

Stellatumblockade mit Procain bei Hitzewallungen und Schlafstörungen unter Antihormontherapie nach Brustkrebs Erkrankung

Sven Soecknick, Dr med.* 

Zusammenfassung: Frauen, die eine Brustkrebs Erkrankung überstanden haben und sich einer Antihormon Therapie (AT) unterziehen müssen, leiden häufig unter Nebenwirkungen wie Hitzewallungen und Schlafstörungen, welche nicht selten die Lebensqualität stark beeinträchtigt. Viele der Betroffenen beenden daher die AT vorzeitig und verringern ihre Überlebenschancen. Leitlinien zur Therapie der Nebenwirkungen empfehlen Gabapentin neben Yoga oder Akupunktur. Die Rolle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Bereitschaft, die AT über Jahre hinweg kontinuierlich einzunehmen muss neu bewertet werden und erfordert neue und wirksame Therapien. Für die Stellatumblockade (SGB) wurden bereits Nachweise für Sicherheit und Wirksamkeit erbracht und sie hat sich auch als wirksamer als Pregabalin gezeigt, ohne dessen Nebenwirkungspotential aufzuweisen. Allerdings fehlen noch praktische Leitlinien für den langfristigen Einsatz von SGB. Wir haben in erster Linie Procain anstelle von Bupivacain verwendet, da wir davon ausgingen, dass eine vergleichbare Wirksamkeit mit geringeren toxischen Risiken einhergeht. 29 Brustkrebspatientinnen mit schweren Hitzewallungen und Schlafstörungen unter AT erhielten SGB mit Procain. In Tagebüchern wurden über 24 Wochen die Menge und Schwere von Hitzewallungen sowie Schlafqualitätswerte erfasst. Alle Patientinnen nahmen teil und keine lehnte SGB ab. Jeder Patientin erhielt alle 4 Wochen eine SGB, ohne dass Nebenwirkungen beobachtet wurden. Die wöchentlichen Scores von Hitzewallungen und Schlafstörungen sanken gegenüber dem Ausgangswert um $-33,6\%$ ($P < 0,01$) (Hitzewallungen) und $-22,3\%$ ($P < 0,01$) (Schlafstörungen) nach 4 Wochen und um $-58,8\%$ ($P < 0,01$) (Hitzewallungen) und $-50,8\%$ ($P < 0,01$) (Schlafstörungen) nach 24 Wochen. Eine wellenförmige Reduktion der Nebenwirkungen deutete auf eine begrenzte Wirkung einer einzelnen SGB während der kontinuierlichen AT hin. Wir haben gezeigt, dass Procain bei SGB genauso wirksam ist wie Bupivacain, jedoch mit geringeren Risiken und Kosten. Es wurde eine hochsignifikante Reduzierung von Hitzewallungen und Schlafstörungen nach 4 und 24 Wochen festgestellt. Wir kommen zu dem Schluss, dass Patientinnen nach überstandener Brustkrebs Erkrankung eine individuelle Behandlung mit SGB benötigen. Daher sollte die SGB als wertvolle Methode zur Behandlung von Nebenwirkungen bei Frauen nach Brustkrebs Erkrankung, die sich einer ET unterziehen müssen, Eingang in Leitlinien und tägliche Routinen finden.

Abkürzungen: AI = Aromatasehemmer, AMG = Arzneimittelgesetz, BfAR = Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, CI = Konfidenzintervall, CNS = Zentralnervensystem, DAEA = Diethylaminoethanol, AT = Antihormontherapie, KBV = Kassenärztliche Bundesvereinigung, LA = Lokalanästhetika, NIS = nicht-interventionelle Studie, NT = Neuraltherapie, PABA = Para-Amino-Benzoe-Säure, PSQI = Pittsburgh Schlaf Qualitäts Index, SD = Schlafstörung, SGB = Stellatumblockade, SSRI = selektiver Serotonin-Wiederaufnahmehemmer.

Schlüsselwörter: Stellatumblockade, Brustkrebs, Hitzewallungen, Neuraltherapie, Procain

Diese Studie wurde lediglich vom Autor bezahlt.
Der Autor (Sven Soecknick) hat vollen Zugriff auf alle Daten und trägt die Verantwortung für die Veröffentlichung.
Es wurden keine weiteren Sponsorengelder bereitgestellt.
Der Autor erklärt, dass keine Interessenkonflikte bestehen.
Alle während dieser Studie generierten oder analysierten Daten sind in diesem veröffentlichten Artikel [und seinen ergänzenden Informationsdateien] enthalten.

Die Teilnehmerinnen wurden regulär im Gesundheitssystem behandelt.
Es wurde keine weitere Therapie verweigert.
Das in der Studie verwendete Medikament (Procain) ist ein bekanntes Lokalanästhetikum und wird seit Jahrzehnten regelmäßig verwendet.
Ziel der Studie war es nicht, weitere Informationen über unbekannte Wirkungen oder Nebenwirkungen zu erhalten.
Aufgrund des Charakters einer NIS ist es lediglich erforderlich, die Studie anzukündigen. Die Studie wurde beim BfARM unter der Nummer 1809 als NIS (Nicht-interventionelle Studie) unter Vorlage eines medizinischen Beobachtungsplans registriert und akzeptiert. Das gleiche Verfahren wurde bei der KBV, einer deutschen Einrichtung zur Regelung und Kontrolle der ärztlichen Arbeit, durchgeführt. Weitere Genehmigungen waren nicht erforderlich.

a Neuraltherapie und Akupunktur, Lübeck, Deutschland.

*Korrespondenz: Sven Soecknick, Neuraltherapie und Akupunktur, Meesenring 1, 23566 Lübeck, Deutschland (E-Mail: dr.soecknick@naturmedizin-luebeck.de).

Copyright © 2024 der/die Autor(en).
Veröffentlicht von Wolters Kluwer Health, Inc.

Dies ist ein Open-Access- Artikel, der unter der Creative Commons Attribution License 4.0(CCBY) veröffentlicht wird, die die uneingeschränkte Nutzung, Verbreitung und Reproduktion in jedem Medium erlaubt, sofern das Originalwerk ordnungsgemäß zitiert wird.

Zitierweise für diesen Artikel:

Soecknick S. Stellate ganglion block with procaine in breast cancer survivors with hot flashes and sleep disturbances undergoing Endocrine Therapy. *Medicine* 2024;103:2(e36848).

Eingegangen: 16. Juli 2023 / In endgültiger Form eingegangen: 8. Dezember 2023 / Angenommen: 13. Dezember 2023

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000036848>

1. Einleitung

Brustkrebs ist die häufigste Krebsart bei Frauen. Da es sich in 75% um Hormon Rezeptor positive Tumoren handelt, ist die adjuvante Antihormontherapie (AT) nach wie vor die Standardbehandlung nach Operation, adjuvanter Chemotherapie und Bestrahlung für diese Patientinnen. Aktuelle Leitlinien empfehlen eine 5- bis 10-jährige AT mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern. Diese ist in aktuellen Leitlinien mit dem höchsten Evidenz Level empfohlen (++) [1].

Die Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Toxizität von Tamoxifen und auch sein Nutzen sind seit Jahrzehnten bekannt [2]. Trotzdem wird der Erfolg der AT häufig durch Nebenwirkungen begrenzt. Die häufigsten davon sind Hitzewallungen (64%), vaginale Trockenheit (35%) und Schlafstörungen (36%). Aromataseinhibitoren (AI) lösen auch Hitzewallungen und Schlafstörungen in der gleichen Größenordnung aus, führen aber auch zu Osteoporose, erhöhtem kardiovaskulärem Risiko und muskulo-skeletalen Symptomen (3,4). Insgesamt zeigen verschiedene Studien geringere Nebenwirkungsraten der AT, als wenn Patientinnen, wie aktuellere Online Umfragen zeigen, direkt befragt werden. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die AT das Risiko eines erneuten Auftretens von Brustkrebs erheblich senken kann.

Trotz der nachgewiesenen Wirkung der AT ist das Risiko eines Rezidivs in den ersten drei Jahren nach der Erstdiagnose und Therapie am höchsten. 36% der Frauen nach Brustkrebserkrankung beenden jedoch die AT aufgrund der Nebenwirkungen frühzeitig (zwischen 25 Monaten und 4,1 Jahren) [7]. Partridge et al. berichteten über einen Gesamtrückgang von 50 % bis zum 4. Therapiejahr. Daher scheint die Unterschätzung verbleibender Nebenwirkungen durch Ärzte einer kürzlich erfolgten Chemo- oder Strahlentherapie zu Beginn einer AT eine wichtige Rolle zu spielen. Regelmäßige Nachuntersuchungen, bei denen Patientinnen ihre Wahrnehmungen, Überzeugungen und Leiden frei äußern können, scheinen die Einhaltung der AT deutlich zu verbessern [9].

Andererseits ist eine ausreichende gleichzeitige Behandlung der Nebenwirkungen der AT erforderlich. Sie ist genauso wichtig wie die AT selbst, denn die Nebenwirkungen stellen den Hauptgrund für die Einstellung der AT dar [10,11].

Bezüglich Hitzewallungen und Schlafstörungen empfehlen aktuelle Leitlinien Venlafaxin, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Gabapentin [1]. Allerdings haben diese Medikamente oft erhebliche zusätzliche Nebenwirkungen. Daher neigen Patienten dazu, diese begleitenden Therapien ebenfalls abzulehnen. Moderate Ergebnisse wurden für die Akupunktur [12] und Yoga erzielt. [13].

Aufgrund der besonderen Rolle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einhaltung der AT über einen Zeitraum von 5 bis 10 Jahren sind weitere wirksame Therapien erforderlich. Mit zunehmendem Verständnis der Pathophysiologie scheinen Hitzewallungen, Schlafstörungen und vasomotorische Symptome als Reaktion auf eine schnell abnehmende Östrogenproduktion aufzutreten [14–16]. Lipov et al. präsentierten nicht nur eine neurophysiologische Theorie für Hitzewallungen. [17] Sie postulierten einen deaktivierten Noradrenalinweg im Gehirn, der durch verringerte Konzentrationen des Nervenwachstumsfaktors aufgrund von Tamoxifen verursacht wird. Sie zeigten auch, dass Stellatumblockade (SGB) eine wirksame Therapie zur Linderung von Hitzewallungen sein kann, indem sie das sympathische Nervensystem unterbricht. [18–20] Haest et al [21] sahen auch die Ursache von Hitzewallungen in einer Thermoregulationsstörung im Hypothalamus, ausgelöst durch Östrogenentzug. Sie sahen in der SGB ebenfalls eine wirksame Behandlung für Patientinnen unter AT nach Brustkrebserkrankung mit vasomotorischen Symptomen und/oder Schlafstörungen.

Othman et al. [22] zeigten, dass SGB im Vergleich zu Pregabalin eine bessere Wirksamkeit bei der Behandlung von Hitzewallungen nach Brustkrebs aufweist.

Die SGB, die seit Jahrzehnten als sichere und wirksame Methode für verschiedene Indikationen eingesetzt wird, hat sich als sicherere und wirksamere Behandlung von Hitzewallungen und Schlafstörungen bei Brustkrebsüberlebenden erwiesen als aktuelle pharmakologische Alternativen. [18,19,21,23]

Es fehlen jedoch immer noch große prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien zur SGB bei Hitzewallungen und Schlafstörungen. [24]

In allen früheren, dem Autor bekannten Studien zu SGB bei Brustkrebspatientinnen wurde die SGB vor allem mit Bupivacain unter Einsatz der Fluoroskopie mit Kontrastmittelgabe durchgeführt. Der häufigste Grund für dieses Sicherheitsverfahren dürfte in der höheren Toxizität von Bupivacain im Vergleich zu anderen Lokalanästhetika (LA) wie z.B. Procain, nicht nur intravasal, sondern auch in einer erhöhten periinjektionalen Resorption von Bupivacain liegen. Hierbei kann es insbesondere zu Herzrhythmusstörungen kommen, auch wenn keine Nebenwirkungen auf das Zentralnervensystem (ZNS) vorliegen. Aufgrund der unterschiedlichen Intensität der Blockade durch verschiedene Lokalanästhetika im Nervengewebe sind hochfrequente nozizeptive Afferenzen („feuernde Nerven“) mit niedrigeren Lokalanästhetika-Dosen viel einfacher zu blockieren als niederfrequente Motoneuronen oder taktile Afferenzen. [25]

Basierend auf dieser Erkenntnis gehen wir davon aus, dass nicht die Dauer der LA, die in chirurgischen Situationen erforderlich ist, den therapeutischen Effekt ausmacht, sondern die Unterbrechung der negativen sympathischen neuronalen Rückkopplungsschleifen (sog. Neuronale feedback loops). Das Ziel unserer klinischen Studie war es, für Brustkrebspatientinnen mit Hitzewallungen und Schlafstörungen unter AT, eine praktische, langfristig anwendbare Behandlung mittels SGB zu finden. Um dieses Ziel zu erreichen, bedarf es unserer Meinung nach einer einfachen, aber sicheren Möglichkeit zur Durchführung von SGB, einem kurzwirksamen LA mit vergleichbarer Wirkung wie Bupivacain bei geringerem Nebenwirkungsrisiko und einer einfach zu handhabenden Dokumentation der Nebenwirkungen. Nur so kann eine bei Patientinnen akzeptierte Vorgehensweise bei vertretbarem Kosten-Nutzen-Verhältnis gefunden werden.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studiendesign und -setting

Bei dieser Studie handelte es sich um eine nicht kontrollierte Single-Center-Studie mit weiblichen Brustkrebspatientinnen zur Behandlung von Hitzewallungen und Schlafstörungen mittels SGB.

Die Patientinnen wurden von ihren Gynäkologen oder Onkologen überwiesen. Alle litten unter schweren, die Lebensqualität erheblich beeinflussenden Hitzewallungen und Schlafstörungen und nahmen zwischen April 2014 und September 2017 in der Arztpraxis des Autors (Lübeck, Deutschland) an der Studie teil. Die Teilnahme war freiwillig. Von allen Patientinnen wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt, sowohl für das Studiendesign als auch die SGB-Behandlung. Patientinnen mit Änderung der AT vor weniger als 8 Wochen, einem Karnofski-Index unter 80, schweren Herzerkrankungen, schwerer akuter Infektion, Einnahme von Antikoagulantien (außer niedrig dosiertem Aspirin), akuter Therapie mit SSRI oder Gabapentin und Phobie gegen Spritzen waren von der Studie ausgeschlossen.

2.2. Teilnehmerinnen

29 Brustkrebspatientinnen wurden in die Studie einbezogen. Alle Patientinnen wurden zuvor operiert und zusätzlich einer Chemotherapie unterzogen und/ oder einer Strahlentherapie. Alle Patienten wurden aufgrund ihres Hormonrezeptor-positiven Status einer AT mit Tamoxifen oder AI unterzogen. Keine der Patientinnen hatte Kontraindikationen. Die Altersverteilung, das Tumorstadium, der Menopausen Status und die Art der AT sind in Abbildung 1 dargestellt.

2.3. Messungen

Zur Datenerfassung wurden selbst ausgefüllte Tagebücher verwendet, wie von Sloan et al. Validiert [26] und auch in anderen Studien zu Hitzewallungen verwendet, beispielsweise in der von Haest et al. [21]. Der Flash-Score wurde berechnet (Häufigkeit multipliziert mit dem durchschnittlichen Schweregrad (0 = keine, 1 = leicht, 2 = mäßig, 3 = schwer) multipliziert mit 7 Tagen), um tägliche Schwankungen des Schwitzens aufgrund kurzfristiger anderer Einflüsse als der AT zu reduzieren.

Um die Schlafqualität gemäß dem Pittsburgh Schlaf Qualitäts Index (PSQI) zu messen, mussten sich die Patientinnen morgens auf einer Skala von 0 bis 3 einschätzen (0 = keine Schlafstörung (SD), 1 = niedrige SD, 2 = mäßige SD, 3 = schwer). SD). Der Schlafqualitätsindex wurde ebenfalls wöchentlich berechnet.

2.4. Materialien

Jede SGB- Injektion wurde mit Procain 1 % 5 ml durchgeführt. Aufgrund des Ziels der Studie haben wir Procain 1 % verwendet, um herauszufinden, ob kurzwirksame LA vergleichbare Auswirkungen auf Hitzewallungen und Schlafqualität wie Bupivacain zeigen. Procain ist ein bekanntes Kurzzeit-LA mit einer Wirkung von bis zu 30 Minuten. Seine aktiven Metaboliten Para-Amino-Benzoe-Säure (PABA) und Diethylaminoethanol (DAEA) wirken gefäßerweiternd, entzündungshemmend und membranstabilisierend. Da Procain seit Jahrzehnten in der Neuraltherapie (NT) und Schmerztherapie eingesetzt wird, besteht der eigentliche Zweck kurzfristiger LA wie Procain nicht in der Erzielung einer Lokalanästhesie [17,27]. Vielmehr entsteht die eigentliche Wirkung in der Reorganisation des Nervensystems, einer verbesserten Gewebedurchblutung, einer Entzündungshemmung sowie einer Unterbrechung negativer Feedback-Aktionen (sog. Teufelskreise). [28] Die relative Fettlöslichkeit von Procain ist im Vergleich zu Bupivacain tausendfach niedriger (0,02 vs. 141) [25] und führt zu einem geringeren Herzrisiko im Falle einer Malinjektion. Das in der Vergangenheit häufig genannte hohe Allergiepotezial ist aus neuer Perspektive nicht mehr nachvollziehbar. [25]

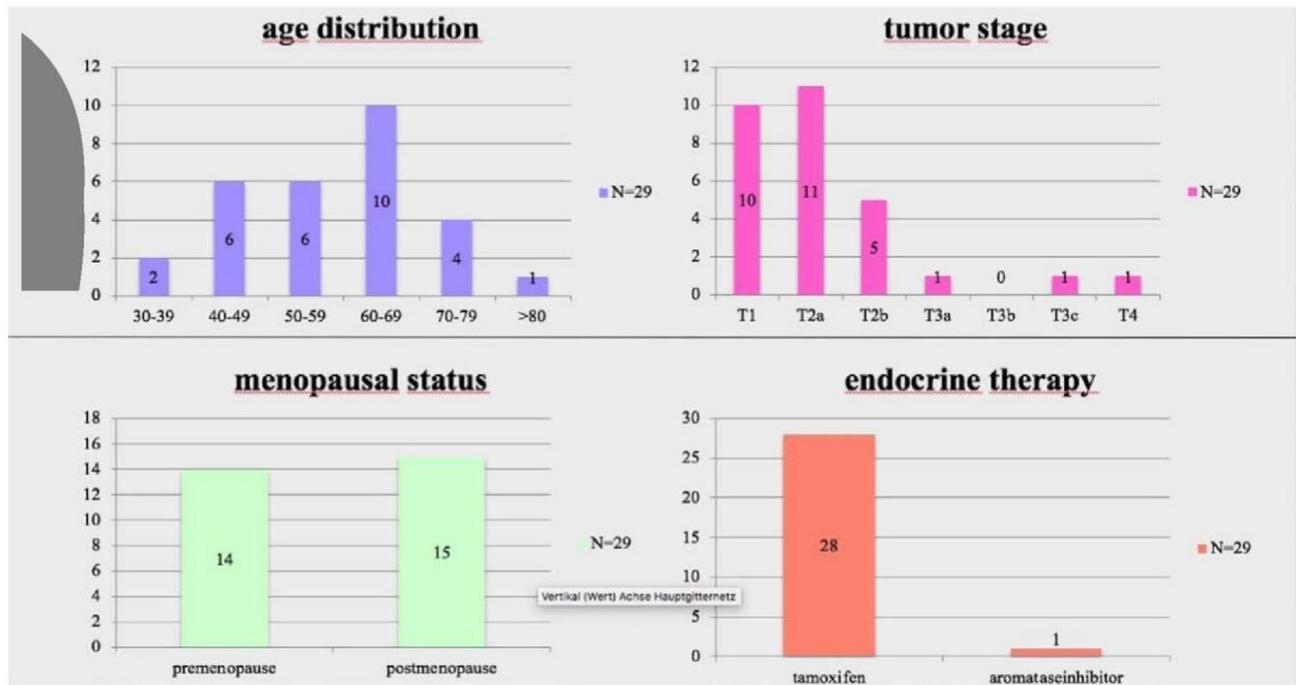


Abbildung 1. Patienten mit unterschiedlichem Alter, Tumorstadium, Menopausen Status und endokriner Therapie.

2.5. Stellatumblockade (SGB)

Vor jeder Injektion überprüfte der Arzt (Autor), dass keines der Ausschlusskriterien erfüllt war. Der Arzt (Autor) verfügt über eine umfangreiche Ausbildung und Erfahrung in der Behandlung von LA und praktiziert seit über 10 Jahren Neuraltherapie zur Behandlung von Schmerzen und anderen Krankheiten. Der Arzt (Autor) besitzt seit 2008 das Ausbildungszertifikat der Internationalen Gesellschaft für Neuraltherapie n. Huneke.

Die SGB wurde nach der von Leriche (1985) und Fontaine und Dosch (1986) beschriebenen, von Fischer modifizierten Technik [29] angewandt, wie 2016 ausführlich beschrieben. [27] Im Vergleich zu den von Anästhesisten meist verwendeten Techniken wird der seitliche Zugang zum Tuberkulum Anterius von C6 bevorzugt.

Dabei kann das neurovaskuläre Bündel (Arteria carotis communis, Nervus vagus und Vena jugularis interna) nach medial von der Injektionszone weg verschoben werden. Einen Millimeter unterhalb des tuberkulum anterior, nach doppelter negativer Aspiration von Blut und Liquor, sowie nach einer Probeinjektion von 0,2ml, wurden 5 ml Procaïn 1 % langsam injiziert. Dabei stellte der behandelnde Arzt sicher, dass keine Injektion tiefer als 2 cm erfolgte. Alle SGB- Injektionen wurden vom Autor persönlich verabreicht.

Die korrekt durchgeführte Injektion wurde durch das Vorliegen eines ipsilateralen Horner-Syndroms (Ptosis, Miosis, Enopthalmus), einer konjunktivalen Injektion und einem Temperaturanstieg der ipsilateralen oberen Extremität bestätigt. Alle SGB wurden auf der kontralateralen Seite der erkrankten Brust durchgeführt (bei Erkrankungen beider Brüste wurde die rechte Seite verwendet). Nach der Injektion wurden Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Blutdruck und Vigilanz des Patienten bis zu 30 Minuten lang überwacht.

Bei keiner SGB wurden Nebenwirkungen beobachtet. Insbesondere wurden bei keiner der SGB- Injektionen negative hämodynamische Effekte beobachtet, was, wie bereits auch zuvor berichtet [27], zu erwarten war.

Obwohl die positive Wirkung von LA auf Hitzewallungen und Schlafstörungen bereits nachgewiesen wurde [24,30], scheinen diese nicht durch eine einzige SGB aufgehoben werden zu können. Es scheint allerdings bereits nach einer Injektion zu einem frühen Ansprechen zu kommen [21,31], ohne dass die Symptome ganz verschwinden.

Daraus schlussfolgerten wir, dass Brustkrebspatientinnen unter einem dauerhaften negativen Einfluss kontinuierlicher ET leiden. Sie benötigen daher eine individuelle kontinuierliche Behandlung mit SGB. Forouzanfar stellte ebenfalls länger anhaltende Effekte bei wiederholter SGB fest. [32].

Zusammengefasst erhielt jede Patientin alle 4 Wochen eine SGB, insgesamt 6 Injektionen über 24 Wochen.

2.6. statistische Analyse

Die zu analysierenden Daten wurden durch Tagebücher erfasst. Hierbei wurden der Mittelwert der wöchentlichen Gesamtwerte für Hitzewallungen, wie oben erläutert, sowie die Veränderung des Mittelwerts der Schlafqualität gegenüber dem Ausgangswert zu Grunde gelegt. Die Ausgangswerte für Hitzewallungen und Schlafqualität wurden anhand einer 7-Tage-Dokumentation vor der ersten SGB ermittelt.

Einige Studien zuvor analysierten jede Stufe von Hitzewallungen separat und erstellten einen Gesamtwert für Hitzewallungen.

Othman et al. [22] gaben an, dass bis auf leichte Hitzewallungen ansonsten gleichsinnige Änderungen der Symptome in den verschiedenen Schweregraden nachzuweisen waren.

Da es unser Ziel war, eine praktische Methode zur Beurteilung der Symptome in einer Arztpraxis zu finden, haben wir uns entschieden, den Hitzewallungs-Gesamtscore zur Beurteilung des Verlaufs von Hitzewallungen zu verwenden. Grundlage der Analyse dieser Studie waren deskriptive Summenstatistiken (Mittelwerte, Standardabweichungen und Prozentsätze).

Es wurde die generalisierte Schätzgleichungsmethode (GEE) verwendet, wobei davon ausgegangen wurde, dass die Bedingungen für „klassische“ Regressionsmodelle nicht vorhanden sind und sie in Studiendesigns mit Messwiederholungen innerhalb desselben Patienten verwendet werden sollen. [16,33]

Um die Nullhypothese einer fehlenden Behandlung zu testen, wurde der Wald-Chi2 Test auf dem 0,01-Niveau verwendet.

Für die statistische Analyse wurde das GENLIN-Verfahren im Statistikprogramm SPSS Ver.24 IBM, Armonk, NY verwendet.

2.6.1. Beschreibende Statistiken zur Gesamtzahl der Hitzewallungen

Das longitudinale Regressionsmodell für Hitzewallungen zeigte einen kontinuierlichen Rückgang des Hitzewallungs-Scores um 33,6 % 4 Wochen nach der ersten SGB im Vergleich zum Ausgangswert (99 %-KI).

Siehe Tabelle 1.

Abbildung 2 zeigt den Fortschritt der Abnahme der Hitzewallungen während der SGB-Behandlung alle 4 Wochen bis hin zu einer Reduzierung um 58,8 % (99 %-KI), wobei nach 24 Wochen insgesamt 6 SGB durchgeführt wurden.

2.6.2. Beschreibende Statistik Schlafstörungen.

Das longitudinale Regressionsmodell für Schlafstörungen zeigte eine kontinuierliche Verringerung um 22,3 % 4 Wochen nach der ersten SGB im Vergleich zum Ausgangswert (99 %-KI). (Siehe Tabelle 2).

Abbildung 3 zeigt den Fortschritt der Abnahme der Schlafstörungen während SGB-Behandlung alle 4 Wochen bis hin zu einer Reduzierung von 50,8 % (99 %-KI), wobei nach 24 Wochen insgesamt 6 SGB durchgeführt wurden.

Tabelle 1						
Hitzewallungen von Woche 0 bis Woche 24 (n=29)						
Woche	min	max	M (Mittel)	SD	post-hoc-tests	
					$M_{\text{Woche } i} - M_{\text{Woche } i+k}$	p-value
0	3	256	109,69	66,042	-	-
1	2	289	93,24	70,823	16,45	.024
2	0	251	80,76	65,639	28,93	< .010
3	0	233	65,07	56,270	44,62	< .010
4	2	280	72,86	65,526	36,83	< .010
5	0	257	70,72	65,919	38,97	< .010
6	1	241	62,38	57,721	47,31	< .010
7	1	248	59,86	56,041	49,83	< .010
8	2	231	58,90	54,764	50,79	< .010
9	5	234	61,24	60,292	48,45	< .010
10	1	218	58,90	60,774	50,79	< .010
11	1	299	63,93	68,785	45,76	< .010
12	0	236	63,79	63,001	45,90	< .010
13	0	240	60,55	61,479	49,14	< .010
14	0	266	57,66	64,181	52,03	< .010
15	0	272	50,24	67,941	59,45	< .010
16	0	233	53,10	63,114	56,59	< .010
17	0	216	47,52	50,000	62,17	< .010
18	0	197	53,14	54,173	56,55	< .010
19	0	209	48,90	50,164	60,79	< .010
20	0	209	44,55	52,895	65,14	< .010
21	0	202	48,07	53,901	61,62	< .010
22	0	198	45,10	56,709	64,59	< .010
23	0	233	45,90	59,556	63,79	< .010
24	0	203	45,17	52,088	64,52	< .010

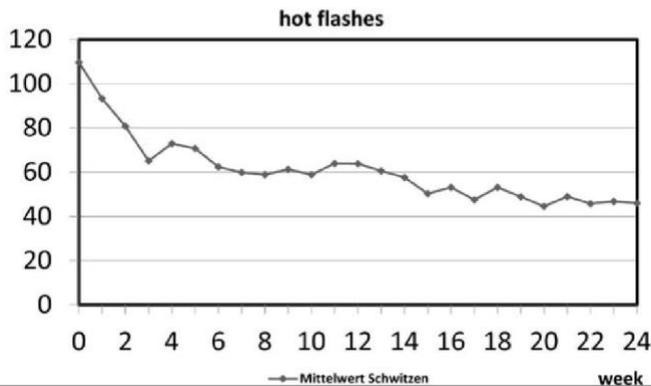


Abbildung 2. Durchschnitt der Hitzewallungen von Woche 0 bis Woche 24.

3. Ergebnisse

An der Studie nahmen 29 Brustkrebspatientinnen mit Schlafstörungen und schweren, nicht tolerierbaren Hitzewallungen teil. Alle Patientinnen schlossen die Studie nach 24 Wochen ab und erhielten jeweils alle 4 Wochen eine SGB mit 5 ml Procain auf der kontralateralen Seite des Brustkrebses. Bei keiner der Patientinnen traten unerwünschte Nebenwirkungen wie Tachykardie, Kreislaufstörungen, niedrige Sauerstoffwerte, niedriger Blutdruck oder verminderte Vigilanz auf. Aufgrund der weniger schmerzhaften und kurzfristigen Injektionstechnik war keine zusätzliche Sedierung oder andere LA außer Procain erforderlich.[27]Die Abbildungen 2 und 3 zeigen, wie auch andere Gruppen identisch berichten, einen ersten, recht schnellen Rückgang der Zahl von Hitzewallungen und Schlafstörungen, wobei unsere Daten auf einen langsameren Rückgang als bei anderen Autoren schließen lassen.

In allen Tabellen und Abbildungen ist der Ausgangswert als „Woche 0“ gekennzeichnet und gibt den Zustand von Hitzewallungen und Schlafstörungen vor der ersten Therapie an.

4. Diskussion

Über SGB zur Behandlung von Hitzewallungen und Schlafstörungen bei Brustkrebspatientinnen unter AT wurde in mehreren Studien berichtet [18,21,24]. Sie hat sich als besser als pharmazeutische Therapien [22] erwiesen, insbesondere ohne potenzielle systemische Nebenwirkungen bei langfristiger Nutzung.

Obwohl offizielle Behörden die Bedeutung der SGB als nicht mehr experimentell einstufen, [34] hat SGB in der täglichen Praxis von Ärzten zur Behandlung von Nebenwirkungen von AT immer noch nicht das Ausmaß einer allgemeinen Anwendung erreicht. Hoher technischer Aufwand gepaart mit hohen Kosten pro Eingriff, die in den USA zwischen 1.000 und 3.000 US-Dollar liegen [35] und fehlende klinische Leitlinien für den Langzeiteinsatz von SGB [34] scheinen die Haupthindernisse bei der Umsetzung dieser Therapie zu sein.

Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, in der bei der Stellatumblockade Procain anstelle von Bupivacain zur Behandlung von Hitzewallungen und Schlafstörungen bei Brustkrebspatientinnen unter AT eingesetzt wurde. Der therapeutische Einsatz von Procain bei NT ist seit seiner Einführung im Jahr 1925 weit verbreitet. Obwohl es in der Chirurgie lange Zeit durch LA mit längerer Dauer ersetzt wurde, erlebt Procain aufgrund seines widerlegten Allergiepotezials [25] und dem zunehmend genauerem Verständnis seines Wirkmechanismus im autonomen Nervensystem sowie seiner zusätzlichen Wirkungen wie Entzündungshemmung, Membranstabilisierung und Steigerung des präkapillären Blutflusses eine Art Renaissance in der Therapie autonomer Störungen.[28]

Ähnlich wie in anderen Studien [18,21,22] haben wir festgestellt, dass SGB eine sichere, wirksame und praktische Methode zur Behandlung von Brustkrebspatientinnen ist, die während der AT unter Hitzewallungen und Schlafstörungen leiden. Man darf davon ausgehen, dass die grundlegenden Mechanismen, die den Wirkungen der SGB bei der Behandlung der Nebenwirkungen durch AT zugrunde liegen, evident sind.

Sloan et al. fanden heraus, dass 25 Patienten pro Studie eine vernünftige Schätzung liefern könnten [26]. Daher sollte unsere Studie mit 29 Patienten akzeptable Ergebnisse erzielt haben. Sie hielten eine Reduzierung um > 50 % für größer als unter Placebo zu erwarten sei. Somit liegen unsere Daten mit einer Reduzierung der Hitzewallungen um 58,8 % und der Schlafstörungen um 50,8 % über dieser Grenze.

Table 2						
Schlafstörungen von Woche 0 bis Woche 24 (n=29)						
Woche	min	max	M (Mittel)	SD	post-hoc-tests	
					M _{Woche1} - W _{Woche1+k}	p-value
0	4	32	13.66	6.731	-	-
1	0	33	12.59	7.390	1.07	.129
2	0	32	11.52	7.342	2.14	.024
3	0	28	9.76	6.770	3.90	< .010
4	0	31	10.62	7.068	3.03	.002
5	0	31	9.52	6.937	4.14	< .010
6	0	30	9.48	6.854	4.17	< .010
7	0	25	9.10	7.048	4.55	< .010
8	0	26	9.83	6.788	3.83	< .010
9	0	47	9.72	9.877	3.93	.003
10	0	37	9.31	8.177	4.34	< .010
11	0	29	8.17	7.061	5.48	< .010
12	0	32	7.41	8.292	6.24	< .010
13	0	35	7.79	8.113	5.86	< .010
14	0	21	7.59	6.764	6.07	< .010
15	0	21	6.86	5.730	6.79	< .010
16	0	30	7.72	7.657	5.93	< .010
17	0	26	7.14	6.653	6.52	< .010
18	0	25	8.41	7.273	5.24	< .010
19	0	23	7.66	6.119	6.00	< .010
20	0	23	7.03	6.015	6.62	< .010
21	0	26	7.10	6.873	6.55	< .010
22	0	24	6.55	6.711	7.10	< .010
23	0	24	6.52	7.937	7.14	< .010
24	0	23	6.72	6.871	6.93	< .010

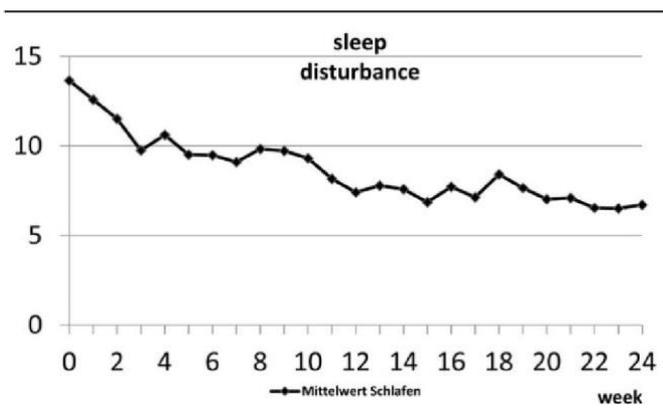


Abbildung 3. Durchschnitt der Schlafstörungen von Woche 0 bis Woche 24.

Das Ziel dieser Studie bestand jedoch nicht nur darin, zu zeigen, ob SGB besser als Placebo ist, was es ist, oder die SGB mit oralen Medikamenten wie Othmanet al. Zeigten, vergleichbar ist[22]. Ebenfalls sollte sie auch nicht dazu dienen, die Dauer der Wirkung einer einzelnen SGB zu bestimmen wie bei Haest et al.[21], die herausfanden, dass eine einzelne SGB über Wochen anhält, aber die Wirkung über 24 Wochen kontinuierlich wieder nachlässt. Dabei kamen sie zu dem Schluss, dass Patientinnen aufgrund der anhaltenden negativen Auswirkungen der täglichen oralen AT eine Art intermittierende Behandlung über die Dauer der Behandlung mit AT benötigen. Diese Erkenntnis basiert auf Lipovs Erklärung der pathologischen Mechanismen, die während der ET Nebenwirkungen hervorrufen.[17] Unsere Daten zeigen einen wellenförmig abnehmenden Verlauf der Symptome sowohl bei Hitzewallungen als auch bei Schlafstörungen. Dieses weist auf eine begrenzte Wirkung der einzelnen SGB auf die Symptome während der dauerhaften negativen Einflüsse von AT hin. Basierend auf dieser Annahme gehen wir davon aus, dass bei jeder Patientin individuelle Abstände der SGB-Behandlung erforderlich sind. Diese Feststellung basiert auch auf den individuellen Daten der einzelnen Patientinnen im Detail. Obwohl im Durchschnitt aller Patienten sowohl kurzfristig als auch langfristig ein signifikanter Rückgang von Hitzewallungen und Schlafstörungen zu verzeichnen war, reagierte die Gesamtheit unserer Patienten nicht übereinstimmend. Die meisten Patienten reagierten durchschnittlich wie die Abbildungen es Veranschaulichen.

Allerdings gab es auch einige Patienten, die gar nicht von der SGB profitieren konnten. Eine andere kleine Gruppe war nach 3 Monaten nahezu beschwerdefrei und benötigte wahrscheinlich gar keine weitere SGB. Während auf der Grundlage des Studienprotokolls ein Intervall von 4 Wochen für die Durchführung der SGB vorgesehen war, konnten die meisten Patientinnen nach 6 Monaten abschätzen, ob für sie in kürzeren oder längeren Intervallen als alle 4 Wochen eine SGB notwendig war.

Als ein Argument gegen eine kontinuierliche Behandlung mit SGB gegen Hitzewallungen und Schlafstörungen werden häufig hohe Kosten von 1000 bis 3000 US-Dollar pro Injektion genannt.

Anästhesisten, Neuraltherapeuten, Schmerztherapeuten und andere praktizieren kontinuierlich die im ambulanten Bereich ohne Durchleuchtung unter Verwendung anatomischer Landmarken mit der von Leriche und Dorsch beschriebenen und auch von Puente de la Vega Costa verwendeten Technik [27]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die von Neuraltherapeuten mit Procain durchgeführte SGB als praktische und sichere Methode erwiesen hat, auch aufgrund der viel geringeren Kardiotoxizität von Procain im Vergleich zu Bupivacain aufgrund der vielfach geringeren Fettlöslichkeit (Procain 0,02 gegenüber Bupivacain 141) im Falle einer Fehlinjektion.

Nach unserer eigenen Berechnung belaufen sich die Kosten für eine SGB in einer Standard-Schmerzambulanz auf 100 bis 150 € und sind damit 10 bis 20 Mal niedriger als von Loprinzi geschätzt.[35] Unter diesen wirtschaftlichen Bedingungen ist es wichtig, die SGB Brustkrebspatientinnen unter AT, die unter Hitzewallungen und Schlafstörungen leiden, als evidente, sichere und wirksame Therapie gegen Nebenwirkungen der AT zu empfehlen, um eine bessere Lebensqualität zu erreichen und gleichzeitig dazu beizutragen, dass die AT, wie von Onkologen empfohlen, über den notwendigen Zeitraum fortgeführt wird. Obwohl 24 Wochen ein guter Beobachtungszeitraum zu sein scheint, ist eine Schwäche der Studie, dass zur Bestimmung des individuellen Intervalls für die SGB ein längerer Beobachtungszeitraum erforderlich wäre.

Eine weitere Schwäche unserer Studie ist die immer noch geringe Patientenzahl. Um unsere Ergebnisse zu bestätigen, ist wäre multizentrische Studie mit verschiedenen erfahrenen Therapeuten erforderlich.

5. Schlussfolgerung

Insgesamt ist die SGB eine sichere, valide und wirksame Methode zur Behandlung von Hitzewallungen und Schlafstörungen bei Brustkrebspatientinnen, die eine AT durchführen müssen.

Die Technik hat ihr experimentelles Stadium hinter sich gelassen und ihren therapeutischen Nutzen bewiesen.

Unabhängig von der Frage, welches LA verwendet werden sollte, gibt es genügend Daten und Erfahrung mit der SGB, dass Onkologen und Gynäkologen durch nationale und internationale Leitlinien über die therapeutische Möglichkeit der SGB informiert werden sollten. Mit der SGB erhalten Brustkrebspatientinnen eine weitere Möglichkeit, ihre Nebenwirkungen der AT behandeln zu lassen. Das kann nicht nur zu einer verbesserten Lebensqualität der Betroffenen führen, sondern auch dazu, dass sich die Compliance, die AT so lange, wie indiziert einzunehmen, erhöht.

Danksagung

Ich danke den 29 Patienten für ihre Teilnahme. Ich danke Dr. med. Jens Kistro, Onkologe, Lübeck, für seine onkologische Beratung während dieser Studie. Ich danke auch Herrn Ralf Grünwald für die statistische Analyse und Unterstützung. Besonderer Dank geht an Frau Kirsten Meissner, Study-Nurse, für ihren unermüdbaren Einsatz bei der Erhebung von Patientendaten.

Autorenbeiträge

Konzeptualisierung: Sven Soecknick.
Projektleitung: Sven Soecknick.
Text – Originalentwurf: Sven Soecknick.

Literaturverzeichnis

- [1] Guidelines of the AGO Breast Committee Commission Mamma. Diagnosis and treatment of patients with primary and metastatic breast cancer. Guidelines breast version 2018.1D.
- [2] Ganz PA, Petersen L, Bower JE, et al. Impact of adjuvant endocrine therapy on quality of life and symptoms: observational data over 12 Months from the Mind-Body Study. *J Clin Oncol*. 2016;34:816–24.
- [3] Lorzio W, Wu AH, Beattie MS, et al. Clinical and biomarker predictors of side effects from tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132:1107–18.
- [4] Files JA, Ko MG, Pruthi S. Managing aromatase inhibitors in breast cancer survivors: not just for oncologists. *Mayo Clin Proc*. 2010;85:560–6; quiz 566.
- [5] Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol*. 2007;25:486–92.
- [6] Haidinger R, Bauerfeind I. Long-term side effects of adjuvant therapy in primary breast cancer patients: results of a web-based survey. *Breast Care (Basel)*. 2019;14:111–6.
- [7] Northwestern University. Why women quit breast cancer drugs early: side effects are so bad women end treatment and risk return of cancer, study finds. *ScienceDaily*. Available at: www.sciencedaily.com/releases/2011/12/111209171936.htm [access date December 27, 2023].
- [8] Partridge AH, Wang PS, Winer EP, et al. Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:602–6.
- [9] Simon R, Latreille J, Matte C, et al. Adherence to adjuvant endocrine therapy in estrogen receptor-positive breast cancer patients with regular follow-up. *Canadian J Surg*. 2014;57:26–32.
- [10] Friese CR, Pini TM, Li Y, et al. Initiation and persistence of adjuvant endocrine therapy in a diverse sample of breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treatment*. 2013;38:931–9.
- [11] Tuma RS. Non-compliance with tamoxifen increases risk of death. *Oncol Times*. 2007;29:28.
- [12] Jeong YJ, Park YS, Kwon HJ, et al. Acupuncture for the treatment of hot flashes in patients with breast cancer receiving antiestrogen therapy: a pilot study in Korean women. *J Altern Complement Med*. 2013;19:690–6.
- [13] Avis NE, Legault C, Russell G, et al. Pilot study of integral yoga for menopausal hot flashes. *Menopause*. 2015.
- [14] Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of the flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985;22:293–312.
- [15] Sturdee DW. The menopausal hot flush – anything new? *Maturitas*. 2008;60:42–9.
- [16] Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika*. 1986;73:13–22.
- [17] Lipov EG, Joshi JR, Sanders S, et al. A unifying theory linking the prolonged efficacy of the stellate ganglion block for the treatment of chronic regional pain syndrome (CRPS), hot flashes, and posttraumatic stress disorder (PTSD). *Med Hypotheses*. 2009;72:657–61.
- [18] Lipov EG, Joshi JR, Sanders S, et al. Effects of stellate-ganglion block on hot flushes and night awakenings in breast cancer survivors: a pilot study. *Lancet Oncol*. 2008;9:523–32.
- [19] Lipov EG, Lipov S, Joshi JR, et al. Stellate ganglion block may relieve hot flashes by interrupting the sympathetic nervous system. *Med Hypotheses*. 2007;69:758–63.
- [20] Lipov E, Kelzenberg BM. Stellate ganglion block (SGB) to treat perimenopausal hot flashes: clinical evidence and neurobiology. *Maturitas*. 2011;69:95–6.
- [21] Haest K, Kumar A, Van Calster B, et al. Stellate ganglion block for the management of hot flashes and sleep disturbances in breast cancer survivors: an uncontrolled experimental study with 24 weeks of follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23:1449–54.
- [22] Othman AH, Zaky AH. Management of hot flushes in breast cancer survivors: comparison between stellate ganglion block and pregabalin. *Pain Med*. 2014;15:410–7.
- [23] Finck G, Barton D, Loprinzi C, et al. Definitions of hot flushes in breast cancer survivors. *J Pain Symptom Manage*. 1998;16:327–33.
- [24] Guirguis M, Abdelmalak J, Jusino E, et al. Stellate ganglion block for the treatment of hot flashes in patients with breast cancer: a literature review. *Ochsner J*. 2015;15:162–9.
- [25] Freitag B. Pharmakologie und Toxikologie der Lokalanästhetika, article in german, abstract of 36. reperitorium anaesthesiologie, pain medicine and emergency medicine, Berlin, 19.-26.2.2011 - Deutsche Akademie für Anästhesiologische Fortbildung. Available at: <https://docplayer.org/18905233-Pharmakologie-und-toxikologie-der-lokalanasthetika.html>.
- [26] Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, et al. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol*. 2001;19:4280–90.
- [27] Puente de la Vega Costa K, Gómez Perez MA, Roqueta C, et al. Effects on hemodynamic variables and echocardiographic parameters after a stellate ganglion block in 15 healthy volunteers. *Auton Neurosci*. 2016;197:46–55.
- [28] Egli S, Pfister M, Ludin SM, et al. Long-term results of therapeutic local anesthesia (neural therapy) in 280 referred refractory chronic pain patients. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15:200.
- [29] Fischer L. Neuraltherapie, Neurophysiologie, Injektionstechnik und Therapieempfehlungen, Book in German Language. 4th ed. Stuttgart, Germany; 2014.
- [30] Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, et al. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21:807–14.
- [31] Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: current treatment options, challenges and future directions. *Int J Women's Health*. 2010;2:123–35.
- [32] Forouzanfar T, van Kleef M, Weber WE. Radiofrequency lesions of the stellate ganglion in chronic pain syndromes: retrospective analysis of clinical efficacy in 86 patients. *Clin J Pain*. 2000;16:164–8.
- [33] Baltes-Götz B. Generalisierte lineare Modelle und GEE-Modelle in SPSS Statistics. Article in german language, Zentrum für Informations-, Medien- und Kommunikationstechnologie (ZIMK) an der Universität Trier Universitätsring 15 D-54286 Trier Copyright 2016. Available at: https://www.uni-trier.de/fileadmin/urt/doku/gzlm_gee/gzlm_gee.pdf.
- [34] Anesthetic Injections Into the Stellate Ganglion for the Treatment of Hot Flashes in Women: A Review of Clinical and Cost-Effectiveness and Guidelines. Ottawa, ON: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK264242/>.
- [35] Loprinzi CL, Barton DL, Carns PE. Stellate-ganglion block: a new treatment for hot flushes? *Lancet Oncol*. 2008;9:506–7.