DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 41, S. 9; Ausgabe 02 / 2007

Antiemetische Therapie bei Tumorpatienten

Zusammenfassung: Durch die 5-HT_3-Serotonin-Rezeptor-Antagonisten und durch den Neurokinin$_1$-Rezeptor-Antagonisten Aprepitant wurde die antiemetische Behandlung wesentlich verbessert. Die Entwicklung neuer Antiemetika wurde durch ein besseres Verständnis der Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen ermöglicht. Für die *prophylaktische Behandlung* von Chemo- oder Strahlentherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen gibt es aktuelle Leitlinien. Sie basieren allerdings überwiegend auf Studien, die von der pharmazeutischen Industrie konzipiert und finanziell unterstützt wurden. Die Datenlage für die *symptomatische Behandlung* von Übelkeit und Erbrechen bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumorerkrankungen ist unbefriedigend. Wünschenswert wären unabhängige Studiengruppen, die systematisch und prospektiv palliativmedizinische Fragen bearbeiten.

Einleitung: Neben Schmerzen gehören Übelkeit und Erbrechen zu den unangenehmsten Symptomen einer Krebserkrankung. Sie können im Rahmen der Therapie als unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten, aber auch als Folge der Erkrankung selbst, insbesondere in fortgeschrittenen Stadien. In den letzten 15 Jahren wurden wesentliche Fortschritte in der antiemetischen Therapie gemacht. Sie haben dazu beigetragen, die „Lebensqualität" von Krebspatienten während und nach der Chemo- und/oder Strahlentherapie zu verbessern.

Zu unterscheiden ist die „supportive" Anwendung von Antiemetika mit dem Ziel, die UAW einer kurativ oder palliativ intendierten Chemo- und/oder Strahlentherapie zu verhindern oder zumindest zu lindern („supportive care"), von dem Einsatz antiemetisch wirkender Medikamente im Rahmen der Palliativmedizin („palliative care"). Gemeinsam ist jedoch das Ziel, nämlich die „Lebensqualität" von Patienten mit malignen Tumoren zu verbessern.

Diese Übersicht konzentriert sich auf die antiemetische Behandlung bei Patienten mit malignen Tumoren, wohl wissend, dass die Palliativmedizin auch die Behandlung anderer unheilbarer fortgeschrittener Erkrankungen beinhaltet.

Pathophysiologie von Übelkeit und Erbrechen: Der Pathophysiologie von Erbrechen und Übelkeit liegt ein komplexes Zusammenspiel zwischen Gastrointestinaltrakt, Hirnstamm und Cortex zugrunde, das noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist (1, 2). Übelkeit ist eine mit dem Drang zu erbrechen verbundene Empfindung, die von kortikalen Bereichen ausgeht. Begleitend besteht eine vegetative Symptomatik des sympathischen und parasympathischen Nervensystems. Durch die Erregung des Brechzentrums in der Formatio reticularis der Medulla oblongata wird Erbrechen ausgelöst. Zum Brechzentrum gehören unterschiedliche Kerngruppen. Erbrechen ist ein komplexer Fremdreflex, der durch periphere (viszerale oder vestibuläre) und zentrale Afferenzen oder durch direkte Aktivierung der Chemorezeptor-Triggerzone ausgelöst werden kann. Hierbei sind eine Reihe unterschiedlicher

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Neurotransmitter wie Dopamin, Substanz P, Serotonin und Acetylcholin und deren Rezeptoren beteiligt. Die Neurotransmitter Serotonin, Substanz P und Dopamin mit ihren entsprechenden Rezeptoren scheinen die größte Bedeutung für das Zytostatika-induzierte Erbrechen zu haben (2). Bei Strahlentherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen spielt Serotonin die wichtigste Rolle.

Die Chemorezeptor-Triggerzone in der Area postrema am Boden des vierten Ventrikels ist das Gebiet im Hirnstamm für die Aufnahme emetogener chemischer Reize aus dem Blut und dem Liquor (2). Die Area postrema besitzt keine Blut-Hirn-Schranke, so dass chemische Noxen wie Zytostatika und deren Metabolite oder durch Zytostatika freigesetzte Mediatoren direkt auf die Chemorezeptor-Triggerzone einwirken. Im Rahmen des Reflexbogens wird dem Nucleus tractus solitarii eine Koordinationsfunktion zugeschrieben. Es enden hier afferente Nervenbahnen, über die emetogene Stimuli aus dem Gastrointestinaltrakt zum zentralen Nervensystem gelangen. Antizipatorisches Erbrechen, das vor allem im Sinne einer Konditionierung nach vorausgegangenen Erfahrungen von Übelkeit und Erbrechen im Zusammenhang mit einer Chemotherapie auftritt, wird von kortikalen Bereichen ausgelöst (1, 2).

Durch Chemotherapie induzierte Übelkeit/Erbrechen: *Klinische Formen:* Klinisch werden drei Formen von Zytostatika-induzierter Übelkeit und Erbrechen unterschieden (2, 3). Diese Unterteilung ist bedeutsam, da für die drei Formen unterschiedliche Mechanismen verantwortlich sind und sich deshalb die Behandlung unterscheidet:

· Akute Übelkeit und akutes Erbrechen treten innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie auf. In tierexperimentellen und klinischen Studien wurde gezeigt, dass für das frühe Erbrechen nach Cisplatin die Freisetzung von Serotonin aus den enterochromaffinen Zellen des Darms verantwortlich ist (2). 5-Hydroxytryptamin Rezeptor-Antagonisten vom Subtyp 3 (5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten) vermindern deutlich die Häufigkeit des Früherbrechens (4).

· Verzögert auftretende Übelkeit und verzögert auftretendes Erbrechen (Späterbrechen) beginnen frühestens 24 Stunden nach Beginn der Chemotherapie und sind üblicherweise am 2. und 3. Tag am stärksten. Diese Form kann auch nach Ende der Chemotherapie mehrere Tage lang anhalten. Als wichtigster Mediator des verzögerten Erbrechens wird Substanz P angesehen (4). Deshalb sind 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten beim verzögerten Erbrechen ohne wesentliche Wirkung. Dagegen ist der Neurokinin_1-Rezeptor-Antagonist Aprepitant (Emend®) vor allem gegen verzögert auftretende Übelkeit und Erbrechen wirksam (4). Akutes Erbrechen ist der wichtigste prädiktive Faktor für das Auftreten von Späterbrechen. Bei Patienten nach Cisplatingabe, die schon während der ersten 24 Stunden erbrechen mussten, tritt ungefähr drei- bis viermal häufiger Späterbrechen auf als bei Patienten ohne akutes Erbrechen (5). Da Späterbrechen nach Chemotherapie bei den meisten Patienten zu Hause auftritt, muss vor der nächsten Chemotherapie danach gefragt werden, um daraus Konsequenzen für die weitere antiemetische Prophylaxe zu ziehen.

· Antizipatorische Übelkeit und antizipatorisches Erbrechen treten vor Beginn der Chemotherapie als klassische Konditionierung nach vorausgegangenen Episoden von akutem oder verzögertem Erbrechen auf. Das Risiko für antizipatorische Übelkeit und antizipatorisches Erbrechen nimmt mit der Zahl der Chemotherapiezyklen zu. Diese Form tritt äußerst selten auf, wenn akute bzw. verzögerte

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Übelkeit und Erbrechen bei vorausgegangenen Chemotherapien erfolgreich verhindert wurden (6).

Nach einer Chemotherapie tritt Übelkeit häufiger auf als Erbrechen, doch besteht eine enge Korrelation zwischen beiden Symptomen.

Risikofaktoren: Das Risiko für Zytostatika-induzierte Übelkeit und Zytostatika-induziertes Erbrechen hängt wesentlich von der emetogenen Potenz der verabreichten Zytostatika ab (5, 7-9). Das emetogene Potenzial der Zytostatika wird im Vergleich mit der erwarteten Häufigkeit von Erbrechen ohne eine antiemetische Prophylaxe klassifiziert (Tab. 1). Allerdings gibt es fundierte Daten über die Häufigkeit von Erbrechen nur für die Zytostatika, die vor der Ära der neuen Antiemetika eingesetzt wurden. Aus nahe liegenden Gründen kann heutzutage ein neues Zytostatikums nicht ohne eine adäquate antiemetische Prophylaxe bei größeren Patientengruppen untersucht werden, so dass das emetogene Potenzial nur abgeschätzt werden kann. Deshalb basiert die Beurteilung der emetogenen Potenz neuer Zytostatika überwiegend auf klinischen Erfahrungen und weniger auf systematisch erhobenen Daten.

In den aktuellen Leitlinien der Multinationalen Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) für die antiemetische Therapie werden, den Vorschlag der MASCC-Konsensuskonferenz aufnehmend, oral bzw. intravenös verabreichte Zytostatika in vier Gruppen mit unterschiedlichem Risiko eingeteilt (5; 11; s. Tab. 1).

Zusätzlich beeinflussen Patienten-bezogene Faktoren und Umgebungseinflüsse das Risiko des Erbrechens (2). Beispielsweise neigen jüngere Patienten und Frauen stärker zu Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Chemotherapie-induziertem Erbrechen als ältere Patienten und Männer. Chronischer Alkoholkonsum mindert das Risiko. Vorausgegangene Erfahrungen mit Übelkeit und Erbrechen erhöhen das Risiko ebenso wie eine unruhige, hektische Atmosphäre während der Chemotherapie.

Antiemetische Behandlung: Ziel der antiemetischen Behandlung im Rahmen einer zytostatischen Chemotherapie ist es, durch prophylaktische Gabe von Antiemetika Übelkeit und Erbrechen zu verhindern. Die Verhinderung von akutem Erbrechen und akuter Übelkeit ist, wie schon erwähnt, die wirksamste Maßnahme gegen Späterbrechen bzw. -übelkeit und antizipatorisches Erbrechen. Die Leitlinien-orientierte prophylaktische antiemetische Therapie bei Chemotherapie richtet sich in erster Linie nach dem emetogenen Potenzial der verabreichten Zytostatika (Tab. 2).

5-HT$_3$-Rezeptor-Antagonisten (Ondansetron = Generikum und Zofran®, Granisetron = Kevatril®, Tropisetron = Navoban®; Dolasetron = Anemet®, Palonosetron (Aloxi®) haben in äquipotenten Dosierungen eine vergleichbare antiemetische Wirksamkeit und vergleichbare UAW (leichte Kopfschmerzen, vorübergehende Transaminasenerhöhung, Obstipation). Die Preise bezogen auf DDD (Defined Daily Dose = definierte Tagesdosis; s.a. 26): Ondansetron (als Generikum) zweimal 8 mg oral: ca. 22 EUR, Ondansetron (Zofran®) zweimal 8 mg oral: 39,74 EUR, Granisetron (Kevatril®) einmal 2 mg oral: 33,68 EUR, Tropisetron (Navoban®) einmal 5 mg oral: 27,25 EUR, Dolasetron (Anemet®) einmal 200 mg oral: 33,44 EUR, Palonosetron (Aloxi®) 0,25 mg i.v.: 98,05 EUR. Zwischen oraler und intravenöser Gabe gibt es ebenfalls keine Unterschiede in der Wirksamkeit. Die Hauptindikation der 5-

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

HT_3-Rezeptor-Antagonisten in der supportiven Therapie und Palliativmedizin ist die Prophylaxe der Chemotherapie-assoziierten Übelkeit in den ersten 24 Stunden und des Früherbrechens sowie die Prophylaxe der Übelkeit und des Erbrechens in Verbindung mit Strahlentherapie (Dosierung der Antiemetika s. Tab. 3). Gegen Späterbrechen sind 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten nicht wirksamer als Dexamethason.

Der neue (2005), bisher nur intravenös verfügbare 5-HT_3-Rezeptor-Antagonist Palonosetron (Aloxi®) nimmt, im Vergleich mit den anderen 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten, in den aktuellen Leitlinien trotz der höheren Rezeptoraffinität und längeren Halbwertszeit keine Sonderstellung ein (5, 11).

Dexamethason ist für die antiemetische Therapie das Kortikosteroid der Wahl, da für Dexamethason die weitaus meisten Studiendaten vorliegen. Der genaue antiemetische Wirkmechanismus der Kortikosteroide ist nicht bekannt. Viele klinische Studien haben gezeigt, dass sie die Wirksamkeit der 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten und Neurokinin$_1$-Rezeptor-Antagonisten erhöhen. In der antiemetischen Prophylaxe wird eine einmalige Gabe pro Tag empfohlen (11). Zu den bei kurzzeitiger Gabe seltenen UAW von Dexamethason zählen Blutzuckererhöhung, epigastrische Schmerzen, eine Gesichtsrötung und Schlafstörungen.

Aprepitant (Emend®) ist der erste und bisher einzige klinisch verfügbare Neurokinin$_1$-Rezeptor-Antagonist (12). Neurokinin$_1$-Rezeptoren lassen sich unter anderem im Brechzentrum im Hirnstamm und im Magen-Darm-Trakt nachweisen. Durch spezifische Blockade der Neurokinin$_1$-Rezeptoren kann experimentelles, durch verschiedene Stimuli induziertes Erbrechen verhindert werden. Hinsichtlich der UAW gab es in den bisherigen Phase-III-Studien keine signifikanten Unterschiede zwischen Aprepitant und Plazebo. Bemerkenswert ist jedoch, dass Aprepitant das Zytochrom-P-450-Enzym CYP3A4 mäßig hemmt. Dadurch wird beispielsweise der Metabolismus von Dexamethason beeinflusst (10). Deshalb wird bei kombinierter Gabe von Aprepitant plus Dexamethason zur antiemetischen Prophylaxe am Tag 1 nur 12 mg statt 20 mg Dexamethason gegeben. Die CYP3A4-Hemmung könnte auch die Clearance einiger Zytostatika, die teilweise durch CYP3A4 metabolisiert werden, beeinflussen. Dazu gehören beispielsweise Docetaxel und Cyclophosphamid. Einen klinisch relevanten Effekt der CYP3A4-Hemmung durch Aprepitant auf die Wirkung dieser Zytostatika wurde bisher jedoch nicht gezeigt. Trotzdem reichen die vorliegenden Daten nicht aus, den Einsatz von Aprepitant in der Onkologie als unbedenklich zu bezeichnen. Die Kosten (DDD) zweimal 40 mg oral betragen 22,85 EUR (26) und für einen dreitägigen Therapiezyklus (125 mg Tag 1, je 80 mg Tag 2 und 3) 88,21 EUR.

Nach den aktuellen ASCO- und MASCC-Leitlinien haben schwächer antiemetisch wirksame Medikamente, wie der Dopaminantagonist Metoclopramid, Neuroleptika, wie Haloperidol oder Phenothiazine, und Cannabinoide lediglich den Status von Reservemedikamenten zur Vorbeugung von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie (5, 11).

Antizipatorisches Erbrechen: Bei einer optimalen antiemetischen Prophylaxe kommen heute antizipatorische Übelkeit und antizipatorisches Erbrechen nur noch sehr selten vor (13). Wenn diese Symptome auftreten, sind sie pharmakologisch nur schwer zu beeinflussen. Benzodiazepine wie Lorazepam und Alprazolam werden wegen ihrer anxiolytischen Wirkkomponente zur Vorbeugung und

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Behandlung von antizipatorischer Übelkeit und antizipatorischem Erbrechen eingesetzt, doch ist die Studienlage dafür dürftig (5, 14). Dagegen haben sich Verhaltens-modifizierende Therapieformen in verschiedenen Studien als wirksam erwiesen (15).

Behandlung von „refraktärem Erbrechen" unter Chemotherapie: Unter refraktärem Erbrechen in diesem Zusammenhang versteht man Erbrechen trotz adäquater antiemetischer Prophylaxe vor der zuletzt verabreichten Chemotherapie (5). In den ASCO-Leitlinien wird empfohlen, in dieser Situation sorgfältig alle Risiken für Erbrechen zu analysieren, d.h. die Chemotherapie, die Tumorerkrankung, die Begleiterkrankungen und die Komedikation (11). Es sollte nochmals sichergestellt werden, dass tatsächlich die optimale antiemetische Prophylaxe gegeben wird. Unter pharmakogenetischen Aspekten ist ein Wechsel auf einen anderen 5-HT_3-Rezeptor-Antagonisten zu erwägen (16, 17). Die zusätzliche Gabe anderer antiemetisch wirksamer Substanzen, wie Metoclopramid, Benzodiazepine (s. o.), Haloperidol oder ein Phenothiazin, ist ebenfalls eine Option (5, 11).

Durch Strahlentherapie induzierte Übelkeit/Erbrechen: Die Häufigkeit bzw. das Risiko für Strahlentherapie-induzierte Übelkeit und Strahlentherapie-induziertes Erbrechen hängt von verschiedenen Faktoren ab, die mit der Behandlung und dem Patienten selbst assoziiert sind. Die Häufigkeit wird – abhängig vom Strahlenfeld – zwischen 40% und > 80% angegeben (5, 18). In einer systematischen Analyse im Rahmen einer Beobachtungsstudie erhöhte die Bestrahlungslokalisation (oberes Abdomen), die Größe des Bestrahlungsfelds (> 400 cm^2) und eine vorausgegangene Chemotherapie signifikant das Risiko (19). Die Leitlinien-orientierte antiemetische Therapie richtet sich nach dem emetogenen Risiko der Strahlentherapie (Tab. 4).

Nach einer aktuellen prospektiven, randomisierten Studie verringert Dexamethason zu Beginn der Strahlentherapie, zusätzlich zu Ondansetron gegeben, bei einer moderat emetogenen Strahlentherapie die Häufigkeit von Erbrechen (20).

Krankheits-assoziierte Übelkeit/Erbrechen: Es gibt nur wenige prospektive, randomisierte Studien zur antiemetischen Behandlung bei Patienten mit fortgeschrittenen malignen Tumoren, die bei kleinen Fallzahlen teilweise uneinheitliche Ergebnisse zeigen. In einer Übersichtsarbeit von Glare et al. zu dieser Thematik lautet deshalb das Fazit: „the evidence base for the pharmacological treatment of nausea and vomiting in advanced cancer practiced by palliative care specialists is generally weak and contradictory" (21).

Grundsätzlich gibt es bei antiemetischer Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen zwei Herangehensweisen: Eine Behandlung, die sich an der Ursache des Erbrechens orientiert (s. Tab. 5), und eine rein empirische Behandlung. Selbstverständlich sollten behandelbare Ursachen gezielt therapiert werden, wie z.B. Bisphosphonat bei Hyperkalziämie, antimykotische Behandlung bei Mundsoor, Strahlentherapie bei Hirnmetastasen.

Bei den übrigen Patienten sind beide Vorgehensweisen bei einem Teil der Patienten erfolgreich. Welche Vorgehensweise bei unselektierten Patienten effektiver ist, kann nicht gesagt werden, da sie bisher nicht direkt miteinander verglichen wurden.

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Es gibt zumindest einzelne kontrollierte Studien, jeweils auf der Basis einer ursächlichen Behandlung von Übelkeit und Erbrechen, bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren. Bei Motilitätsstörung des Magens mit Übelkeit und Dyspepsie hat Metoclopramid mit 75% eine relativ hohe Erfolgsrate (22). Dagegen ist die Wirksamkeit von Metoclopramid bei rein empirischem Einsatz bei Tumorpatienten mit Übelkeit mit 30% deutlich geringer (21).

Kortikosteroide haben bei Patienten mit obstruktivem Ileus bei fortgeschrittenen gastrointestinalen bzw. gynäkologischen Tumoren einen eindeutigen, wenn auch relativ kleinen Effekt (23).

Notgedrungen werden in der täglichen Praxis bei Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen und erfolgloser ursächlicher medikamentöser Behandlung von Übelkeit und Erbrechen oft „Versuch und Irrtum" die Therapie bestimmen, wie dies auch in anderen Gebieten der Palliativmedizin der Fall ist. Dabei kommen verschiedene Medikamente mit unterschiedlicher antiemetischer Wirkung zum Einsatz, obwohl für ihre Wirksamkeit nur eine schwache Evidenz bei dieser Patientengruppe vorliegt. Dazu gehören: Haloperidol, Levomepromazin, Dimenhydrinat, Cannabinoide, Octreotid u.a. (21, 24, 25). Der Effekt nicht-pharmakologischer Methoden ist bei dieser Patientengruppe ebenfalls aufgrund fehlender Daten unklar.

Literatur

1. Schwörer, H., und Ramadori, G.: Dtsch. Med. Wochenschr. 1997, **122**, 1014. Link zur Quelle
2. Späth-Schwalbe, E., et al.: Dtsch. Ärztebl. 2001, **98**, A924.
3. Wiser, W., und Berger, A.: Oncology (Williston Park) 2005, **19**, 637. Link zur Quelle
4. Hesketh, P.J., et al.: Eur. J. Cancer 2003, **39**, 1074. Link zur Quelle
5. Roila, F., et al. (MASCC = **M**ultinational **A**ssociation of **S**upportive **C**are in **C**ancer): Ann. Oncol. 2006, **17**, 20. Link zur Quelle
6. Morrow, G.R., et al.: J. Pain Symptom Manage. 1991, **6**, 215. Link zur Quelle
7. Hesketh, P.J., et al.: J. Clin. Oncol. 1997, **15**, 103. Link zur Quelle
8. AMB 1997, **31**, 93b. Link zur Quelle
9. AMB 1999, **33**, 52. Link zur Quelle
10. Grunberg, S.M., et al.: Support. Care Cancer 2005, **13**, 80. Link zur Quelle
11. Kris, M.G., et al.: J. Clin. Oncol. 2006, **24**, 2932. Link zur Quelle
12. AMB 2005, **39**, 9. Link zur Quelle
13. Aapro, M.S., et al.: Support. Care Cancer 2005, **13**, 117. Link zur Quelle
14. Malik, I.A., et al.: Am. J. Clin. Oncol. 1995, **18**, 170. Link zur Quelle
15. Redd, W.H., et al.: J. Natl. Cancer Inst. 2001, **93**, 810. Link zur Quelle
16. De Wit, R., et al.: Br. J. Cancer 2001, **85**, 1099. Link zur Quelle
17. Kaiser, R., et al.: J. Clin. Oncol. 2002, **20**, 2805. Link zur Quelle
18. Horiot, J.C.: Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2004, **60**, 1018. Link zur Quelle
19. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy: Int. J. Radiol. Oncol. Biol. Phys. 1999, **44**, 619. Link zur Quelle
20. Wong, R.K., et al.: J. Clin. Oncol. 2006, **24**, 3458. Link zur Quelle
21. Glare, P., et al.: Support. Care Cancer 2004, **12**, 432. Link zur Quelle

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

22. Bruera, E., et al.: J. Pain Symptom Manage. 2000, **19**, 427. Link zur Quelle
23. Feuer, D.J., und Broadley, K.E.: Cochrane Database Syst. Rev. 2000, CD001219.
24. Lagman, R.L., et al.: Surg. Clin. North Am. 2005, **85**, 237. Link zur Quelle
25. Rhodes, V.A., und McDaniel, R.W.: CA Cancer J. Clin. 2001, **51**, 232. Link zur Quelle Erratum in: CA Cancer J. Clin. 2001, **51**, 320.
26. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2006. Springer, Berlin, Heidelberg, New York. S. 82 und 982.

Tabelle 5
Ursachen für Übelkeit und Erbrechen bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen (mod. nach 24)

Art, Lokalisation der Schädigung	Ursachen
Pharyngeale Irritation	Mundsoor, Schleimhautulzerationen, zähes Sputum
Gastrointestinale Irritation	Motilitätsstörungen (obstruktiv, paralytisch), Ulzera, Obstipation, Lebermetastasen, Aszites
ZNS-Veränderungen	Hirndruck, Meningeosis carcinomatosa, Entzündungen
Metabolische Störungen	Hyperkalziämie, Urämie, Hyponatriämie, Leberversagen
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Opioide, Antibiotika, NSAID, Digitalis, Eisenpräparate u.a.
Toxisch	Chemotherapie, Strahlentherapie, paraneoplastisch, Infektionen
Psychische Störungen	Angst, Stress, Schmerzen

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.