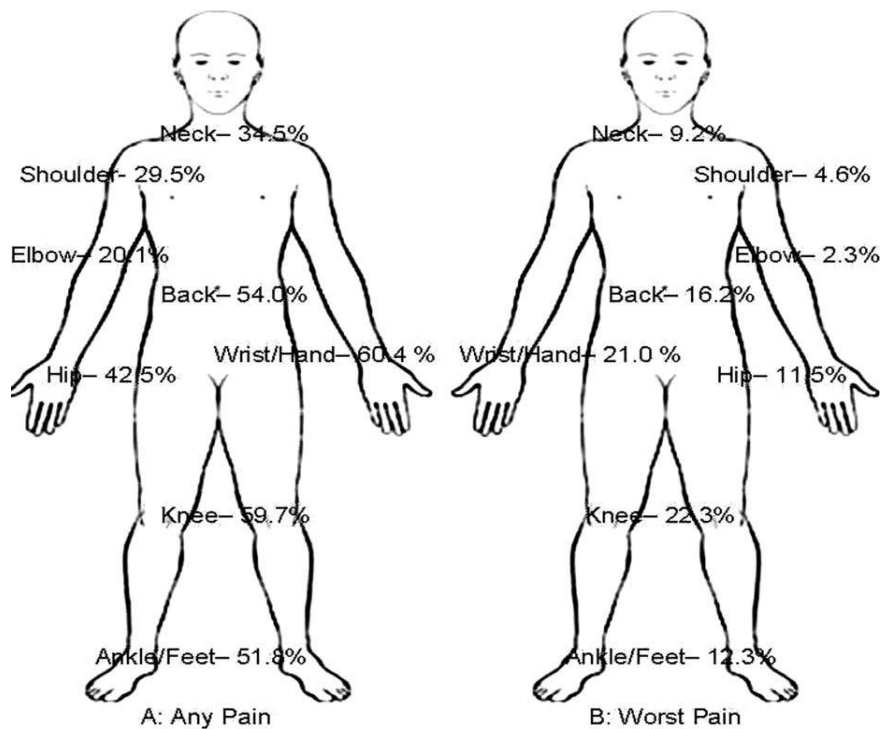


# Gewrichtsklachten door hormoontherapie na borstkanker: belasten of ontzien?

Hoe te handelen door de oncologiefysiotherapeut?



Mireille Lauret Roemers

Utrecht, 1 oktober 2010

Plaatje voorpagina:

Common sites of (A) any joint pain and (B) the worst pain are illustrated in patients with breast cancer who had aromatase inhibitor-related arthralgia. Uit: Jun J. Mao et al., Patterns and Risk factors Associated with aromatase inhibitor-related arthralgia amongst breast cancer survivors, *Cancer* 2009;115:3631-9, [www. Interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com), June 2009, pagina 3636.

## *Samenvatting*

In dit artikel wordt voor het oncologiefysiotherapeutisch werkveld uitgelegd wat de mogelijkheden zijn bij borstkankerpatiënten die gewrichtsklachten hebben door hormoontherapie. De tot nu toe bekende gewrichtsklachten door hormoontherapie namelijk artralgie, artritis en het Carpaal Tunnel Syndroom (CTS) worden beschreven. Uit literatuuronderzoek blijkt dat er geen specifieke meetinstrumenten zijn voor deze hormoongerelateerde gewrichtsklachten. Ook de manier van belasten en trainen is voor deze patiëntengroep niet specifiek onderzocht. Wel kan worden gesteld dat bij artralgieklachten kan worden getraind met een opbouwend schema onder begeleiding van een oncologiefysiotherapeut die bekend is met de verschillende fases van de ziekte en bijbehorend herstel. Bij artritis en bij CTS moet eerst een stabiele situatie worden gecreëerd met behulp van een specialist alvorens de fysiotherapeutische training kan worden gestart.

**Zoektermen:** Aromatase inhibitors, Breast cancer, Arthritis, Adverse effects, Treatment.

## *Aanleiding*

Een op de negen vrouwen in Nederland wordt tijdens haar leven getroffen door de ziekte borstkanker. Dat zijn er ongeveer 13.000 per jaar. Vijfenzeventig procent van alle soorten borstkanker lijkt hormoongevoelig te zijn en wordt hiervoor behandeld met hormoontherapie.<sup>7</sup> Door deze behandeling worden vrouwen in de overgang gebracht. Dertig tot 50% van de borstkankerpatiënten in de fysiotherapiepraktijk klaagt tijdens het gebruik van hormoontherapie over gewrichtsklachten als pijn, stijfheid, zwelling en soms roodheid of tintelingen.<sup>3,10</sup> Enkele maanden na de start van hormoontherapie nemen de subjectieve gewrichtsklachten zoals pijn en stijfheid toe en na twee tot drie jaar lijken die gewrichtsklachten weer af te nemen.<sup>1,2</sup>

Uit diverse onderzoeken blijkt dat na borstkanker conditietraining is geïndiceerd.<sup>8,9,10</sup> Oefentherapie bij hormoontherapie lijkt effectief wat betreft gewrichtspijnvermindering,<sup>10</sup> functieherstel,<sup>9</sup> uithoudingsvermogen<sup>9</sup> en kwaliteit van leven.<sup>8,9</sup> Voldoende lichaamsbeweging en eventueel medicatie die de botafbraak remmen lijken effectieve maatregelen voor patiënten met een verhoogd risico op botverlies door hormoontherapie.<sup>7</sup> Wanneer patiënten die behandeld worden met hormoontherapie voor conditieherstel komen trainen en deze gewrichtsklachten aangeven, is onduidelijk om wat voor soort gewrichtsklachten het precies gaat. Wanneer mag worden belast en wanneer niet? Pijn kan een direct of indirect gevolg van tumorgroei zijn. Pijn kan ontstaan door pathologische breuken, door infectie of door obstructie.<sup>1</sup> Pijn kan ook als gevolg van de chemotherapie optreden, zoals polyneuropathie of gewrichtspijn door oestrogeentekort omdat de eierstokken worden uitgeschakeld.<sup>2</sup> Verder kan chirurgische pijn zoals fantoompijn een oorzaak zijn.<sup>1</sup> Het is belangrijk te realiseren dat adipositas mede gewrichtspijn kan veroorzaken.<sup>1,3</sup>

Het doel van deze literatuurstudie is het inzichtelijk maken van de tot nu toe bekende gewrichtsklachten, gerelateerd aan hormoontherapie bij borstkankerpatiënten, zodat gericht behandeld kan worden binnen het oncologiefysiotherapeutisch werkveld.

### *Het gebruik van anti-hormonen of aromataseremmers bij borstkankerpatiënten*

Wanneer de borstkanker primair hormoongevoelig is, betekent dit dat de kanker op cellulair niveau oestrogeenreceptoren bevat. De binding van oestrogeen aan deze receptoren kan de groei van de borstkanker stimuleren. Het werkt als het ware als een sleutel (oestrogeen) om het slot (receptor) van de motor mee te starten. Elke hormoonbehandeling heeft als doel het hormonale milieu in het lichaam zo te veranderen dat de hormoongevoelige tumor niet meer kan groeien: er wordt als het ware een nepsleutel gemaakt (hormoontherapie) die op het slot past zodat er geen andere sleutel meer op kan. Bij borstkanker worden hiervoor anti-oestrogenen en/of aromataseremmers gebruikt.<sup>1,2</sup> Anti-oestrogene tamoxifen (Nolvadex<sup>®</sup>) zorgt voor een blokkering van oestrogeenreceptoren bij hormoongevoelige aandoeningen als borstkanker. Aromataseremmers remmen het enzym aromatase welke normaal gesproken zorgt voor de omzetting van mannelijk hormoon in vrouwelijk hormoon. Hierdoor ontstaat oestrogeendeprivatie (onderdrukking), gepaard gaand met vermindering van de botmineraaldichtheid.<sup>4</sup> Oestrogeendeprivatie versterkt tevens de nociceptieve pijn.<sup>4</sup> Voorbeelden van bekende aromataseremmers zijn anastrozol (Arimidex<sup>®</sup>), letrozol (Femara<sup>®</sup>) en exemestaan (Aromasin<sup>®</sup>). Aromatase bevindt zich in 60–70% van de hormoongevoelige mammacarcinomen. Aromataseremmers worden toegepast bij de behandeling van chirurgisch verwijderbare hormoongevoelige borstkankers (adjuvant gebruik) en de behandeling van niet meer chirurgisch verwijderbare en/of gemetastaseerde hormoongevoelig borstkanker. Ondanks aantasting van de botdichtheid hebben aromataseremmers een belangrijke plaats gekregen in de gemetastaseerde (palliatieve) en in de adjuvante situatie. Dit komt door betere lange termijn effecten op het tegengaan van recidivering van de kanker.<sup>10</sup> Aangezien aromataseremmers geen invloed hebben op de oestrogeenproductie ter hoogte van de eierstokken, kunnen ze alleen gebruikt worden door postmenopauzale vrouwen.

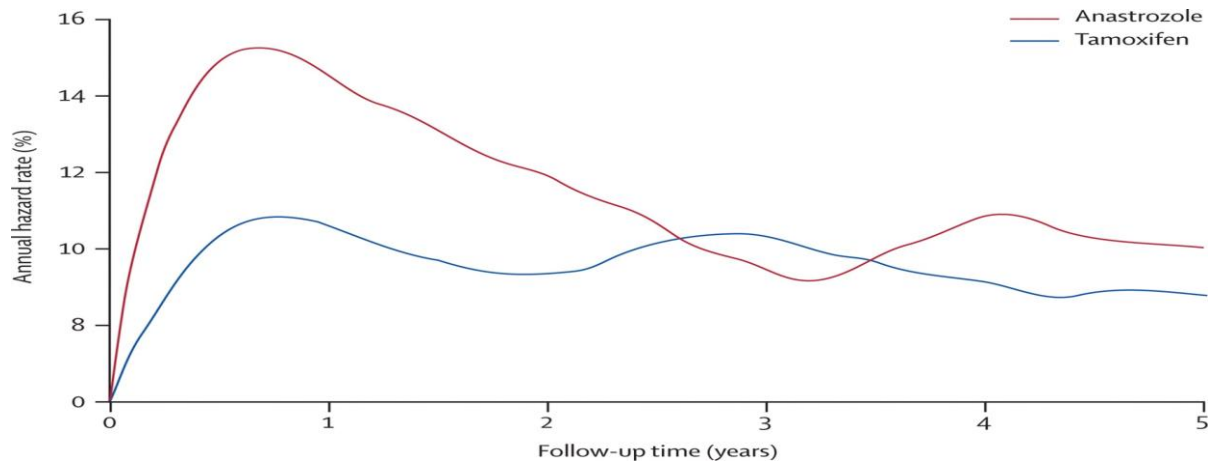
Het is raadzaam dat, vóór men start met deze medicatie, eerst een nulmeting wordt gedaan van de botdichtheid. Dit kan met de zogenaamde botdensitometrie. Bij osteopenie en/of osteoporose wordt toevoeging van een bisfosfonaat geadviseerd. Enkele prospectieve studies worden gedaan naar de effecten van bisfosfonaten als adjuvante therapie bij borstkankerpatiënten tegen botdichtheidvermindering en tegen gewrichtsklachten.<sup>3</sup>

### *Soorten gewrichtsklachten bij gebruik van anti-hormonen en aromataseremmers*

Bijwerkingen in de gewrichten door gebruik van hormoontherapie blijken zich te uiten in het artralgiesyndroom. Dit is een verzamelnaam voor drie bekende verschillende ziektebeelden: artralgie, artritis en het carpaaltunnelsyndroom (CTS).<sup>4,12</sup> Artralgie is omschreven als duidelijk waarneembare pijn en stijfheid in de gewrichten zonder afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek.<sup>1</sup> De klinische presentatie is: bilateraal met symmetrische pijn in handen, knieën, heupen, enkels of voeten. Ochtendstijfheid langer dan een uur is hierbij opvallend.<sup>1</sup> Artritis geeft duidelijk waarneembare en meetbare ontstekingsverschijnselen bij het onderzoek van de gewrichten: ochtendstijfheid langer dan een uur, lokale gewrichtszwelling die meestal symmetrisch in het lichaam voorkomen, soms gepaard gaand met roodheid, drukpijnlijkheid, en uiteindelijk zelfs structurele veranderingen met functieverlies. Bij artritis komt de pijnbeleving niet alleen uit nociceptieve activiteit in het gewricht, maar er is ook een verhoogde nociceptieve input in het centraal zenuwstelsel.<sup>1</sup> Het lijkt dat oestrogeen ook invloed heeft op pijngevoeligheid in het centrale zenuwstelsel.<sup>2</sup> Het carpaaltunnelsyndroom, ook wel CTS genoemd, houdt in dat een afknelling van zenuw- of peesstructuren in het handwortelgewricht plaatsvindt. Meestal veroorzaakt dit compressieneuropathie van de n. medianus, dat gepaard gaat met krachtsvermindering en tendosynoviale veranderingen.<sup>1,3</sup> Uit MRI onderzoek bij CTS tijdens hormoontherapie blijkt dat het synovium verdikt is en intra-articulair vocht wordt waargenomen bij gewrichtsklachten van patiënten die aromataseremmers gebruikten.<sup>6</sup>

Er zijn aanwijzingen dat deze genoemde gewrichtsklachten meer voorkomen bij gebruik van aromataseremmers dan bij gebruik van anti-oestrogenen. De ATAC-trial<sup>1</sup> waarbij de gewrichtsreacties op anti-hormonen en aromataseremmers werden vergeleken is hier een goed voorbeeld van. Opvallend is dat de gewrichtsklachten vooral hevig optreden vanaf en tijdens de eerste twee jaar van de behandeling en daarna af lijken te nemen, en dat aromataseremmers meer gewrichtsklachten geven ten opzichte van anti-oestrogeengebruik ( $p < 0,0001$ ).<sup>1</sup> Ook adjuvante studies van de Intergroup Exemestane Study (IES),<sup>3,10</sup> van de National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group,<sup>10</sup> de Breast International Group (BIG)<sup>2</sup> en de MA.17 trial<sup>2</sup> rapporteerden een significant hogere incidentie ( $p < 0,001$ ) van artralgie bij het gebruik van de aromataseremmer anastrozol in vergelijking met tamoxifen (zie figuur 1).<sup>1</sup>

*Figuur 1.* Afgevlakte risicopercentages (y-as) van nieuw gemelde gewrichtsklachten tijdens de behandeling van 5 jaar (x-as) met anastrozol (aromataseremmer) of tamoxifen (anti-oestrogeen) door vrouwen die geen klachten hadden bij de start van de ATAC-studie.<sup>1</sup>



## *Klinimetrie*

Er zijn gevalideerde Quality Of Life vragenlijsten beschreven, die ook artralgie van het bewegingsapparaat in kaart kunnen brengen, zoals de Functional Assessment of Cancer Therapy Breast + Endocrine Scale (FACT-B+ES)<sup>1,2</sup> en de Menopause-specific Quality of Life Questionnaire (MENQOL)<sup>1,2</sup>. Verder beschrijft men de Short-Form 36-item Health Survey (SF-36).<sup>1,2</sup> Helaas zijn deze lijsten niet in het Nederlands vertaald. Voor hormoontherapie-gerelateerde gewrichtsklachten zijn geen specifieke meetinstrumenten beschreven.

Wel kan de Health Assessment Questionnaire (HAQ) vragenlijst gebruikt worden.<sup>5</sup> De HAQ is een door de patiënt in te vullen vragenlijst, die moeilijkheden bij het uitvoeren van activiteiten in het dagelijks leven meet. Er kunnen bepaalde gedeeltes uit de vragenlijst gekozen worden voor specifieke functie- of gewrichtsklachten.<sup>5</sup>

Als meetinstrument voor pijn wordt de lineaire of numerieke Visuele Analoge Schaal: VAS-score gebruikt.<sup>1</sup> Het nadeel hiervan is de inter- en intra-beoordelaars-betrouwbaarheid, maar als steeds op dezelfde manier de VAS wordt afgenomen door dezelfde fysiotherapeut, kan de VAS als voortgangsmetinstrument worden gebruikt.<sup>5</sup>

Voor objectieve meting en evaluatie van de mobiliteit van de gewrichten is de Escola Paulista de Medicina-Range Of Motion (EPM-ROM) schaal bruikbaar.<sup>5</sup> De mobiliteit van verschillende gewrichten (elleboog, pols, duim, vingers, heup, knie en enkel) wordt gemeten met een goniometer. In totaal worden er 10 metingen gedaan. Elke score varieert van 0 ('gehele beweging mogelijk') tot 3 ('ernstige stoornis'). De totaalscore varieert van 0 tot 30 punten per lichaamshelft.

Voor het objectief meten en evalueren van de spierkracht is de handheld dynamometer geschikt.<sup>5</sup> Discussie blijft dat de mate van pijn de uitslag van mobiliteit en kracht kan beïnvloeden. De Elbow Function Assessment (EFA) en de Shoulder Function Assessment (SFA) zijn samengestelde specifieke instrumenten die gedeeltelijk door de patiënt zelf en gedeeltelijk door de fysiotherapeut worden ingevuld.<sup>5</sup> Er wordt een VAS-score bepaald, een activiteitenlijst rondom dat gewricht ingevuld en een ROM gemeten betreffende dat gewricht.

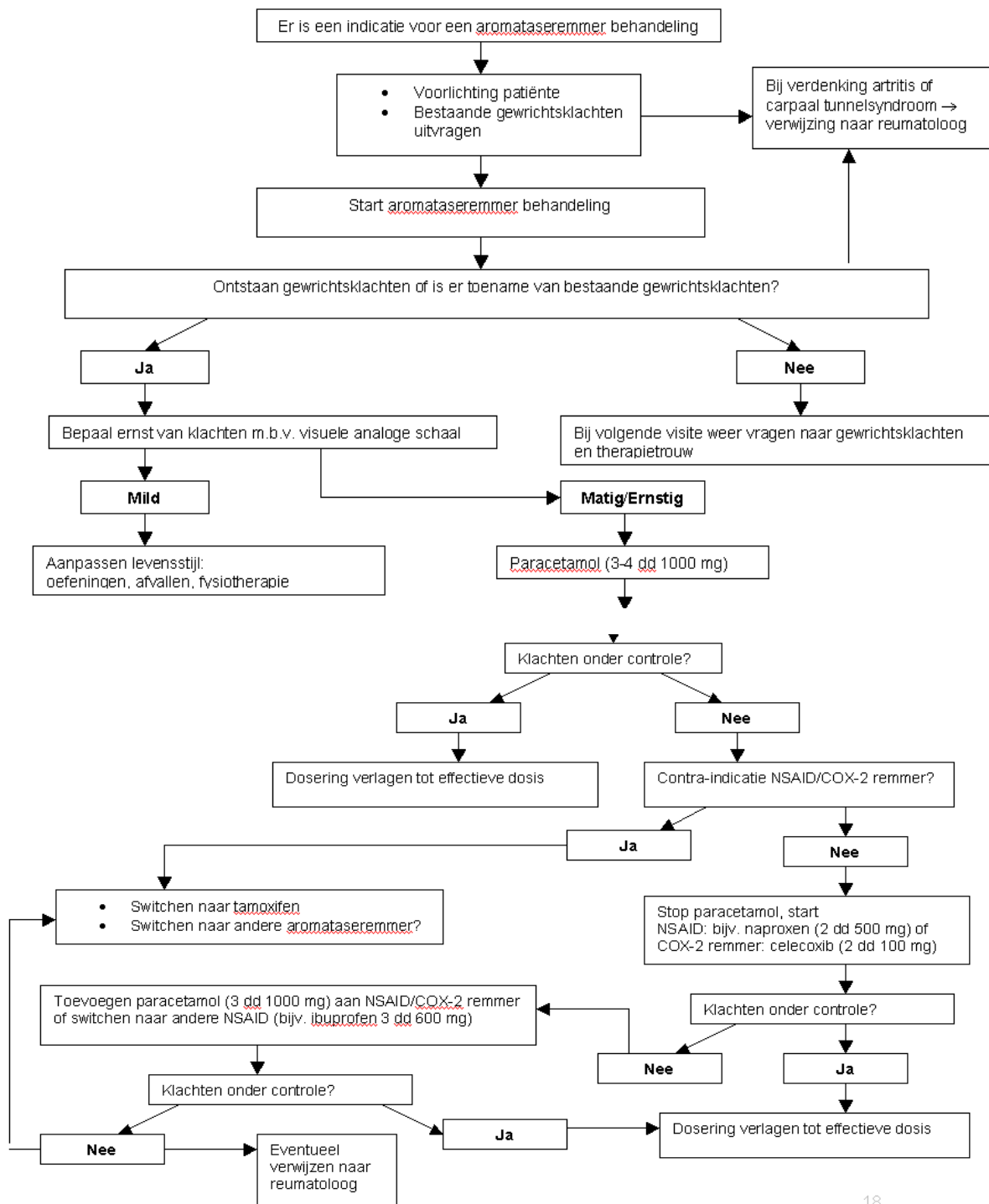


### *De fysiotherapeutische behandeling: belasten of ontzien?*

Hoe te handelen als oncologiefysiotherapeut? Gewrichtsonderzoek vindt plaats op de manier zoals de Koninklijk Nederlands Genootschap voor Fysiotherapie (KNGF)-richtlijn Reumatoïde Arthritis aangeeft.<sup>5</sup> Onderzocht dient te worden of de gewrichtsklachten gelokaliseerd of gegeneraliseerd zijn en of de gewrichtsklachten symmetrisch of asymmetrisch voorkomen.<sup>1</sup> Tevens is van belang of er in geval van pijn sprake is van acute of chronische pijn. Nagevraagd dient te worden of er sprake is van pijn in rust, tijdens beweging, nachtelijke pijn, en/of startpijn. Bij geringe klachten zonder meetbare veranderingen van het gewricht of functionele beperkingen worden adviezen gegeven rondom meer bewegen en voor een opbouwend trainingsprogramma.<sup>1,4</sup> Dit onder begeleiding van de oncologie fysiotherapeut met dé specifieke kennis over het ziekteproces en de behandelingen die hiervoor tot nu toe worden gegeven.<sup>1,4</sup> Er zijn tot op heden geen artikelen die specifieke trainingsprogramma's op maat voorschrijven. Bij klachten die zodanig zijn dat deze het algemeen functioneren beperken en bij meetbare veranderingen van het gewricht is overleg met de reumatoloog of begeleidend specialist noodzakelijk.<sup>1,4</sup> Wanneer noodzakelijk kan de reumatoloog of begeleidend specialist starten met de farmacologische interventie.<sup>1</sup> Fysiotherapeutische interventie als training, massage en fysiotherapie of compressie wordt niet gericht beschreven voor deze hormoongerelateerde gewrichtsklachten. Aangegeven wordt dat training, gericht op algeheel conditieherstel bij borstkankerpatiënten, zeer effectief blijkt te zijn. Conditietraining, krachttraining en groepstraining worden veelal genoemd.<sup>8,9</sup> Dit wordt echter niet specifiek gerelateerd aan het artralgiesyndroom. Naast levensstijlaanpassingen, medicijnen en het overstappen op een andere aromataseremmer of tamoxifen is dus nog weinig bekend over andere mogelijkheden om deze gewrichtsklachten te behandelen.<sup>1,10</sup> Door Coleman et al.<sup>4</sup> is een "stappenplan voor behandeling aromataseremmer geïnduceerde gewrichtsklachten" beschreven (zie figuur 2). De wetenschap dat 90-95% van de artralgiëklachten binnen 6-18 maanden na het stoppen van de hormoontherapie en aromataseremmers verdwijnt, is een belangrijke stimulans voor de patiënt om door te gaan met de hormoontherapie en met de algehele conditiehersteltraining.<sup>10</sup> Dit geldt niet voor onbehandelde artritis en CTS.<sup>10</sup> Daarom is het belangrijk dat gewrichtsklachten tijdig en goed in kaart worden gebracht, zodat effectief kan worden behandeld. Volgens het plan van Coleman et al.<sup>4</sup> dienen bij de start van de medicatie bekende maatregelen als een nulmeting met een botdensitometrie en evt bisfosfonaten ter voorkoming van botverlies te worden

genomen door de specialist en worden calcium- en vitamine D3 supplementen voorgeschreven.

*Figuur 2: Stappenplan voor de behandeling aromataseremmer-geïnduceerde gewrichtsklachten.<sup>1</sup>*



## *Discussie*

Het verdient aanbeveling om nader te onderzoeken wat de beste manier van meten en trainen is bij borstkankerpatiënten met gewrichtsklachten ontstaan door hormoontherapie. Om zodoende deze patiënten zo effectief mogelijk te begeleiden tijdens het algeheel en conditioneel herstel. Voor de gezondheidsproblemen die samenhangen met de gewrichtsaandoening RA is in Nederland een breed scala aan meetinstrumenten beschikbaar. Dat is een andere groep patiënten, maar aangezien diverse artikelen<sup>1,4,10</sup> bij hormoongerelateerde gewrichtsklachten artritis en CTS naar de reumatoloog refereren om een behandeltraject in te gaan, lijkt het zinvol om deze meetinstrumenten ook voor hormoongerelateerde gewrichtsklachten te gebruiken. Zo zou in kaart kunnen worden gebracht wat de algemene en specifieke klachten zijn en hoe deze zich ontwikkelen. Ook lijkt het zinvol om borstkankerpatiënten met gewrichtsklachten door de oncologiefysiotherapeut te begeleiden, omdat hij/zij in staat moet zijn een goede inschatting te maken van de ziekte en de herstelfase waarin de patiënt met hormoontherapie gerelateerde gewrichtsklachten zich bevindt.

## *Conclusie*

Gewrichtsklachten zijn een veel voorkomende bijwerking van hormoontherapie bij borstkanker en zijn tot nu toe duidelijk te onderscheiden in drie vormen, namelijk artralgie, artritis en CTS. Artralgie geeft alleen subjectieve pijn, artritis geeft zwelling en meetbare veranderingen in het bloedbeeld en het CTS geeft handwortelpijn met een intra-articulaire zwelling met soms meetbaar zenuwprickelverstoring en krachtsverlies hierdoor tot gevolg. Voor het specifiek inventariseren door de oncologiefysiotherapeut van ‘de beschreven gewrichtsklachten bij borstkankerpatiënten door hormoontherapie’ zijn geen meetinstrumenten beschreven. Meetinstrumenten vanuit de richtlijn RA lijken bruikbaar. Hoe je kunt belasten en op welke manier deze patiënten te trainen, is ook niet in de literatuur onderbouwd. Wel worden kracht- en conditietraining voor algeheel herstel na kanker gestimuleerd.<sup>8,9</sup> Bij artralgieklachten kan men gedoseerd belasten onder begeleiding van een oncologiefysiotherapeut, maar bij artritis en het CTS moet eerst een stabiele situatie gecreëerd worden door een specialist. Een helder stappenplan geeft aan hoe de oncologiefysiotherapeut zou kunnen handelen of doorverwijzen bij de beschreven gewrichtsklachten zoals in figuur 2 is weergegeven.

## Literatuur

1. Boven E. , W.F. Lems et al. Diagnostiek en behandeling van gewrichtsklachten geïnduceerd door aromataseremmers. Nederlands Tijdschrift voor Oncologie 2009 :6 :201-10
2. Burstein, H.J. Aromatase inhibitor- associated arthralgia syndrome. Breast 2007- 16; 223-234, review.
3. Chlebowski, R.T. Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgias, Journal of Clinical Oncology 2009, 4932-4934, review.
4. Coleman, R.E., W.W. Bolten et al. Aromatase inhibitor-induced arthralgia: Clinical experience and treatment recommendations. Cancer Treatment Review, 2008: 34; 275-82.
5. KNGF Richtlijn Reumatoïde Artritis Praktijk Richtlijn: verantwoording en toelichting: B. Diagnostisch proces : B.6. Meetinstrumenten, richtlijn 2008, Versie 20-2008, onder redactie van E. J. Hurkmans et al.
6. Morales L. Prospective study to assess short-term intra-articular and tendosynovial changes in the aromatase inhibitor-associated arthralgia syndrome. Journal of Clinical Oncology 2008;26:3147-52
7. Oncoline Richtlijn Mammacarcinoom, [www.oncoline.nl](http://www.oncoline.nl). Datum Goedkeuring: 2008-09-01, Verantwoording: NABON, Versie: 1.1, Type: Landelijke richtlijn Mammacarcinoom, laatst bekeken door mij op 06-05-2010 om 13.00 uur.
8. Rogers, L.Q. Physical activity and health outcomes three months after completing a physical activity behavior change intervention: persistent and delayed effects. Medical Science of Sports Exercise. 2009 Apr;41(4):935-46.
9. Spence, R.R., Heesch, K.C., Brown, W.J. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. Cancer Treatment Review, 2010 Apr; 36(2):185-94. Epub 2009 Dec 4.
10. Thorne, C. Management of arthralgias associated with aromatase inhibitor therapy, review article. Current oncology 2007: 14, supplement 1, S11-19.