



## Supportivtherapie, Folge 19

# Nausea und Emesis in der Strahlentherapie

Bei kurativer Zielsetzung mit maximaler Tumorzellvernichtung ist eine Tumorthherapie häufig mit Nebenwirkungen verbunden. Bei einer palliativen Therapie stehen Verbesserung oder Erhaltung der Lebensqualität und die Vermeidung von Nebenwirkungen im Vordergrund. In der Rangliste der objektiven Nebenwirkungen der Strahlentherapie stehen Nausea (Übelkeit) und Emesis (Erbrechen) an zweiter Stelle nach Haut- und Schleimhautreaktionen.

**C**hemo- und Strahlentherapie gehen oft mit Nebenwirkungen einher, die ohne begleitende supportive Therapiemaßnahmen das Befinden der Patienten stark beeinträchtigen. Sie wirken dosislimitierend in der Behandlung. Eine adäquate Supportivtherapie verbessert die Voraussetzungen für die Durchführbarkeit onkologischer Therapien und vermindert bzw. verhindert das Auftreten von Nebenwirkungen.

Nausea und Emesis sind unter physiologischen Bedingungen als Schutzreaktion des Körpers im Sinne einer Stress-Abwehrreaktion zu sehen. Nach potenter Strahlentherapie reagiert der Organismus in einer komplexen Kettenreaktion auf die Organbelastung. Das Ausmaß der einwirkenden Schädigung durch lokale Strahlenbelastung oder systemische Chemotherapie bestimmt die Intensität der Abwehr- und Gegenreaktionen sind unter therapeutischen Gesichtspunkten zu unterdrücken, um das kurative Ziel der Tumorthherapie zu erreichen.

Während noch vor 20 Jahren den Nebenwirkungen als notwendiges Übel wenig Bedeutung beigemessen wurde, ist heute die Lebensqualität ein fester Bestandteil des Behandlungskonzeptes. Eine effektive Prophylaxe ist dabei immer zu erwägen, eine Therapie meist erforderlichlich.

Emesis wird von vielen Patienten in der Strahlentherapie als sehr belastend empfunden, so dass es bei Wiederholung zu antizipatorischem Erbrechen kommen kann. Durch Emesis wird u.U. nicht nur das Therapieziel gefährdet. Lang anhaltende Übelkeit und Erbrechen haben eine Reihe von Sekundärfolgen wie Exsikkose und Elektrolytdysbalance zur Folge, die so gravierend sein können, dass sie ihrerseits zu Komplikationen führen.

Effektive Prophylaxe und Therapie von Nausea und Emesis sind deshalb Voraussetzung für eine adäquate Strahlen- und Chemotherapie und gehören bereits zur Therapieplanung.

### Pathophysiologie

Im Rahmen der Strahlentherapie (z. B. des oberen Abdomens), aber auch bei einer Zytostatikatherapie kommt es im



© MEV

**Ziel muss es sein, die Lebensqualität während der onkologischen Therapie zu erhalten.**

Magen-Darm-Trakt durch Schädigung der enterochromaffinen Zellen der gastrointestinalen Mukosa zur Freisetzung von Serotonin. Dieses kann als Stresshormon peripher spezifische 5-HT-Rezeptoren stimulieren und über vagale Afferenzen die sogenannte Chemorezeptor-Triggerzone stimulieren und dadurch Erbrechen auslösen. Ein zweiter Weg besteht in der direkten Erregung der Chemorezeptor-Triggerzone im Bereich der Area postrema durch lokal freigesetztes Serotonin z.B. bei Bestrahlung der hinteren Schädelgrube. In einer Defensiv-Stress-Reaktion kommt es über eine Kaskade von Transmittern ebenfalls zum akuten Erbrechen.

Die akute Emesis nach Radiotherapie ist von komplexen Bedingungsgefügen (Stress-Resistenz) des Organismus abhängig und wird durch eine Transmitterkaskade im „Aktions-Reaktions-Mechanismus“ ausgelöst. Klinisch ist Erbrechen auch ein Leitsymptom des

**Tab. 1: Komplikationen im Zusammenhang mit Übelkeit und Erbrechen**

Reaktives Erbrechen	Klinische Folgen
Appetitlosigkeit, starker Gewichtsverlust	Depression, Angst, Verschlechterung des klinischen Status
Dehydration, Hypotonie, Mangel an lebensnotwendigen Salzen	Schwäche, Lethargie
Galle- und Säureregurgation	Mallory-Weiss-Syndrom, Oesophagitis
Verwirrtheit, neurogene Störungen	Aspirationspneumonie
Störungen des Säure-Basen-Haushaltes mit metabolischer Dekompensation	Verlängerte Dauer des Krankenhausaufenthaltes

sogenannten „Strahlensyndroms“ z.B. nach Ganzkörperbestrahlung oder Reaktorunfällen.

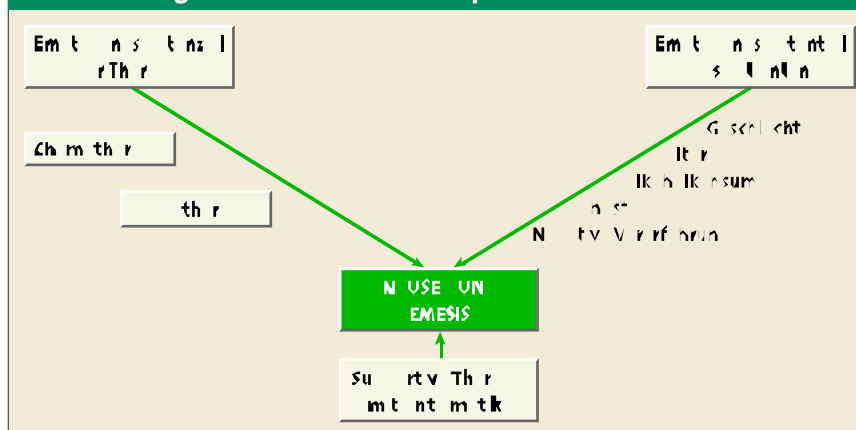
Gibt es im Rahmen einer akuten Strahlenreaktion dosisabhängig eine längere Latenzperiode bis zum Eintritt des Erbrechens, entspricht dies der verzögerten Emesis. Die Pathophysiologie des verzögerten Erbrechens nach entsprechender Strahlenbelastung ist nicht endgültig geklärt. Emesis wird primär wahrscheinlich nicht durch die direkte Strahlenwirkung ausgelöst, sondern über Transmissionskaskaden psycho-nerval vermittelt.

### Phasen der therapieinduzierten Emesis

Die Dauer und der Zeitpunkt des Auftretens von Übelkeit und Erbrechen sind individuell unterschiedlich. Es werden drei Formen der Emesis unterschieden: akutes, verzögertes und antizipatorisches Erbrechen. Ihnen liegen unterschiedliche pathophysiologische Zusammenhänge zugrunde:

- **Akute Emesis** tritt definitionsgemäß innerhalb von 24 Stunden nach Strahlentherapie auf.
- **Verzögerte Emesis** manifestiert sich zwei bis fünf Tage nach der Behandlung. Sie ist besonders ausgeprägt nach einer Kombinationsbehandlung mit Cisplatin, tritt aber auch nach Carboplatin, Cyclophosphamid und Mitomycin auf. Besonders ambulant behandelte Patienten müssen über die Möglichkeit der verzögert auftretenden Emesis informiert werden.
- **Antizipatorische Emesis** ist eine konditionierte, psychisch bedingte, sogenannte erlernte Emesis, deren häufigste Ursache in einer unzureichenden Emesisprophylaxe im Rahmen vorangegangener emetogener Therapien liegt. Sie ist von allen Formen am schwierigsten zu therapieren.

Abb. 1: Emetogenes Potenzial der Therapie



### Einflussfaktoren der therapieinduzierten Emesis

Auftreten und Intensität der Emesis werden von einer Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Eine wirkungsvolle Emesisprophylaxe erfordert zunächst eine Abschätzung des individuellen Emesisrisikos. Die unterschiedlichen Bestrahlungsregime sowie zytostatischen Substanzen haben ein typisches differentes, emetogenes Potential. Das Risikoprofil ist kalkulierbar. Nach einem Score-System können patientenabhängige Risikofaktoren abgeschätzt werden (Tab. 2). Das emetogene Potential der Therapie ist stets entscheidend. Eine effektive Emesisprophylaxe lässt sich so in eine individuelle Therapieplanung integrieren und bestimmt das Ausmaß der Prophylaxe oder der Therapie der Nebenwirkungen (Abb. 1).

Für Übelkeit und Erbrechen gelten in der Prophylaxe **Prognosemarker** der Wahrscheinlichkeit einer starken Reaktion:

- **Charakteristik des Tumors:** hochmaligne, späte Stadien und vorhandene Metastasen.
- **Chemotherapie:** hochemetogene Substanzen, hochdosierte Schemata, Ein-

malgaben, kurze Infusionsdauer, Kombination mehrerer Zytostatika.

► **Modus der Strahlentherapie:** Strahlentherapie in der Oberbauchregion, hohe Einzeldosis, großes Bestrahlungsvolumen, kurzes Fraktionierungsintervall.

► **Hohes individuelles Risiko:** Kinder, jüngere Patienten (< 50 Jahre) sowie Patienten mit: Emiserfahrung, Angst, schlechtem Support, negativer Einstellung, gastrointestinalen Dispositionen, schlechtem Allgemeinzustand, ungenügender Kontrolle in der vorangegangenen Therapie, zusätzlicher Multimorbidität.

Im Gegensatz zu aggressiven Chemotherapien ist das Erbrechen unter Strahlentherapie in der Regel geringer ausgeprägt. Die Anzahl der emetischen Episoden ist u.U. subjektiv allerdings ebenso belastend, da sich eine Strahlentherapie über einen Zeitraum von 6–8 Wochen erstrecken kann. Nach klinischen Erfahrungen kommt es nach einiger Zeit zu einer Downregulation der Rezeptorstimulation in der Chemorezeptor-Triggerzone und im Emesis-Zentrum (Stress-Adaptation). Die emetische Wirkung der Strahlentherapie lässt dann trotz Beibehaltung der gleichen Bestrahlungsdosis nach, besonders kritisch sind die ersten Bestrahlungsfraktionen. Zu bemerken ist in diesem Zusammenhang auch eine zirkadiane Rhythmik in der Ansprechbarkeit der Emesiseffektoren. Die Behandlung am Nachmittag oder Abend zeigt ein geringeres Emesisrisiko. Die Ausnutzung chronobiologischer Effekte kann deshalb zu einer Reduzierung

Tab. 2: Emetogenes Risikoprofil der Patienten

Score	0	1	2
Alter	> 55 Jahre	< 55 Jahre	
Geschlecht		männlich	weiblich
Alkohol	ja	nein	
Angst	nein	ja	
Erste Therapie	ja	nein	

der Nebenwirkungen beitragen (Gangnon 2000).

## Therapie

Das Therapiekonzept umfasst primäre und sekundäre Präventionen und sollte dem Grundsatz folgen: Prophylaxe geht vor Therapie. Die primäre Prävention bei der Strahlentherapie setzt sich zusammen aus der Ausschaltung möglicher physikalischer Einflussfaktoren von Nausea und Emesis, vorbeugenden Maßnahmen zur Senkung des individuellen Patientenrisikos und prophylaktischer medikamentöser Therapie.

Im Rahmen der Bestrahlungsplanung sollten Bestrahlungslokalisierung und -volumen sowie Dosierungen diesbezüglich optimiert werden. Innovative Techniken in der Strahlentherapie helfen, das bestrahlte Volumen zu minimieren und kritische Organe zu schützen. Im Rahmen der sekundären Prävention wird die Emesis durch den Einsatz einer antiemetischen Differentialtherapie reduziert. Dabei wird eine risikoadaptierte Medikation verabreicht, die sowohl das emetogene Risiko der Bestrahlung als auch das individuelle Risikoprofil des Patienten berücksichtigen sollte.

Für die Strahlentherapie liegen zahlreiche Studien vor, die die Effektivität verschiedener antiemetischer Substanzen vergleichen und auch unterschiedliche Therapiekonzepte bewerten. Die umfangreichsten Untersuchungen gibt es zur Ganzkörper- und Halbkörperbestrahlung, da hier das höchste Emesisrisiko besteht. Bei diesen hochemetogenen

Therapiekonzepten werden 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten plus/minus Dexamethason als Optimaltherapie empfohlen (Feyer 1999).

Die Untersuchungen zur Emetogenität konventionell fraktionierter Strahlentherapie im Abdominalbereich belegen ebenfalls eine Überlegenheit der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten (Sorbe 1992, Mirabell 1995, Franzen 1996), wobei eine subjektive Risiko-Nutzen-Erwägung auch unter Berücksichtigung sozioökonomischer Aspekte empfohlen wird.

Mit medikamentöser Prophylaxe lässt sich Nausea bei ca. 60% und Emesis bei ca. 80% der Patienten vermeiden. Die von Roila publizierte Ergebnisse der antiemetischen Konsenskonferenz in Perugia 1997 geben in risikostratifizierten Guidelines Empfehlungen für die Behandlung tumortherapieinduzierter Nausea und Emesis für die Praxis.

► **Therapieempfehlungen für akute Emesis (Evidenz II, A):** Die Standardtherapie bei hohem emetogenen Risiko besteht aus der Kombination eines 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten mit einem Kortikosteroid. Die zur Verfügung stehenden 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten sind vergleichbar in ihrer Wirksamkeit. Eine Kombination der verschiedenen 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten ist nicht effektiver als die Gabe der Einzelsubstanz. Eine orale Gabe ist ebenso effektiv wie parenterale Applikation. Es sollte die jeweils niedrigste voll effektive Dosis der 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten gewählt werden (Gralla 2001).

► **Therapieempfehlungen für verzögerte Emesis (Evidenz V, D):** Das Problem der verzögerten Emesis ist für

Darstellung von Klebverfahren insbesondere der vliesgebundenen Klebung in der minimal invasiven Chirurgie. Dokumentation werkstoffwissenschaftlicher und klinischer Erfahrungen.



Carbon, Roman Th.:  
**Innovatives Gewebemanagement in der minimal invasiven Chirurgie – Die vliesgebundene Klebung**  
 192 Seiten, 12 SW-Abb., 32 Farbabb., 8 Tab. gebunden, 2000  
 ISBN 3-89935-140-1  
 € 45,95 / sFr. 69,50

U N V GEL  
IMP | FN UN | MP | ZIN V F L | GEGFÜLLEN | PF

Coupon bitte ausschneiden und an Ihren Buchhändler senden oder an Urban & Vogel, c/o Springer Auslieferungsgesellschaft, Haberstr. 7, 69126 Heidelberg, oder per Fax an 06221/345-4229, oder per e-Mail: simone.sieber@springer.de

Ja, hiermit bestelle ich \_\_\_\_\_ Exemplar(e) des Titels

Carbon, Roman Th.  
**Innovatives Gewebemanagement in der minimal invasiven Chirurgie – Die vliesgebundene Klebung**  
 ISBN 3-89935-140-1; € 45,95 / sFr. 69,50

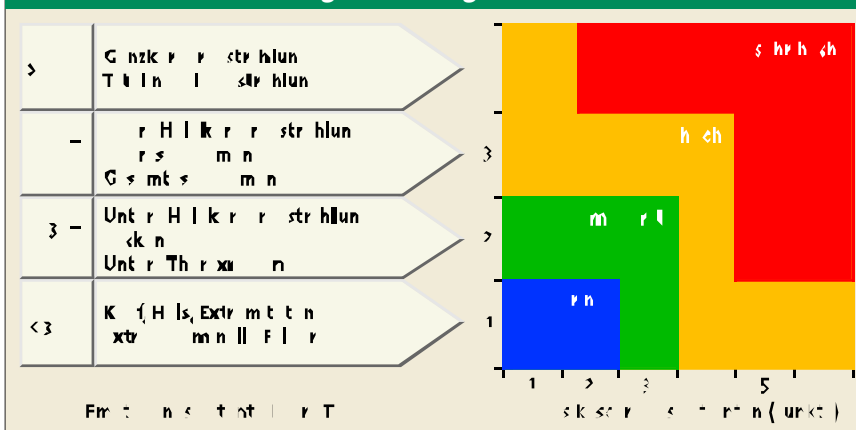
Name / Vorname

Straße / Nr.

PLZ / Ort

Datum / Unterschrift

Abb. 2: Risikostratifizierung des emetogenen Potentials



Tab. 3: Risikostratifizierte antiemetische Supportivtherapie

Emetogenes Potential	Chemotherapie		Radiotherapie	
	Prophylaxe der akuten Emesis	Prophylaxe der verzögerten Emesis	Hohes individuelles Patientenrisiko	Normales individuelles Patientenrisiko
<b>Hoch</b>	5-HT <sub>3</sub> -Antagonist + Glukokortikoid	Subst. Benzamid oder 5-HT <sub>3</sub> -Antagonist	5-HT <sub>3</sub> -Antagonist + Glukokortikoid	5-HT <sub>3</sub> -Antagonist
<b>Mittel</b>	5-HT <sub>3</sub> -Antagonist + Glukokortikoid	Subst. Benzamid oder 5-HT <sub>3</sub> -Antagonist oder Glukokortikoid	5-HT <sub>3</sub> -Antagonist	5-HT <sub>3</sub> -Antagonist bei Bedarf
<b>Gering</b>	Subst. Benzamid oder 5-HT <sub>3</sub> -Antagonist oder Glukokortikoid	Subst. Benzamid oder Glukokortikoid	in der Regel keine antiemetische Prophylaxe	in der Regel keine antiemetische Prophylaxe

die Strahlentherapie noch nicht ausreichend untersucht. Bewährt hat sich die Applikation von Dexamethason in Kombination mit Metoclopramid oder 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten. Erste Ergebnisse zu NK<sub>1</sub>-Rezeptor-Antagonisten belegen deren Wirksamkeit für die verzögerte Emesis.

► **Therapieempfehlungen für antizipatorische Emesis (Evidenz III, B):** Hier gilt besonders, dass Prophylaxe die beste Therapie ist. Wenn antizipatorisches Erbrechen eingesetzt hat, werden Anxiolytika sowie psychotherapeutisch unterstützende Maßnahmen empfohlen.

**Ausblick**

Die Guidelines der Konsensuskonferenz von Perugia 1997 und die ASCO Guidelines von 2000 für zytostatisches Erbrechen finden zunehmend in der Praxis Anwendung. Für chemotherapieinduzierte Nausea und Emesis zeigte eine Survey-Analyse von Gralla 2001, dass 77% der Ärzte nach den Guidelines für akute Emesis therapierten, aber nur 20% bei verzögerter Emesis den Richtlinien entsprachen.

Für die Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie strahleninduzierter Nausea und Emesis existieren noch ungenügende Untersuchungen. Die Strahlentherapeuten sind in der Umsetzung gegenwärtig noch zurückhaltend. Eine Umfrage von J. S. Zimmermann aus dem Jahr 1998 zeigte, dass in der Strahlentherapie kaum eine Emesisprophylaxe eingesetzt wird und diese dann überwiegend unzureichend ist. Auch Roila dokumentierte 1999 in einer multizentrischen, in Italien durchgeführten Studie, dass nur 14% der Strahlentherapie-

patienten eine antiemetische Medikation erhielten und dass die Therapie symptombezogen (9%) und weniger prophylaktisch (5%) erfolgte. Beide Surveys verdeutlichen, dass noch immer eine Unterbewertung der klinischen Relevanz strahlentherapieinduzierter Nausea und Emesis besteht.

In der Strahlentherapie haben sich 5-HT<sub>3</sub>-Antagonisten bei hoch emetogenen Therapieprotokollen durchgesetzt. Ergebnisse zu den neueren Substanzen wie NK<sub>1</sub>-Rezeptorblockern liegen für strahlentherapieinduzierte Nausea und Emesis noch nicht vor.

**Zusammenfassung**

Strahlentherapieinduzierte Nausea und Emesis werden durch individuelle Risikofaktoren und das emetogene Potential der Strahlentherapie bestimmt. Hier sind hohe Einzeldosen, kurzes Zeitintervall der Fraktionen, großes Bestrahlungsvolumen und simultan beeinflussende Therapien als Risikofaktoren anzusehen. Das emetogene Potential der Strahlentherapie wird analog zur Che-

motherapie in hoch, mittel und gering eingestuft. Wenn im Bestrahlungsfeld große Anteile des Gastrointestinaltraktes einbezogen sind, steigt das emetogene Risiko. Etwa 50% der Patienten, die eine konventionell-fraktionierte Strahlentherapie im Abdominalbereich erhalten, leiden unter Übelkeit und Erbrechen. Diese Symptome können unmittelbar nach der Bestrahlung auftreten und für Stunden anhalten. Patienten mit Ganzkörperbestrahlung haben das höchste Risiko (bis zu 90%), ohne prophylaktische Medikation an Übelkeit und Erbrechen zu leiden.

Die Kombination von Strahlentherapie und Chemotherapie potenziert das emetogene Risiko.

Die antiemetische Therapie sollte einer Risikostratifizierung angepasst sein, prophylaktisch kalkuliert und effektiv dosiert werden. Antiemese wird damit zum festen Bestandteil einer Supportivtherapie, die in die moderne Krebstherapie integriert ist.

**Literatur bei den Verfassern**

Prof. Dr. med. Petra Feyer  
 Dr. med. Maria Steingraber  
 Dr. med. Ulrike Höller  
 Vivantes Klinikum Neukölln  
 Klinik für Strahlentherapie,  
 Radioonkologie und Nuklearmedizin  
 Rudower Straße 48, 12351 Berlin  
 E-Mail: feyer@knk-berlin.de

Für den Arbeitskreis Supportive Maßnahmen in der Onkologie (ASO) innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) und der Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC).

**Kongressankündigung**

**15th International Symposium of Supportive Care in Cancer**

**18. – 21. Juni 2003 in Berlin**

Der Kongress wird von der MASCC und der ISOO in Zusammenarbeit mit dem Arbeitskreis „Supportive Maßnahmen in der Onkologie“ (ASO) organisiert.

Weitere Informationen unter:

**[www.symposium-online.de/mascc](http://www.symposium-online.de/mascc)**