

Management des Aromatasehemmer-induzierten Arthralgiesyndroms (AIA)

S. Wagner, Gynäko-Onkologische Schwerpunktpraxis Saarbrücken.

Etwa die Hälfte aller Frauen unter Aromatasehemmertherapie leidet unter ätiologisch unklaren Arthralgien, welche in bis zu 30% zu einem Therapieabbruch mit entsprechendem onkologischen Risiko führen. Der vorliegende Artikel beschreibt neben Symptombild, Inzidenz und Verlauf des AIA die Bedeutung der Patientenaufklärung sowie die bestehenden Therapiemöglichkeiten, um Lebensqualität und Therapieadhärenz der Patientinnen zu verbessern.

Adjuvante antihormonelle Therapieoptionen

Etwa 100.000 Patientinnen nahmen im Jahr 2015 in Deutschland einen Aromatasehemmer (AI) ein (geschätzt nach [1]). In der Postmenopause stellen AI – vorzugsweise in Sequenz mit Tamoxifen oder alleine – den Therapiestandard dar. Die Einnahmedauer beträgt häufig (vor allem bei hohem Rezidivrisiko oder Kontraindikationen gegen Tamoxifen) bis zu 5 Jahre, in Einzelfällen sogar darüber hinaus. Auch in der Prämenopause werden AI seit Kurzem in Kombination mit GnRH-Analoga optional bei hohem Rezidivrisiko eingesetzt [2].

Symptombild

Neben klimakterischen Beschwerden, Dyspareunie und Schleimhauttrockenheit ist besonders das „Aromataseinhibitor-induzierte Arthralgiesyndrom“ (AIA) eine Lebensqualitäts-einschränkende Nebenwirkung. Es wurde in den großen AI-Zulassungsstudien mit einer Inzidenz von 20-35% [3-5] beobachtet. Eine deutsche Multizenterstudie (n=1.916) beobachtete eine Arthralgiehäufigkeit von 44% [6] und die kürzlich publizierte ABCSG-18-Studie dokumentierte im Mittel in 48% der Fälle Arthralgien unter AI [7]. Die Gabe des Anti-RANK-Ligand-Antikörpers Denosumab führte in dieser Studie zwar zu einer signifikanten Reduktion des Frakturrisikos von 50%, jedoch nicht zur Reduktion der Arthralgiehäufigkeit [7]. Eine Übersicht über die AIA-Inzidenz zeigt Tab. 1.

Typischerweise handelt es sich um progressive Gelenkschmerzen nach Einnahmebeginn, die nach Absetzen eines AI innerhalb von 2 Wochen wieder verschwinden. Es zeigen sich (durch Bewegung gelinderte) symmetrische Finger- und Handgelenkschmerzen mit typischer Morgensteifigkeit. Zusätzlich entwickelt sich ein Karpaltunnelsyndrom mit verminderter Greifkraft ([8]; Tab. 2). Die eigenen Erfahrungen zeigen die nicht seltene Notwendigkeit einer operativen Intervention bezüglich eines Karpaltunnelsyndroms. Nach den eigenen fast 15-jährigen Erfahrungen des Autors aus der gynäkologisch-onkologischen Schwerpunktpraxis sind die häufig quälenden und potentiell Therapie-limitierenden Arthralgiebeschwerden nach wie vor äußerst praxisrelevant. Sie nehmen einen Großteil des Gesprächs- und Beratungsaufwandes in der onkologischen Nachsorge ein und erfordern ein individuell abgestimmtes Management.

Inzidenz und Verlauf

Die Häufigkeit der AIA scheint unabhängig vom verwendeten AI (Anastrozol,

Letrozol oder Exemestan) zu sein, ist insgesamt aber deutlich häufiger als mit Tamoxifen [3, 4].

Im Mittel setzen die Arthralgiesymptome nach 1,6 Monaten ein und erreichen nach etwa 6 Monaten ihren Höhepunkt (Abb. 1). Insgesamt zeigt sich bezüglich Schmerzbeginn und -dauer jedoch eine hohe Variation [3, 4].

Über prädisponierende Faktoren wie BMI, vorhergehende Hormonersatztherapie oder vorhergegangene Chemotherapie insbesondere mit Taxanen existieren widersprüchliche Daten [8-11].

Der Nachweis von Polymorphismen in Genen für Östrogen- und Vitamin-D-Signalwege CYP17A1, VDR und CYP27B1 können möglicherweise das Auftreten eines AIA vorhersagen [12].

Pathomechanismus

Wie eine kernspintomographische Untersuchung zeigen konnte, liegen der AIA pathomorphologisch wahrscheinlich inflammatorische Veränderungen der Teno- und Arthrosynovitiden zugrunde, die einer chronischen Polyarthritits ähneln [13].

Ursächlich vermutet werden Einflüsse des Östrogenmangels (analog zur Arthralgie der Postmenopause) auf die Nozizeption und den Knorpelstoffwechsel (Übersicht bei [8]) sowie Zytokin-vermittelte Mechanismen [14].

Studien	n	AI	Arthralgien %
ATAC [3]	3.125	Anastrozol	35
BIG 1-98 [4]	1.534	Letrozol	20
MA17 [5]	2.362	Exemestan	25
COMPACT [6]	1.916	Anastrozol	44
ABCSG 18 [7]	3.420	k.A.	48

Tab. 1: Übersicht über die Arthralgieinzidenz größerer Studien unter Aromatasehemmertherapie.

Compliance

Angesichts der häufigen Symptombelastung ist das Monitoring der Therapietreue im praktischen Alltag hochrelevant: Die AIA führt nicht selten zu einem vollständigen Absetzen der antihormonellen Therapie, was eine Erhöhung des Rezidivrisikos und der Brustkrebsmortalität zur Folge hat [15].

Eine deutsche nicht interventionelle Studie (COMPACT) [6] zur Compliance unter einer Anastrozol-Therapie (n=1.916) zeigte eine Compliance von unter 70% nach 9 Monaten Beobachtungsdauer auf. Überraschenderweise gingen die behandelnden Ärzte gleichzeitig von einer Therapietreue von > 95% aus. Die Bereitschaft der Patientinnen, die Einnahme von Anastrozol abzubrechen, stieg signifikant mit der Ausprägung der Arthralgie-Symptomatik. Eingeschlossen wurden Patientinnen, die bereits 3-6 Monate zuvor die Therapie mit Anastrozol begonnen hatten.

Therapie

Die Therapieoptionen sollten individuell auf den Beschwerdegrad, mögliche Komorbiditäten, die Prognose der Tumorerkrankung und den Patientenwunsch abgestimmt werden (Abb. 2).

Aufklärungsgespräch bei Therapiebeginn mit AI

Um die Patientin auf die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu erwartenden Arthralgien vorzubereiten, sollten diese in einem Gespräch vor Therapiebeginn thematisiert und mögliche Therapieoptionen angesprochen werden [16]. Dies sollte natürlich andere häufige Nebenwirkungen wie Hitzewallungen, Schlafstörungen, Schleimhauttrockenheit und Dyspareunie beinhalten. Letztere Symptome können neuerdings mit gutem Erfolg und onkologischer Sicherheit nicht nur mit hormonfreien Befeuchtungscremes, sondern effektiv mit ultra niedrigdosierten Estriol-Präparaten behandelt werden [17, 18]. Das weiter oben beschriebene Risiko des onkologisch deletären „verheimlichten Therapieabbruchs“ [6] kann durch ein

Kriterien der Aromatase-induzierten Arthralgie

Symmetrische Finger- und Handgelenkschmerzen
Schmerzlinderung durch Bewegung
Morgensteifigkeit
Verminderte Greifkraft
Karpaltunnelsyndrom
Progressive Gelenkschmerzen nach Einnahmebeginn
Verschwinden der Schmerzen innerhalb von 2 Wochen nach Absetzen
Wiederauftreten nach erneuter Einnahme

Tab. 2: Kriterien der AIA (mod. nach [8]).

offenes und ausführliches, strukturiertes Aufklärungskonzept reduziert werden. Mögliche Nocebo-Effekte treten durch das Ansprechen vorhandener Nebenwirkungsinterventionen erfahrungsgemäß in den Hintergrund.

Körperliche Aktivität

Von zentraler Bedeutung ist der Hinweis auf den sehr gut untersuchten positiven Effekt regelmäßiger körperlicher Aktivität auf Schmerzsymptome aber auch auf klimakterische Beschwerden [19]. Die Akzeptanz standardisierter Sportprogramme wird nach eigenen Erfahrungen in der Nachsorgepraxis nur von einem Teil der Patientinnen dauerhaft angenommen. Es gilt, die bisherigen Bewegungsgewohnheiten und evtl. sportlichen Vorlieben zu explorieren und entsprechend zu motivieren.

Wechsel auf andere AI

Auch das Umsetzen auf einen anderen Aromatasehemmer kann für einige Patientinnen eine Option sein, die es ermöglicht, die antihormonelle Therapie

fortzusetzen. Die ATOLL-Studie [20] untersuchte 179 Patientinnen, die eine Therapie mit Anastrozol nebenwirkungsbedingt abgebrochen hatten. Eine Wiederaufnahme der Therapie mit Letrozol führte zwar erneut zu (besser tolerierten) Arthralgien, die jedoch nur in 28,5% wieder zum Therapieabbruch führten. Erfahrungsgemäß kann diese Therapieoption mit jedem AI in der Praxis mit unterschiedlichem Erfolg durchgeführt werden. Möglicherweise ist hier die thematisierte Intervention an sich und die besondere ärztliche Zuwendung das entscheidende Moment und sollte intensiv genutzt werden.

Umsetzen auf Tamoxifen

Bei drohendem Therapieabbruch bleibt die vorzeitige (d.h. < 2 Jahre AI) Umstellung auf Tamoxifen eine sinnvolle Therapieoption. Unter Tamoxifen sind signifikant weniger Arthralgien zu erwarten [3, 4]. Der insgesamt geringe Therapienachteil tritt gegenüber dem Risiko durch einen vollständigen Abbruch der antihormonellen Therapie erwartungsgemäß in den Hintergrund. Bei lobulärer Histologie oder auch hohem Rezidivrisiko (Nodalstatus, Luminal B-Tumoren) sollte die Indikation zur Umstellung nur nach Ausschöpfung sämtlicher Alternativen gestellt werden. In diesen Fällen ist durch (vorzeitige bzw. vollständige) Umstellung auf Tamoxifen wahrscheinlich ein relevanter Wirkungsverlust zu erwarten [2].

Vitamin D

Die vielfach publizierte Beobachtung, dass niedrige Vitamin-D-Spiegel mit

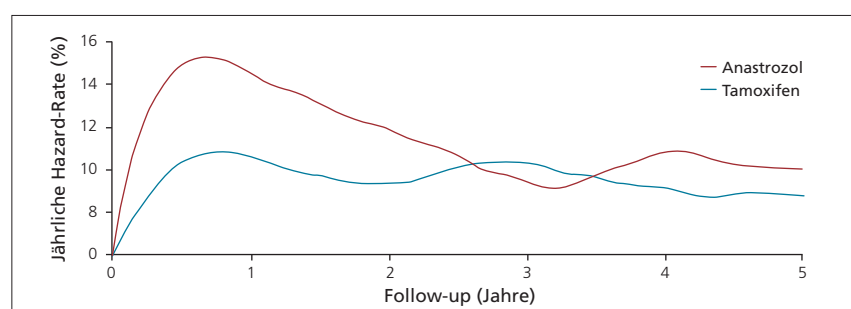


Abb. 1: Zeitlicher Verlauf der Arthralgiehäufigkeit unter Anastrozol (ATAC-Studie [3]).

einem höheren Risiko für Arthralgien assoziiert sind, wird kontrovers diskutiert. Kleineren Studien [21, 22] – teils mit positiven Interventionsdaten – steht eine Auswertung der IBIS-II-Studie (n=416) gegenüber, die allenfalls einen geringen nicht signifikanten Effekt eines Vitamin-D-Mangels auf das Risiko der AIA nachweisen konnte [23]. Zweifellos sollte bereits aus osteologischen Gründen bei Patientinnen mit Mammakarzinom unter antihormoneller Therapie eine Vitamin-D-Bestimmung und entsprechende Korrektur erfolgen.

Therapie mit NSAR

Die häufigste (Selbst-)Medikation besteht aus der Einnahme von NSAR, im deutschen Sprachraum vorzugsweise Ibuprofen, Diclofenac oder auch Metamizol, die erfahrungsgemäß eine rasche Schmerzlinderung versprechen. Im klinischen Alltag können NSAR durchaus sporadisch bei Schmerzspitzen eingesetzt werden. Die antiphlogistische Wirkung kann erfahrungsgemäß auch noch Tage nach einer „Stoßtherapie“ den Schmerzverlauf positiv beeinflussen. Evidenzbasierte Daten zum dauerhaften Einsatz der NSAR existieren keine, von einer Dauertherapie muss jedoch v.a. aus gastroenterologischen, renalen und kardiovaskulären Gründen abgeraten werden.

Therapie mit Prednisolon

Im Einzelfall kann eine niedrig dosierte orale Kortisontherapie mit 5 mg Prednisolon (Solu-Decortin H®) über 7 Tage



Abb. 2: Therapieoptionen bei Aromataseinhibitor-induzierter Arthralgie.

versucht werden. In einer kleineren Studie (n=27) konnte eine Schmerzreduktion bei zwei Drittel der Patientinnen erreicht werden [24].

Komplementäre Therapien

Für die Einnahme von (immunmodulierenden) proteolytischen Enzymen (Bromelain und/oder Papain) existieren positive Daten aus kleineren Studien [25, 26]. Diese haben sich als weitgehend nebenwirkungsfreie komplementärmedizinische Maßnahme bewährt und erreichen insgesamt eine große Akzeptanz.

Weitere persönliche, im Einzelfall positive Erfahrungen bestehen bei der Anwendung von Teufelskralle (Harpagophyti Radix) und Weidenrinde (Salicis Cortex), welche traditionell bei Gelenksbeschwerden eingesetzt werden.

Eine Meta-Analyse zum – auch in Deutschland häufig verbreiteten – Einsatz von Akupunktur bei AI-induzierten Arthralgien ergab Hinweise auf positive Effekte [27].

Die Einnahme von Omega-3-Fettsäuren (3,3 g/d über 24 Wochen) ergab gegenüber der Einnahme eines Placebos in einer prospektiv-randomisierten Studie (n=249) keine Vorteile. Allerdings verringerten sich in beiden Gruppen die Arthralgiebeschwerden um mehr als 50%, sodass hier wahrscheinlich ein Placeboeffekt im Vordergrund steht [10].

Zusammenfassung

In der onkologischen Nachsorgesprechstunde nehmen die Arthralgiebeschwerden einen wesentlichen Anteil ein. Die Aufklärung über zu erwartende Nebenwirkungen und Therapieoptionen nach Beginn einer Aromatasehemmereinnahme kann die Therapietreue wirksam unterstützen. Nachweislich wirksam ist regelmäßige körperliche Aktivität. Bei erniedrigten Vitamin-D-Spiegeln ist eine Substitution bis zum Normbereich empfehlenswert. Schmerztherapeutisch ist der kurzfristige Einsatz von NSAR oder auch die Gabe von Prednisolon möglich. Zu den weiteren Optionen gehört das versuchsweise Umsetzen auf einen anderen Aromatasehemmer oder auch das (evtl. vorzeitige) Umsetzen auf Tamoxifen. Die Einnahme von proteolytischen Enzymen oder die Anwendung von Akupunktur ergibt häufig eine Beschwerdebesserung und zeigt erfahrungsgemäß eine hohe Akzeptanz.

Die Literatur finden Sie unter:
www.journalonko.de/...

ABSTRACT

S. Wagner, Gynäko-Onkologische Schwerpunktpraxis Saarbrücken

Aromatase inhibitors are widely used in postmenopausal breast cancer patients and recently in younger women at high risk situation. The most frequent frequent side effect is joint pain (20-48%) with a high risk of deleterious noncompliance (-70%). Etiology ist unclear, the clinical findings are similar to arthritis. Therapeutic long-term options are physical activity, switching to another AI or tamoxifene and substitution of to low vitamin D levels. Short term options consist in NSAR and prednisolone. Usefull and widely accepted are complementary therapies like acupuncture, herbs and proteolytic enzymes. The management oft he Aromatase Associated Arthralgia (AIA) should include a structured and repeated encouraging communication about the possible side effects and therapeutic options to ensure compliance and prognosis.

Keywords: aromatase inhibitors, Aromatase Associated Arthralgia, AIA

AUTOR

Dr. med. Steffen Wagner

Gynäko-Onkologische
Schwerpunktpraxis Saarbrücken
Vorstandsmitglied BNGO e.V.
und NATUM e.V.
Wissenschaftlicher Beirat der
Saarländischen Krebsgesellschaft
Lebacher Str. 78
66113 Saarbrücken

E-Mail: dr.steffen.wagner@gmail.com



Literatur

1. Zentrum für Krebsregisterdaten Robert-Koch-Institut (RKI) www.rki.de.
2. Aktuelle Leitlinie der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) und der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. www.ago-online.de.
3. Howell A, Cuzick J, Baum M et al. Results of the ATAC trial after completion of 5 years adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005;365:60-62.
4. Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-776.
5. Coombes R, Hall E, Gibson L et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
6. Hadji P, Jackisch C, Bolten W et al. Compliance and Arthralgia in Clinical Therapy: the COMPACT trial, assessing the incidence of arthralgia, and compliance within the first year of adjuvant anastrozole therapy. *Ann Oncol* 2014;25(2):372-7.
7. Gnant M, Pfeiler G, Dubsy PC et al. Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;386(9992):433-43.
8. Niravath P. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: a review. *Ann Oncol* 2013;24(6):1443-9.
9. Henry N, Giles J, Ang D et al. Prospective characterization of musculoskeletal symptoms in early stage breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 111: 365-372.
10. Crew K, Greenlee H, Capodice J et al. Prevalence of joint symptoms in postmenopausal women taking aromatase inhibitors for early stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:3877-83.
11. Moscetti L, Agnese Fabbri M, Sperduti I et al. Adjuvant aromatase inhibitor therapy in early breast cancer: what factors lead patients to discontinue treatment? *Tumori* 2015;101(5):469-73.
12. Garcia-Giral N, Rodríguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D et al. Genetic determinants of aromatase inhibitor-related arthralgia: the B-ABLE cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2013;140(2):385-95.
13. Morales L, Pans S, Verschueren K et al. Prospective study to assess short-term intra-articular and tenosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3147-52.
14. Baum J, Chen L, Chen J et al. Arthralgia among women taking aromatase inhibitors: is there a shared inflammatory mechanism with co-morbid fatigue and insomnia? *Breast Cancer Res* 2015;17:89.
15. Hershman DL, Shao T, Kushi LH et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126:529-537.
16. Nyrop KA, Callahan LF, Rini C et al. Aromatase inhibitor associated arthralgia: the importance of oncology provider-patient communication about side effects and potential management through physical activity. *Support Care Cancer* 2016 Jan 12. [Epub ahead of print]
17. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. Committee Opinion No. 659. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016;127:e93-6.
18. Buchholz S, Mögele M, Lintermans A et al. Vaginal estriol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer. *Climacteric* 2015;18(2):252-9.
19. Irwin ML, Cartmel B, Gross CP et al. Randomized Exercise Trial of Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *Clin Oncol* 2014 Dec 1. *JCO*.2014.57.1547.
20. Briot K, Tubiana-Hulin M, Bastit L et al. Effect of a switch of aromatase inhibitors on musculoskeletal symptoms in postmenopausal women with hormone-receptor-positive breast cancer: the ATOLL (articular tolerance of letrozole) study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;120(1):127-34.
21. Singer O, Cigler T, Moore AB et al. Hypovitaminosis D is a predictor of aromatase inhibitor musculoskeletal symptoms. *Breast J* 2014;20(2):k74-9.
22. Heidari B, Shirvani J, Firouzi A et al. Association between nonspecific skeletal pain and Vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis* 2010;13:340-346.
23. Singh S, Cuzick J, Mesher D et al. Effect of baseline serum vitamin D levels on aromatase inhibitors induced musculoskeletal symptoms: results from the IBIS-II, chemoprevention study using anastrozole. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(2):625-9.
24. Kubo M, Onishi H, Kuroki S et al. Short-term and low-dose prednisolone administration reduces aromatase inhibitor-induced arthralgia in patients with breast cancer. *Anticancer Res* 2012;32:2331-36.
25. Uhlenbruck G, Van Leendert R, Schneider B et al. Reduced side-effects of adjuvant hormone therapy in breast cancer patients by complementary medicine. *In Vivo* 2010;24(5):799-802.
26. Wagner S. Komplementärmedizinische Begleitung des Aromatase-Inhibitor-induzierten Arthralgie-Syndroms (AIA) mit Bromelain – Eine NATUM-unterstützte Beobachtungsstudie. *Senologie – Zeitschrift für Mammadiagnostik und -therapie* 2015; 12-A145.
27. Bae K, Yoo HS, Lamoury G et al. Acupuncture for Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia: A Systematic Review. *Integr Cancer Ther* 2015;14(6):496-502.