

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

En netop offentliggjort analyse af det øgede antal tilfælde af brystkræft i HST-gruppen i WHI viste, at disse tilfælde blev diagnosticeret i et senere stadium, og derfor havde en dårligere prognose [10]. Dette fund understøttes af en stor engelsk kohorteundersøgelse af en million kvinder, der konkluderer, at brugen af HST resulterer i ét kræfttilfælde pr. 50 kvinder, der behandles med HST i ti år. Drejer det sig om kombinationsbehandling med østrogen og gestagen, er det udelukkende brystkræft; behandles kun med østrogen, er det hovedsageligt endometriekræft [11].

Med undtagelse af virkningen på vasomotoriske symptomer har HST ingen virkning på en række mål for livskvalitet hverken i HERS- eller WHI-undersøgelsen [12, 13]. Sammenholdes dette med den veldokumenterede øgede risiko for IHS og brystkræft, er der ikke længere indikation for anvendelse af kombinationsbehandling i forebyggende øjemed, ej heller hvad angår osteoporose. Kortvarig behandling af menopausale symptomer kan være indiceret. Det er dog vigtigt at have in mente, at de nævnte alvorlige somatiske bivirkninger forekommer – om end sjældent – allerede efter ét års behandling.

Korrespondance: *Pernille Danneskiold Lassen*, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling, Centralsygehuset i Næstved, DK-4700 Næstved.

Antaget den 30. juli 2003.
Amtssygehuset i Gentofte, Klinisk-biokemisk Afdeling, DK-2900 Hellerup.

Litteratur

1. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-41.
2. Holm P. Effect of estrogen on development of experimental atherosclerosis. *Dan Med Bull* 2001;48:146-60.
3. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
4. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
5. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
6. Grady D, Herrington D, Bittner V et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II) *JAMA* 2002;288:49-57.
7. Waters DD, Alderman EL, Hsia J et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2432-40.
8. The ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002;360:2001-8.
9. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P et al. Postmenopausal hormone replacement therapy. *JAMA* 2002;288:872-81.
10. Chlebowski RT, Henrix SL, Langer RD et al. Influence of Estrogen Plus Progestin on Breast Cancer and Mammography in Healthy Postmenopausal Women – the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
11. Million Women Study Collaborators. Breast Cancer and Hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2003;362:419-27.
12. Mark A, Boothroyd D, Vittinghoff E et al. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy. *JAMA* 2002;287:591-7.
13. Hays J, Ockene JK, Brunner RL et al. Effects of Estrogen plus Progestin on Health-Related Quality of Life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-54.

Kortikosteroider i palliation af præterminale og terminale cancerpatienter

Evidens eller empiri?

Hans Henriksen, sygeplejerske Helle Gamborg & Gerd Leikersfeldt

Resumé

De mest belastende symptomer hos cancerpatienter i de sidste levemåned er træthed, smerter, anoreksi, kvalme, tumortryk, åndenød og nedsat stemningsleje. Kortikosteroider anvendes i varierende omfang til palliation af disse symptomer. I artiklen gennemgås den foreliggende evidens. Der fandtes otte randomiserede, kontrollerede undersøgelser, som dog ikke alle opfylder nutidens krav til evidens. Der er fundet signifikante effekter af behandling med kortikosteroider på anoreksi, smerter, kvalme og velbefindende. Artiklen giver tillige en oversigt over empirisk viden og giver forslag til praktiske retningslinjer. For at opnå størst mulig behandlingsgevinst med minimale bivirkninger kræves velovervejnet timing, optimal dosering og regelmæssig opfølgning.

Anvendelse af kortikosteroider (KS) for at lindre belastende symptomer hos patienter med fremskreden kræftsygdom er ikke nogen nyhed. Behandlingen har i flere årtier været kendt for at kunne afhjælpe anoreksi, kvalme, smerter, træthed, tumortryksymptomer, almen sygdomsfølelse og nedsat stemningsleje. Der hersker imidlertid tvivl om, hvorvidt dette er tilstrækkelig evidensbaseret, og der er usikkerhed om indikationer, timing, optimal dosering, varighed af effekten og balancen effekt/bivirkninger. Anvendelsen i Danmark er derfor sporadisk og lidet systematisk. Der er ingen registreret indikation.

Formålet med denne oversigt er at gennemgå den evidens, der foreligger og på basis heraf give forslag til en rationel praksis.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Randomiserede kontrollerede undersøgelser.

	Materiale	Behandlingsvarighed	Administrationsform	Signifikant effekt på	Bemærkninger
<i>Bruera et al, 1985 [1]</i>	40 terminale cancerpatienter	7 + 7 dage (overkrydsning)	Methylprednisolon 16 mg × 2 p.o. vs. placebo	Smerter (VAS) Analgetikaforbrug Depression (VAS) Appetit (VAS) Aktivitet (VAS)	Ingen alvorlig toksicitet. Efter studieperioden valgte 74% methylprednisolon
<i>Cuna et al, 1989 [2]</i>	403 terminale cancerpatienter	8 uger	Methylprednisolon 125 mg i.v. vs. placebo	Smerter (LASA) Kvalme (LASA) Appetit (LASA) Velbefindende (LASA)	Flere bivirkninger i behandlingsgruppen. Længere overlevelse blandt placebobehandlede kvinder
<i>Popiela et al, 1989 [3]</i>	173 kvinder samme design som [2]	8 uger	Methylprednisolon 125 mg i.v. vs. placebo	Smerter (LASA) Kvalme (LASA) Appetit (LASA) Velbefindende (LASA)	Ingen forskel i overlevelse mellem grupperne.
<i>Moertel, 1974 [4]</i>	116 præterminale patienter med gastrointestinal cancer	4 uger	Dexamethason 0,75 mg × 4 og 1,50 mg × 4 p.o. vs. placebo	Appetit Styrkefølelse (metode ubeskrivet)	Ingen forskel mellem dosisniveauer. Ingen alvorlige bivirkninger. Ingen forskel i overlevelse.
<i>Twycross et al 1985 [5]</i>	56 patienter med terminal lunge- og brystcancer	1 uge	Prednisolon 5 mg × 3 p.o. vs. placebo	Smerter (VAS) Kvalme (VAS) Stemmingsleje (VAS) Søvn (VAS) Opmærksomhed (VAS) Styrkefølelse (VAS)	Forskellen ikke signifikant på 5%-niveau.
<i>Willox et al, 1984 [6]</i>	61 patienter med cancer i forskellige stadier	5 uger	Prednisolon 5 mg × 3 p.o. vs. placebo	Appetit Velbefindende	Summarisk beskrevet undersøgelse.
<i>Lai et al, 1994 [7]</i>	52 patienter under strålebehandling for avanceret pelvincancer	21 dage	Prednisolon 10 mg × 3 p.o. vs. megestrolacetat 40 mg × 4 p.o. vs. placebo	Appetit i MA-gruppen I begge behandlingsgrupper sås nonsignifikant forbedring af vægt, velbefindende og performance status	Ingen komplikationer i studieperioden.
<i>Loprinzi et al, 1999 [8]</i>	496 patienter med cancer anoreksi/kakeksi	4 uger	Dexamethason 0,75 mg × 4 p.o. vs. megestrolacetat 800 mg × 1 p.o. vs. fluoxymesteron 10 mg × 2 p.o. (anabolisk steroid)	Ens, ikkesignifikant appetit- og vægtøgning efter dexamethason og megestrolacetat (spørgeskemaer) Fluoxymesteron signifikant ringere	Flere steroidbivirkninger ved dexamethason end megestrolacetat Flere dybe venetromboser ved megestrolacetat end dexamethason (5% vs. 1%).

VAS: visuel analogskala

p.o.: peroralt

i.v.: intravenøst

LASA: linear analog self assessment

Ved søgning i MEDLINE (søgeord: *corticosteroids, prednisolone, dexamethasone, palliative care, terminal care, symptom control, pain* og *cancer*) suppleret med manuel søgning fandtes otte randomiserede, kontrollerede undersøgelser (RCT), to prospektive, ikkekontrollerede og en retrospektiv undersøgelse. Dertil kommer et antal oversigter, specialartikler og pædagogiske tekster. De fundne artikler er indordnet i evidenskategorierne 1-4 i henhold til Ugeskriftets manuskriptvejledning.

Evidens 1 b

Af de otte RCT, omfattende 1.394 patienter, er der tre velgennemførte undersøgelser fra 1980'erne [1-3]. Tre ældre undersøgelser er mangelfulde på grund af uklarheder i metode og præsentation [4-6]. De resterende to er gode undersøgelser af nyere dato [7, 8]. Med disse forbehold viste man i seks undersøgelser signifikant effekt på appetit, i seks på velbefindende

og styrkefølelse, i fire på smerter og i tre på kvalme. Undersøgelsesresultater er vist i **Tabel 1**.

Evidens 3

I tre prospektive, ikkekontrollerede undersøgelser modtog 268 patienter prednisolon 10-30 mg, respektive dexamethason 4-16 mg dagl. Ved ugentlige kontroller fandtes respons hos 40-74%, særlig på nervekompressionssmerter og styrkefølelse [9, 10], hos 20-50% på anoreksi, kvalme, smerte og stemningsleje og hos 30-50% på åndenød og mobilitet [10, 11]. De hyppigste bivirkninger var svampeinfektion, rastløshed, ødemer og proksimal myopati. Det konkluderes, at under forudsætning af tæt monitorering opvejes bivirkningerne af de positive effekter [11].

I en retrospektiv opgørelse over 37 mænd med prostatacancer og knoglemetastaser vurderede man effekten af lavdo-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

sis prednisolon (7,5-10 mg dagl.) som supplement til østrogenbehandling/orkiektomi. Der opnåedes smertereduktion hos 38%, en forbedring, der hos halvdelen holdt sig i 3-30 mdr. Samtidig sås forbedringer i forskellige dimensioner af livskvalitet, målt på analogskalaer. Symptomresponset var korreleret til et fald i serumkoncentrationen af binyrebarkproducerede androgener [12].

Evidens 4

Artiklerne i denne kategori, specialartikler, oversigter og pædagogiske tekster, er forfattet af autoriteter inden for onkologi og palliativ medicin og afspejler derfor mange års erfaring. Alle finder KS-behandling værdifuld under visse forudsætninger, og alle efterlyser mere forskning specielt i dosis/effekt og bivirkninger. Fra disse kilder (og fra de nævnte RCT) kan der uddrages følgende viden omkring enkeltsymptomer, praktisk anvendelse og risici.

Smerter

KS er vigtige koanalgetika, særligt ved neuropatiske smerter, der er forårsaget af tumortryk på eller indvækst i nerver eller andre smertefølsomme strukturer. Virkningsmåden er reduktion af tumorødem, den kraftige antiinflammatoriske effekt og den membranstabiliserende effekt [13-20]. Endvidere kan KS mindske nogle almindelige opioidbivirkninger såsom kvalme, sedation og træthed.

Anoreksi og kakeksi

KS er effektive appetitstimulantia. Virkningen opnås hos ca. 50% og holder sig i 3-5 uger [12, 21-23]. Virkningsmekanismen formodes at være hæmning af *tumor necrosis factor* (TNF) og cytokiner, interleukin 1 og interleukin 6 [21]. I en nyere oversigt placeres KS på trin 3 af en 4-trins-behandlingsstige, hvor trin 1 er afhjælpning af årsager, og trin 2 er behandling af gastroparese med metoclopramid [22]. Det antages, at KS, i modsætning til megestrol, ikke forbedrer ernæringsstatus. I to nyere RCT påvist der imidlertid samme ændringer i legemsvægt efter brug af de to stoffer [7, 8]. Det anbefales at anvende megestrol ved forventet levetid >3 måneder og KS sent i forløbet, hvor der er en forventet levetid på få måneder [22].

Kvalme

Den antiemetiske effekt af KS er velkendt og anbefales udnyttet også i præterminalstadiet, som regel i kombination med andre antiemetika, dvs. prokinetika, dopamin-, histamin- og 5-HT₃-antagonister [13, 20, 24]. I et firetrinsbehandlingsregimen baseret på metoclopramid anvendtes dexamethason på trin 2, 3 og 4 med god, men ikke kvantificeret kvalmekontrol til følge [25].

Dyspnø og hoste

Flere forfattere nævner effekten på hoste og åndenød, når disse symptomer er forårsaget af luftvejsobstruktion, media-

Kortikosteroider kan palliere:

appetitløshed
kvalme
smerter, særligt neuropatiske
tumortryksymptomer
svaghedsfølelse/træthed
visse typer åndenød
nedsat stemningsleje

stinal kompression, bronkial inflammation i luftvejene eller lymfangitis carcinomatosa. Effekten kan være meget betydningsfuld, men der foreligger kun empirisk dokumentation [10, 18-20, 26].

Malign tarmobstruktion

Anvendelse af KS som led i medicinsk ileusbehandling er om diskuteret i litteraturen, bl.a. fordi behandlingsmålet ikke er defineret: Er det ophævelse af tarmstoppet, forlænget overlevelse eller symptomlindring? I et nyligt publiceret Cochrane-review [27] blev der gennemgået ti undersøgelser, der omfattede 270 patienter. Heraf var der tre RCT af god kvalitet omfattende 89 patienter, mens resten var retrospektive eller ukontrollerede.

Cochrane-review'erne konkluderede: 1) Der er påvist tendens til, at KS kan ophæve tarmstoppet, men data er ikke statistisk signifikante, 2) KS kan give fremragende symptomlindring, 3) overlevelsen påvirkes ikke og 4) incidensen af bivirkninger er meget lav. En ekspertgruppe under European Association for Palliative Care nævner den potentielle gavnlige virkning ved malign tarmobstruktion, men medtager ikke KS i deres standardrekommandationer [28].

Neuroonkologiske tilstande

Steroidbehandling ved hjernetumorer og -metastaser er vel etableret, hvorfor litteraturen ikke gennemgås her. Det er almindelig praksis at anvende KS i højdosis (>100 mg prednisolon), som efterhånden trappes ned. Der er dog ikke evidensbasis for den optimale dosering. En nyere oversigt foreligger [29].

Ved medullær kompression sættes højdosisbehandling ind straks, i ventetiden på stråleterapi eller kirurgi.

Bivirkninger

Generelt tåles korttidsbehandling med KS i lav til middel dosering godt, men trods omfattende litteratursøgning er det ikke muligt at sætte tal på bivirkningsfrekvenserne [30].

Lettere psykiske bivirkninger kan optræde inden for de første to uger. Almindeligt forekommende er stemningssvingninger (hvoraf mild eufori og hyperaktivitet kan være ønsket), rastløshed, indre uro og søvnforstyrrelser. Sjældnere ses alvorligere forstyrrelser som paranoia, depression, mani eller delirium, som ved højdosisbehandling (>100 mg prednisolon

Forslag til retningslinjer

Reserveres til avanceret stadie (få måneders forventet levetid)
 Velinformeret patient
 Dosis første uge: prednisolon 50 mg dagl.
 Hvis ingen effekt efter en uge: seponer uden aftrapning
 Hvis effekt: gå gradvis ned til laveste effektive vedligeholdelsesdosis
 Jævnlig kontrol, f.eks. ugentlig
 Giv hele dosis om morgenen
 Ved problemer med tabletter: inj. methylprednisolon eller betamethason
 Ulcusprofylakse: risikopatienter, samtidig NSAID-behandling, aktuel dyspepsi.

resp. 16 mg dexamethason dagl.) forekommer hos 5-10% [31, 32], og risikoen stiger ved behandlingsvarighed >3 uger og kumuleret dosis >400 mg dexamethason [33].

Forbindelsen mellem KS-behandling og peptisk ulcus har været diskuteret [34, 35], men anses i dag for at være svag, med en relativ risiko på 1,1 [35]. Risikofaktorer er behandlingsvarighed >30 dage og kumuleret dosis >1.000 mg prednisolon [34]. Ved samtidig indgift af nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID) er den relative risiko dog 4,4 [35]. Ulcusprofylakse anbefales kun til risikopatienter ved samtidig behandling med NSAID [35-38] og ved nyopstået ventrikeldyspepsi.

I øvrigt kan de kendte bivirkninger måneansigt, *flushing*, myopati og hyperglykæmi forekomme, men de bliver i denne sammenhæng sjældent betydende problemer; dog kan en ikkeinsulinkrævende diabetes blive insulinkrævende. Nedsat infektionsresistens viser sig hyppigst ved oral svampeinfektion, mens infektioner, der i sig selv er livstruende, sjældent ses. Hæmning af hypothalamus-hypofyse-binyrebarkfunktionen udgør ikke noget praktisk klinisk problem.

Kontraindikationer: aktiv ulcus og sværere infektioner. Forsigtig brug ved diabetes og psykiatrisk anamnese anbefales.

Praktisk anvendelse

Af hensyn til langtidsbivirkningerne reserveres KS på de nævnte indikationer som hovedregel til avancerede sygdomsstadier med en forventet levetid på få måneder. Der kan opnås god, i nogle tilfælde dramatisk effekt. Den holder sig i 4-6 uger; herefter vil der være aftagende effekt [13, 20], formentlig forårsaget af sygdomsprogression. Der foreligger ingen evidensbaseret optimal dosering, men det fremhæves, at initialdosis bør være tilstrækkelig høj til, at en effekt er tydelig efter en uge [3, 9, 20, 39]. Såfremt der ikke er effekt efter en uge, seponeres behandlingen uden aftrapning [10, 39, 40], ellers nedtrappes gradvis til laveste effektive vedligeholdelsesdosis [20]. Der ses ofte symptomforværring ved for hurtig aftrapning og

seponering, f.eks. efter strålebehandling mod cerebrale metastaser. Det er væsentligt, at behandlingen er målrettet mod et eller flere specifikke symptomer, og at resultatet følges ved jævnlige kontroller. Formålet hermed er tillige at konstatere begyndende bivirkninger tidligt og at foretage dosisjustering (ved utilstrækkelig effekt sommetider øgning). Det fremhæves, at patienten skal være velinformeret om formål og mulige bivirkninger [39, 40]. I mange tilfælde kan behandlingen med fordel fortsættes helt frem til de sidste levedøgn. Det er vor erfaring, at døgndækkende effekt af prednisolon opnås med én daglig dosis, som for at forebygge søvnproblemer kan gives om morgenen. Det almindeligst brugte KS ved peroral indgift er prednisolon. Til injektion har dexamethason været referencestoffet, indtil det blev afregistreret. Herefter er methylprednisolon (SoluMedrol) og betamethason (Celeston) formentlig ligeværdige alternativer.

Kommentarer

Den direkte evidens for effekten af KS på de omtalte indikationer kan forekomme at være mindre solid. Der er derfor behov for nye og velgennemførte undersøgelser med korrekt randomisering, placebokontrol, belysning af forskellige dosisniveauer, bivirkningsfrekvens og inddragelse af livskvalitetsmål.

Imidlertid viser den allerede foreliggende viden, såvel evidensbaseret som empirisk, at KS har et stort palliativt potentiale og kan øge livskvaliteten for mange cancerpatienter i livets sidste faser. Der er ikke fundet nogen publikation, hvori det konkluderes, at KS ikke bør anvendes. Det må derfor anbefales, at KS-behandling altid haves in mente, også af praktiserende læger, og at den gennemføres konsekvent og uden overdreven frygt for bivirkninger. Der er tilstrækkeligt grundlag for, at behandlingen accepteres som rationel farmakoterapi, og at indikationen f.eks. optages i Lægemiddelkataloget.

Korrespondance: *Hans Henriksen*, Hospice og Hjemmehospice, Sankt Lukas Stiftelsen, Bernstorffsvej 20, DK-2900 Hellerup.

Antaget den 22. juli 2003.

Hospice og Hjemmehospice, Sankt Lukas Stiftelsen, Hellerup.

Litteratur

1. Bruera E, Roca E, Cedara S et al. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomised double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985;69:751-4.
2. Cuna G, Pellegrini A, Piazzini M. Effect of methylprednisolone sodium succinate on quality of life in preterminal cancer patients: a placebo-controlled multicenter study. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1817-21.
3. Popiela T, Lucchi R, Giongo F. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25:1823-9.
4. Moertel CG, Schutt AJ, Reitemeier RJ et al. Corticosteroid therapy of pre-terminal gastrointestinal cancer. *Cancer* 1974;33:1607-9.
5. Twycross R, Guppy D. Prednisolone in terminal breast and bronchogenic cancer. *Practitioner* 1985;229:57-9.
6. Willox JC, Corr J, Shaw J et al. Prednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *BMJ* 1984;288:27.
7. Lai Y, Fang F, Yeh C. Management of anorexic patients in radiotherapy: a prospective randomized comparison of megestrol and prednisolone. *J Pain Sympt Manage* 1994;9:265-8.
8. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999;17:3299-306.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | PERSPEKTIVARTIKEL

9. Hanks GW, Trueman T, Twycross RG. Corticosteroids in terminal cancer – a prospective analysis of current practice. *Postgraduate Med J* 1983;59:702-6.
10. Mercadante S, Fulfaro F, Casuccia A. The use of corticosteroids in home palliative care. *Support Care Cancer* 2001;9:386-9.
11. Hardy JR, Rees E, Ling J et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Pall Med* 2001;15:3-8.
12. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W et al. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989;7:590-7.
13. Ettinger AB, Portenoy RK. The use of corticosteroids in the treatment of symptoms associated with cancer. *J Pain Symp Manage* 1988;3:99-103.
14. Hillier R. Control of pain in terminal cancer. *Br Med Bull* 1990;46:279-91.
15. Bruera E, Portenoy RK, ed. *Topics in palliative care*. Oxford University Press, New York 1998: vol. 2:48-9.
16. Sykes J, Johnson R, Hanks GW. Difficult pain problems. *BMJ* 1997;315:867-9.
17. O'Neill B, Fallon M. Principles of palliative care and pain control. *BMJ* 1997;315:801-4.
18. Doyle D, Hanks G, McDonald N, eds. *Oxford textbook of palliative medicine*. Oxford: Oxford University Press 1998:366-8,595-6.
19. Woolbridge JE, Anderson CM, Perry MC. Corticosteroids in advanced cancer. *Oncology* 2001;15:225-34.
20. Beck-Friis B, Strang P, eds. *Palliativ medicin*. Stockholm: Liber, 1995:278-83,299.
21. Bruera E. Anorexia, cachexia and nutrition. *BMJ* 1997;315:1219-22.
22. Davis MP, Dickerson D. Cachexia and anorexia: cancer's covert killer. *Support Care Cancer* 2000;8:180-7.
23. Vigano A, Watanabe S, Bruera E. Anorexia and cachexia in advanced cancer patients. *Cancer Surveys* 1994;21:99-115.
24. Baines MJ. Nausea, vomiting and intestinal obstruction. *BMJ* 1997;315:1148-50.
25. Bruera E, Seifert L, Watanabe S et al. Chronic nausea in advanced cancer patients. *J Pain Symp Manage* 1996;11:147-53.
26. Davis CL. Breathlessness, cough and other respiratory problems. *BMJ* 1997;315:931-4.
27. Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynecological and gastrointestinal cancer (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2001. Oxford: Update software.
28. Ripamonti C, Twycross R, Baines M et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer* 2001;9:223-33.
29. Oneschuk D, Bruera E. Palliative management of brain metastases. *Support Care Cancer* 1998;6:365-72.
30. Jarlbæk L, Gram LF, Arnberg A. Bivirkninger ved kortvarig steroidbehandling. *Ugeskr Læger* 2000;162:528-9.
31. Stiefel FC, Breitbart WS, Holland JC. Corticosteroids in cancer: neuropsychiatric complications. *Cancer Invest* 1989;7:479-91.
32. Chrousos GA, Kattah JC, Beck RW et al. Side effects of glucocorticoid treatment. *JAMA* 1993;269:2110-2.
33. Weissman DE, Dufer D, Vogel V et al. Corticosteroid toxicity in neuro-oncology patients. *J Neurooncol* 1987;5:125-8.
34. Conn HO, Blitzer BL. Nonassociation of adreno corticosteroid therapy and peptic ulcer. *N Engl J Med* 1976;294:473-9.
35. Messer J, Reitman D, Sacks HS et al. Association of adreno- corticosteroid therapy and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1983;309:21-4.
36. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR et al. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Int Med* 1991;114:735-40.
37. Carson JL, Strom BL, Schinnar R, Sim E. The low risk of upper gastrointestinal bleeding in patients dispensed corticosteroids. *Am J Med* 1991;91:223-8.
38. Guslandi M, Tittobello A. Steroid ulcers: a myth revisited. *BMJ* 1992;304:655-6.
39. Needham PR, Daley AG, Lennard RF. Steroids in advanced cancer: survey of current practice. *BMJ* 1992;305:999.
40. Twycross R. Corticosteroids in advanced cancer. *BMJ* 1992;305:969.

De gode stråler

Om stråler: de gode, de onde og ...

Poul Flemming Højlund-Carlson

I årtier er vi som en selvfølge gået ud fra, at røntgen- og gammastråling er farlig for mennesker. Det skyldes, at ioniserende stråling bevisligt kan give skade på DNA, hvilket kan føre til celledød eller mutationer med mulighed for kræftudvikling. De senere års forskning tyder på, at angsten for denne lavdosisstråling (LDS) er ubegrundet. LDS er tværtimod forbundet med nedsat mortalitet, herunder nedsat dødelighed som følge af kræft, og LDS beskytter muligvis mod højdosisbestråling.

Baggrund

Det er almindelig kendt, at den »onde« højdosisstråling (HDS) fra atombomber og ulykker med kernekraft og militært udstyr forårsager biologisk skade, jo større, des højere stråledosis individet har været udsat for. Det har længe været den gængse opfattelse, at også den »gode« stråling, som bl.a. benyttes til radiologiske og nuklearmedicinske undersøgelser, har bivirk-

ninger, man må beskytte sig imod, først og fremmest en vis – om end ringe – risiko for senere at få kræft.

Røntgenstråler blev opdaget af *Wilhelm Röntgen* i 1895 og radioaktive stråler af *Henri Becquerel* i 1896. Røntgenundersøgelser blev meget hurtigt anvendt i klinisk diagnostik. Efter nogle katastrofer med overdosering lærte man at håndtere teknikken med indførelse af beskyttende foranstaltninger. Begjærigheden over at kunne se menneskets indre afbildet på film var stor, og der var ikke den udbredte angst for strålernes virkning, som vi kender i dag. Egentlig frygt opstod først efter anden verdenskrig med udgangspunkt i Hiroshima- og Nagasaki-bombernes overvældende ødelæggelser i august 1945. Senere kom atomoprustningen under den kolde krig, rapporter om udslip fra a-kraft-værker og uheld med atomare militærinstallationer. Prøvesprængningerne i USA i efterkrigstiden førte mange år senere til sagsanlæg mod den amerikanske