



Schulmedizinische Behandlungsstrategien

Gelenkschmerzen unter anti-hormoneller Behandlung

von Elvira Bierdel-Willkommen

Gelenkschmerzen, medizinisch als Arthralgie bezeichnet, sind eine sehr häufige Nebenwirkung der anti-hormonellen Therapie bei Brustkrebspatientinnen. Fast jede zweite Frau, die mit Aromatasehemmern (AI) behandelt wird, ist davon betroffen. Bei etwa einem Drittel der Patientinnen ist die Lebensqualität so stark eingeschränkt, dass sie den Aromatasehemmer nur unregelmäßig einnehmen oder die Therapie ganz abbrechen. Das ist umso häufiger der Fall, je ausgeprägter die Schmerzen sind (COMPACT-Studie).

Auf dem 42. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V. in München 2023 wurde dieses Thema eingehend behandelt.

Therapieabbruch verschlechtert die Prognose

Welche gravierenden Folgen ein Therapieabbruch für die Prognose haben kann, zeigt eine Studie von Dr. D. Dannehl und Team in Zusammenarbeit mit der AOK Baden-Württemberg [Dannehl et al., 2023 ASCO Annual Meeting, J Clin Oncol 41, 2023 (suppl 16; abstr 551)]:

Sowohl das Überleben ohne Fernrezidive als auch das Gesamtüberleben war bei den Patientinnen, die ihre Medikamente nicht wie verschrieben einnahmen, deutlich verringert. Die 10-Jahres-Überlebensrate lag für Patientinnen mit hoher Therapietreue bei 79 % gegenüber 64 % bei niedriger Therapietreue zur Anti-hormontherapie. PD Dr. J. Ettl – Sektion konservative Gynäkologische Onkologie, Klinikverbund Allgäu – fand in seinem Vortrag dazu deutliche Worte: „Es hat tatsächlich etwas mit Metastasierung und Todesfällen zu tun, wenn die Patientin im Verlauf der fünf Jahre endokriner Therapie entscheidet, die Therapie vorzeitig abzubrechen“.

Was also tun? Welche Maßnahmen können Patientinnen mit ausgeprägter Arthralgie unter Aromatasehemmern angeboten werden, um sie für mindestens fünf Jahre bei der Stange zu halten?

Charakteristika der „Aromatasehemmer-induzierten Arthralgie“ (AIA)

Durch Aromatasehemmer ausgelöste Arthralgien, abgekürzt „AIA“, setzen typischerweise in den ersten sechs Wochen der Therapie ein, nehmen in den folgen-

den Wochen zu und erreichen ihre volle Ausprägung etwa sechs Monate nach Behandlungsbeginn. Wird die Patientin in diesen kritischen Monaten von ihrem Ärzteteam engmaschig begleitet, hat sie große Chancen, ihre Therapie durchzuhalten. Oft bessern sich die Symptome im ersten Jahr oder sie verschwinden vollständig. Das Erfreuliche: Arthralgien sind reversibel und bilden sich meist innerhalb von etwa zwei Wochen vollständig zurück, sobald der Aromatasehemmer abgesetzt wird.

Charakteristisch sind symmetrische Finger- und Handgelenkschmerzen mit Morgensteifigkeit und verminderter Greifkraft, die sich meist durch Bewegung bessern. Häufig entwickelt sich im Handgelenk ein Karpaltunnelsyndrom, das sich durch nächtliches Einschlafen und Kribbeln in den Fingern bemerkbar macht.

Die genauen Ursachen der AIA sind bisher nicht geklärt. Man vermutet, dass sie Folge des massiven Östrogenentzugs ist, der die Schmerzwahrnehmung (Nozizeption), den Kollagenaufbau, den Knorpelstoffwechsel und die Gelenkflüs-

sigkeit beeinträchtigt. Wahrscheinlich liegen auch entzündliche Veränderungen an Sehnscheiden und Gelenkkapseln vor, die einer chronischen Polyarthritits ähneln.

Patientinnen, deren Östrogenspiegel vor der Einnahme des Aromatasehemmers relativ hoch war, haben ein erhöhtes Risiko für Arthralgien: Frauen vor und in den Wechseljahren, Patientinnen mit vorangegangener Hormonersatztherapie (HRT) oder adipöse Patientinnen mit einem BMI über 30.

Proaktive Aufklärung vor Therapiebeginn als „Abbruch-Prophylaxe“

Im Mittelpunkt jeder Behandlung steht das Gespräch. Noch vor der Verordnung des Aromatasehemmers sollte jede Patientin über die Art und Häufigkeit der möglichen Nebenwirkungen aufgeklärt werden – ohne etwas zu verharmlosen oder schönzureden. Oft bestehen große Vorbehalte gegenüber der AI-Therapie, die sich meist ausräumen lassen. Im Fall der Gelenkbeschwerden bedeutet das konkret: Sie KÖNNEN auftreten, sie müssen aber nicht! „Nur“ knapp die Hälfte der Patientinnen leidet darunter, der größere Teil ist davon nicht betroffen. Sollten Arthralgien auftreten, lassen sie sich in den meisten Fällen durch eine Anpassung des Lebensstils, Gewichtsreduktion, geeignete Medikamente oder komplementärmedizinische Maßnahmen lindern. Und last but not least: Sie bilden sich in der Regel nach Absetzen des Aromatasehemmers vollständig zurück. Werden Arthralgien auch in regelmäßigen Nachsorgegesprächen thematisiert, können die Patientinnen mit ihren Beschwerden oft besser umgehen und an ihrer Therapie langfristig festhalten. PD Dr. Ettl: „Wir müssen versuchen, den Therapieabbruch auf Dauer zu verhindern.“

Schulmedizinische Strategien

Medikamentenwechsel: Die AI-Therapie kann von einem auf einen anderen Aromatasehemmer oder auf Tamoxifen umgestellt werden. Mehrere große Studien konnten zwar keinen Unterschied im Auftreten von Arthralgien zwi-

schen Letrozol, Anastrozol und Exemestan feststellen. In der ATOLL-Studie war der Wechsel auf einen anderen Aromatasehemmer der gleichen Substanzklasse, d.h. von Anastrozol auf Letrozol (beides nichtsteroidale Aromatasehemmer), oder umgekehrt dennoch in rund 70 % der Fälle erfolgreich. Die Umstellung auf einen anderen Aromatasehemmer, vorzugsweise von steroidal (Exemestan) auf nichtsteroidal (Letrozol bzw. Anastrozol), oder umgekehrt nach mindestens zweiwöchiger Therapiepause ist ein erfolgversprechender Behandlungsansatz zur Linderung von AIA.

Droht ein dauerhafter Therapieabbruch, kann die Umstellung auf Tamoxifen sinnvoll sein. Gelenkschmerzen treten unter Tamoxifen sehr viel seltener auf (ATAC-Studie), gegen Krankheitsrückfälle ist es aber etwas weniger effektiv als Aromatasehemmer. Bei hohem Rezidivrisiko und lobulärer Histologie sollte der Wechsel auf Tamoxifen erst erfolgen, wenn alle anderen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Tamoxifen gilt bei diesen Patientinnen als „Mittel der letzten Wahl“, es ist aber dennoch wirksamer als keine antihormonelle Therapie.

Schmerztherapie mit NSAR und COX-2-Hemmern:

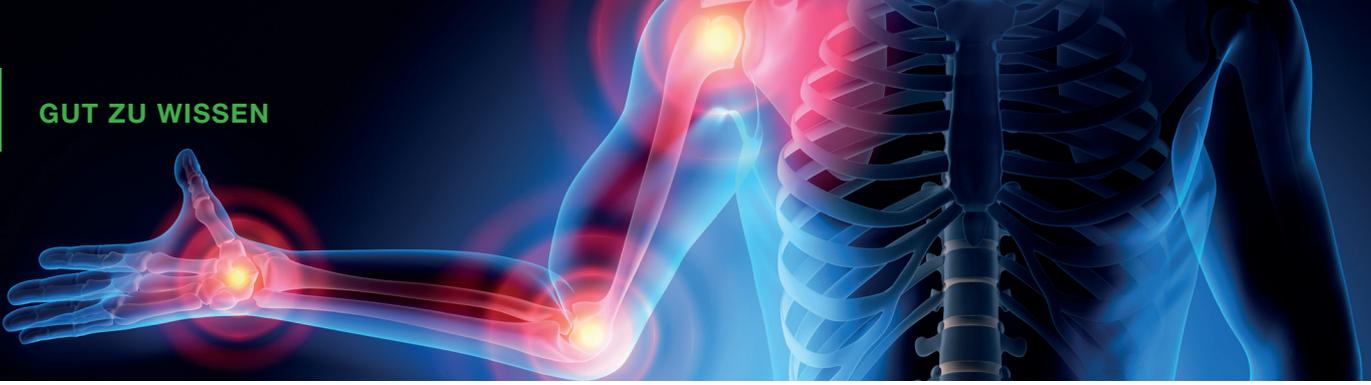
Auch eine auf die Patientin abgestimmte Behandlung mit Schmerzmedikamenten kann die Beschwerden lindern. Vor allem im ersten halben Jahr der AI-Therapie, in dem Patientinnen oft mit sehr starken Gelenkschmerzen reagieren, kann der kurzfristige Einsatz von Schmerzmitteln sinnvoll sein. Es handelt sich um eine rein symptomatische Behandlung, die nur Auswirkungen auf das Schmerzgeschehen hat, solange das Medikament eingenommen wird. Am häufigsten werden nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) wie Diclofenac, Ibuprofen und Naproxen eingesetzt. Von den selektiven COX-2-Hemmern sind Celecoxib und Etoricoxib in Deutschland zugelassen. Der Einsatz dieser Medikamente ist aufgrund ihrer unerwünschten Nebenwirkungen limitiert. Sie sollten daher nicht ohne ärztliche Begleitung eingenommen werden.

Schmerztherapie mit Duloxetin (Psychopharmakon): Die Behandlung mit dem selektiven Serotonin-Noradrenalin-Inhibitor (SSNRI) Duloxetin hat sich in einer großen Studie bei AIA als wirksam erwiesen. In den Empfehlungen der AGO (Arbeitsgemeinschaft der Gynäkologischen Onkologie) hat das Antidepressivum Duloxetin „zur Therapie von Arthralgien nur unter AI-Therapie“ den Empfehlungsgrad + erhalten, d.h. die Therapie „ist für die Patientin von eingeschränktem Vorteil und kann durchgeführt werden“. Vor allem adipöse Patientinnen mit einem BMI über 30 scheinen von Duloxetin zu profitieren. Häufig genannte Nebenwirkungen sind vor allem Übelkeit, Müdigkeit, Mundtrockenheit und Kopfschmerzen. Duloxetin ist verschreibungspflichtig. Die Behandlung sollte nur unter fachärztlicher Kontrolle erfolgen.

Prednisolon-Stoßtherapie: Es kann eine niedrig dosierte Kortisontherapie versucht werden. In einer kleinen Studie, in der die Patientinnen für eine Woche eine Stoßtherapie mit 5 mg Prednisolon täglich erhalten haben, war bei einem Drittel der Patientinnen auch nach zwei Monaten noch ein positiver Effekt auf die Gelenkschmerzen nachweisbar. Insbesondere für Patientinnen in der schwierigen Anfangsphase der AI-Therapie könnte die Stoßtherapie mit Prednisolon eine gute Überbrückungshilfe sein und eine nützliche Alternative zur dauerhaften Schmerztherapie mit NSAR.

Ziel: Therapie-Abbruch auf Dauer verhindern

Wenn Sie während Ihrer Aromatasehemmer-Therapie unter Gelenkbeschwerden leiden, die Sie stark belasten oder einschränken, sprechen Sie bitte Ihr behandelndes Ärzteteam auf die verschiedenen Möglichkeiten an, die Ihre Beschwerden lindern können, und setzen Sie Ihre Therapie auf keinen Fall eigenmächtig ab. Gemeinsam findet man fast immer eine geeignete Lösung, die das Fortsetzen der empfohlenen Antihormontherapie möglich macht!



Komplementärmedizinische Behandlungsstrategien

Gelenkschmerzen unter antihormoneller Behandlung (Teil 2)

Von Elvira Bierdel-Willkommen

Gelenkschmerzen, auch als Arthralgie bezeichnet, sind eine sehr häufige Nebenwirkung der antihormonellen Therapie. Fast jede zweite Brustkrebspatientin, die mit Aromatasehemmern (AI) behandelt wird, ist davon betroffen. Etwa ein Drittel der Frauen fühlt sich in ihrer Lebensqualität so stark eingeschränkt, dass sie das Medikament nur noch unregelmäßig einnehmen oder die Therapie ganz abbrechen – mit zum Teil gravierenden Folgen für die Prognose. Um einen Therapieabbruch zu vermeiden, können der Patientin eine Vielzahl von Verfahren aus der Schul- und Komplementärmedizin angeboten werden, die sich zur Linderung der Nebenwirkungen bewährt haben. Über die Charakteristika und medikamentösen Behandlungsstrategien des „Aromatasehemmerinduzierten Arthralgiesyndroms“ (AIA) haben wir bereits im mamazone-MAG Ausgabe Winter 2023/24 berichtet. Welche wissenschaftlich geprüften Methoden die Komplementärmedizin hierzu anbieten kann, erfahren Sie im heutigen Beitrag.

Unter Brustkrebspatientinnen ist das Interesse an Verfahren der komplementären und alternativen Medizin (KAM oder CAM) zur Linderung von therapiebedingten Nebenwirkungen ausgesprochen groß. Experten gehen davon aus, dass etwa 70–90 % der Patientinnen komplementäre Verfahren anwenden, viele bereits vor ihrer Brustkrebserkrankung. Frau Privatdozentin Dr. Petra Voiß, Direktorin der Klinik für Integrative Onkologie und Supportivmedi-

zin der Evang. Kliniken Essen-Mitte (KEM) hat beim 42. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS) e. V. in München über naturheilkundliche Methoden zur Behandlung von Gelenkschmerzen berichtet.

PreFace-Studie: Anwendung von CAM ohne Vorteil auf die Schmerzentwicklung

Ob und inwieweit die Anwendung von Komplementär- und Alternativmedizin (CAM) einen Einfluss auf die Entstehung und Intensität von Muskel- und Gelenkschmerzen im ersten Jahr der Behandlung mit Letrozol hat, wurde von der Arbeitsgruppe um Privatdozentin Dr. Caroline Hack im Rahmen der PreFace-Studie untersucht (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958661/>). Etwa 2/3 der befragten Patientinnen wendeten CAM bereits vor der Einnahme von Letrozol an, 1/3 der Patientinnen nutzten CAM bisher nicht. Die Untersuchung konnte sehr schön zeigen, dass die Schmerzen in beiden Gruppen in den ersten 6 Monaten der Therapie am stärksten zunahmen. Danach war der Anstieg nur noch gering. Überraschend war, dass die Schmerzwerte bei den Patientinnen, die schon früher auf CAM-Verfahren zurückgegriffen hatten, sowohl vor Therapiebeginn als auch im Verlauf konstant höher lagen als bei den Nichtanwenderinnen. Der Einsatz von CAM hatte in dieser Beobachtungsstudie also keinen positiven Einfluss auf die Schmerzentwicklung. Warum CAM-Anwenderinnen sogar höhere Schmerzlevel hatten, ist nicht bekannt.

Klare Empfehlung für Akupunktur

Der Einfluss von Akupunktur auf Arthralgien wurde in einer Vielzahl von Studien untersucht. Alle Studien kamen zu dem Schluss, dass Akupunktur wirksam bei der Behandlung von Gelenkschmerzen ist – und das auch langfristig, wie eine dreiarmlige klinische Studie der Southwest Oncology Group (SWOG) S1200 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9652759/>) gezeigt hat: Eine zwölfwöchige Akupunkturbehandlung führte im Vergleich zur Scheinakupunktur und keiner Akupunktur zu einer deutlichen Verringerung der Muskel- und Gelenkschmerzen, die auch 52 Wochen nach Beendigung der Akupunkturbehandlung noch anhält. Die Patientinnen wurden in den ersten 6 Wochen zweimal wöchentlich akupunktiert. Von Woche 6 bis 12 wurde auf einmal wöchentlich reduziert. Nachbeobachtet wurde ein ganzes Jahr (52 Wochen), in dem keine Akupunktur mehr erfolgte.

Auf Grundlage dieser positiven Studien empfiehlt die S3-Leitlinie „Komplementärmedizin in der Behandlung von onkologischen PatientInnen“ (2021), „dass Akupunktur eingesetzt werden sollte, um bei Patientinnen mit Brustkrebs Gelenkschmerzen durch Aromatasehemmer zu senken.“ Leider ist Akupunktur für diese Indikation – trotz SOLLTE-Empfehlung – bisher keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung. Frau Privatdozentin Dr. Voiß ermutigt ihre Patientinnen daher immer wieder mit Nachdruck selbst aktiv zu werden und ihre Krankenkasse für eine

Kostenübernahme oder -beteiligung zu gewinnen: „Gehen Sie doch bitte mit dieser Leitlinie zu Ihrer Krankenkasse und fragen Sie nach, ob Akupunkturbehandlungen übernommen werden.“

Für Reflexzonenmassage und Akupressur bei Schmerzen im Bewegungsapparat liegen nach der Leitlinie der amerikanischen „Society for Integrative Oncology – ASCO-Guideline“ zur Schmerzbehandlung ebenfalls gute Hinweise auf Wirksamkeit vor. Beides kann bei Arthralgien empfohlen werden. Auch Yoga, Meditation und Progressive Muskelentspannung können hilfreich sein. Hier ist die Datenlage in Bezug auf Gelenkschmerzen jedoch etwas schlechter.

Keine Evidenz für systemisch wirkende Therapien (Vitamin D3, Omega-3-Fettsäuren etc.)

Ob systemische Behandlungen mit Medikamenten, Nahrungsergänzungsmitteln oder CAM, die alle Körperzellen über den Blutkreislauf erreichen, Arthralgien vorbeugen oder lindern können, wurde in einer Cochrane-Übersichtsarbeit anhand von 17 Studien untersucht (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35005781/>). Zur Anwendung kamen u. a. Vitamin D3 und Omega-3-Fettsäuren, bionische Tigerknochen, Yi Shen Jian Gu-Granulat, Emu-Öl, Katzenkrallen und die Hormone Calcitonin und Testosteron. Aufgrund der Heterogenität der Studien – die Studiendesigns, Teilnehmerpopulationen und Therapiemaßnahmen waren sehr unterschiedlich – ist die Aussagekraft der Übersichtsarbeit jedoch beschränkt und es bleibt unklar, ob eine der untersuchten Substanzen einen positiven Effekt auf Schmerzen, Steifheit oder Lebensqualität der Patientinnen hat.

Auch die Wirksamkeit von Vitamin D3 zur Vorbeugung und Behandlung von Arthralgien wurde untersucht. Ein Zusammenhang zwischen niedrigem Vitamin D-Spiegel und höherem Risiko für AIA war jedoch nicht nachweisbar. Man kann daher keine generelle Empfehlung zur Messung des Vitamin D-Spiegels und zur routinemäßigen Vitamin D3-Supplementation im Hinblick auf Gelenkschmerzen ableiten. Liegt jedoch ein nachgewiesener Vitamin D-Mangel vor (Blutanalyse), sollte dieser unbedingt durch

die Einnahme von Vitamin D3-Präparaten behoben werden. Prof. Hadji empfiehlt Brustkrebspatientinnen zum Erhalt der Knochengesundheit, zum Schutz vor Osteoporose und zur Senkung des Rezidivrisikos einen Vitamin D-Spiegel von 50–60 ng/ml (42. Jahrestagung der DGS e. V.).

Körperliche Aktivität, Sport und Bewegungstherapie sinnvoll

Ob Bewegung und Sport einen positiven Effekt auf AIA haben, ist noch nicht abschließend geklärt. Eine Cochrane-Übersichtsarbeit von Roberts et al. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31994181/>) konnte keine oder nur geringe Veränderungen der Gelenkschmerzen durch Bewegungstherapie feststellen. Auch wenn die Ergebnisse in Bezug auf AIA nicht schlüssig sind, profitieren Brustkrebspatientinnen in jeder Krankheitsphase davon, körperlich aktiv zu sein. Regelmäßige Bewegung wirkt sich positiv auf Lebensqualität, Gewichtsreduktion, Fatigue und Wechseljahresbeschwerden aus und beeinflusst den Krankheitsverlauf insgesamt günstig.

Misteltherapie hilfreich bei Symptomclustern

Über den positiven Einfluss der Misteltherapie auf Schmerzreduktion und Fatigue liegen lediglich Daten während der Chemotherapie vor. In Bezug auf AIA wurden keine Studien durchgeführt. Aufgrund ihrer positiven Wirkung auf die Verbesserung der Lebensqualität hat die „subkutane Gabe von Mistelgesamtextrakt“ in der S3-Leitlinie zur „Komplementärmedizin in der Behandlung onkologischer PatientInnen“ (2021) eine „Kann-Empfehlung“ erhalten. Da die Mehrheit der mit Aromatasehemmer behandelten Patientinnen nicht nur unter einer der Therapienebenwirkungen leiden, sondern meist unter Symptomclustern mit Fatigue, Schmerzen und Schlafstörungen, kann bei diesen Patientinnen auch eine Misteltherapie hilfreich sein, denn sie deckt gleich mehrere Symptome ab. Am KEM (Evangel. Kliniken Essen-Mitte) ist sie die häufigste Begleittherapie bei Krebserkrankungen. Sie wird eingesetzt, um das Allgemeinbefinden nachhaltig zu verbessern, das Immunsystem zu stärken und zahlreiche Begleitscheinungen der onkologischen Behandlung zu reduzieren.

Was man sonst noch tun kann

In der S3-Leitlinie Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms, Kapitel „Nachsorge und Langzeitbetreuung von Brustkrebspatientinnen“ (2021), wird bei Schmerz (Arthralgie und Myalgie) empfohlen, „dass niedergelassene Ärzte muskuloskeletale Symptome inklusive Schmerz regelmäßig erfragen. Dabei sollten sie eine oder mehrere Interventionen empfehlen: Akupunktur, physische Aktivität, Überweisung zu Physiotherapie oder Rehabilitation.“ Bei einigen Patientinnen können entzündungshemmende Enzympräparate mit Bromelain die Beschwerden lindern. In den Empfehlungen der AGO 2023 wird die Kombination aus den Enzymen Bromelain und Papain, dem Spurenelement Selen und dem pflanzlichen Eiweiß Lektin mit einem + bewertet, d. h. die Maßnahme kann durchgeführt werden. Da es sich bei diesen Präparaten um Nahrungsergänzungsmittel handelt, sind sie nicht verschreibungsfähig. Ist Selen in einer Dosierung von 300 µg oder mehr pro Tagesempfehlung enthalten, sollte der Selenspiegel im Blut regelmäßig kontrolliert werden. Die Schmerzsymptomatik kann bei Patientinnen mit Adipositas teilweise durch eine Gewichtsabnahme verbessert werden. Bei inakzeptablen Nebenwirkungen können kurze Therapiepausen von 4-6 Wochen analog der SOLE-Studie eingelegt werden. Das Risiko wird von Experten als vertretbar eingeschätzt (AGO Mamma 2023).

Sprechen Sie mit Ihrem Ärzteteam!

Wenn Ihnen die Nebenwirkungen des Aromatasehemmers stark zusetzen und Sie mit dem Gedanken spielen, die Therapie abzubrechen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt oder Ihr Behandlungsteam. Lassen Sie sich beraten, welche Möglichkeiten aus der Schul- und Komplementärmedizin für Sie geeignet sind, die Beschwerden zu lindern. Idealerweise kann Ihnen Ihr Brustzentrum Auskunft geben, wo in Ihrer Nähe komplementärmedizinische Sprechstunden angeboten werden. Immer mehr Kliniken verfügen inzwischen auch über eigene Abteilungen für evidenzbasierte Naturheilkunde und Integrative Medizin, in denen Sie ganzheitlich beraten und behandelt werden können. Fragen Sie nach!