggf. bis 5 mg		
Anticholinergika			
Scopolamin (z. B. Scopoderm® TTS)	–	–	1 mg/72 h transdermal
$5HT_3$-Antagonisten			
Ondansetron (z. B. Zofran®)	8 mg/8–12 h	–	8 mg/8–12 h i. v.
Granisetron (z. B. Kevatril®)	2 mg p. o./d	1 mg i. v./s. c. 1 ×/d.	
Steroide			
Dexamethason (z. B. Fortecortin®)	2–8 mg/d	2–8 mg	2–8 mg/8–12 h i. v.
Cannabinoide			
Dronabinol (z. B. Dronabinol-Tr.)	2,5–40 mg/ 6–12 h	–	–
Benzodiazepine			
Lorazepam (z. B. Tavor®)	0,5–1,0 mg/8 h	–	–

Literatur:

Constanze Remi

Claudia.Bausewein

Robert Twycross

Andrew Wilcock

Paul Howard (Hrsg.)

Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin

Elsevier, Urban und Fischer, 3. Auflage 2018

Prof. Dr. med. Claudia Bausewein

Dr. med. Susanne Roller

Prof. Dr. med. Raymond Voltz

Leitfaden Palliative Care, Palliativmedizin und Hospizbegleitung

Elsevier, Urban und Fischer, 7. Auflage 2021

Günther Bernatzky

Reinhard Still

Rudolf Likar Hrsg.

Schmerzbehandlung in der Palliativmedizin

Springer, 4. Auflage 2023

Abbildungsverzeichnis:

Abbildungen 1-5

Bausewein, S. Roller, R. Voltz

Leitfaden Palliativ Care

Palliativmedizin und Hospizbegleitung

Seite 217/218/219