

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

marven påvist ved immunhistokemisk undersøgelse. Metoden er ikke valideret, og det er derfor vanskeligt at generalisere resultaterne. I *Saarto*-studiet [9] inkluderede man kun kvinder med lymfeknudespredning. Flere randomiserede, endnu ikke publicerede, studier afventes og omfatter forsøg med mere potente aminobisfosfonater og bedre absorption. Blandt disse forsøg er DBCG 89-d med oral pamidronat, SWOG S9905 med zoledronat givet i.v. og NSABP B34 med clodronat givet p.o.

Toksiciteten forbundet med bisfosfonatbehandling er sædvanligvis mild. Nyrepåvirkning ses ved zoledronsyre givet i.v. afhængigt af dosering og infusionshastighed. Ved indgift af 4 mg zoledronsyre givet i.v. over 15 minutter minimeres risikoen for nyrepåvirkning. Derfor anbefales denne dosering og kontrol af P-kreatinin i forbindelse med zoledronsyreinfusionen. Der er ikke påvist en signifikant påvirkning af nyrefunktionen ved behandling med pamidronat og ibandronat givet i.v. Gastrointestinale bivirkninger i mild grad ses i forbindelse med oral bisfosfonatbehandling. Under langvarig behandling med bisfosfonater er der beskrevet osteonekrose i mandiblen, en sjælden, men alvorlig bivirkning, som må afvejes under stillingtagen til behandlingsindikation og -varighed [10].

Konklusion

BF er indiceret hos patienter med osteolytiske knoglemetastaser fra brystkræft. Behandlingen medfører signifikant reduktion i morbiditeten forbundet med knoglemetastaser. Behandlingen, der administreres let p.o. og i.v., er forbundet med få bivirkninger. Det er uafklaret, om i.v. behandling er bedre end p.o. administration – der synes dog ikke at være større forskel. Det er ligeledes uafklaret, om en type BF er

bedre end en anden. Behandling med BF har ingen effekt hos patienter med dissimineret brystkræft uden knoglemetastaser. Effekten af adjuverende BF behandling til patienter med operabel brystkræft er uafklaret, idet der foreligger modstridende data fra tre randomiserede forsøg. Resultater fra afsluttede, endnu ikke publicerede store fase III-forsøg kan forhåbentlig meget snart afklare BF's rolle ved operabel brystkræft.

Korrespondance: *Niels Junker*, Onkologisk Afdeling R, Herlev Hospital, DK-2730 Herlev. E-mail: niejun01@herlevhosp.kbhamt.dk

Antaget: 15. januar 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Kamy C. The pattern of metastases in human breast cancer. *Cancer Treat Rev* 1990; 17:37-61.
2. Kamy C. Bisfosfonater ved solide maligne sygdomme. *Ugeskr Læger* 2005; 167:379-82.
3. Pavlakis N, Schmidt RL, Stockler M. Bisphosphonates for breast cancer. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3.
4. Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer. *Ann Oncology* 2005;16: 687-95.
5. Rosen LS, Gordon DH, Kaminski M et al. Long term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer* 2003;98:1735-44.
6. Rosen LS, Gordon DH, Dugan W Jr. Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastasis in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion. *Cancer* 2004;100:36-43.
7. Gainford MC, Dranitsaris G, Clemons M. Recent developments in bisphosphonates for patients with metastatic breast cancer. *BMJ* 2005;7494:769-95.
8. Diel JJ, Solmayer EF, Costa SD et al. Reduction in new metastasis in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *N Eng J Med* 1998; 339:357-63.
9. Saarto T, Blomqvist C, Virkkunen P et al. Adjuvant clodronate treatment does not reduce the frequency of skeletal metastases in node-positive breast cancer patients: 5-year results of a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2001;19:10-7.
10. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer* 2005;104:83-93.

Brystkræftpatienters brug af komplementær og alternativ medicin

Effekt og interaktioner

Overlæge Anette Damkier, cand. brom. Christine Paludan-Müller & overlæge Ann Søegaard Knoop

Odense Universitetshospital, Palliativ Team Fyn og Onkologisk Afdeling R, og Kræftens Bekæmpelse, København

Det er ikke muligt at give en entydig og dækkende definition af alternativ behandling (AB). Opfattelsen af det alternative område er afhængig af den kulturelle sammenhæng, og opfattelsen af hvad der er alternativt i forhold til den konventio-

nelle behandling skifter over tid. I Danmark er AB blevet det gængse udtryk. I praksis anvendes AB i højere grad supplerende eller komplementært til den etablerede behandling end som et egentligt alternativ, og betegnelsen komplementær og alternativ medicin (KAM), som efterhånden er blevet den mest anvendte internationalt, må anses for at være mere dækkende.

KAM afgrænses oftest i forhold til, hvad det ikke er, som f.eks. defineret af National Center for Complementary and Alternative Medicine, USA: *Complementary and alternative medicine is a group of diverse medical and health care systems, prac-*

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Brug af KAM blandt danske brystkræftpatienter [1].

Komplementær og alternativ medicin	%
Vitaminer og mineraler	16
Naturmedicin og kosttilskud	13
Akupunktur	11
Kostvejledning	9
Zoneterapi	7
Massage	6
Anden form for alternativ behandling	6
Healing	5
Musikterapi	3
Homøopati	2
Biopati	2
Kinesiologi	2
Hypnose	1
Irisanalyse	1
Aromaterapi	0

tices, and products that are not presently considered to be part of conventional medicine.

Igennem en årrække har det været kendt, at en betydelig del af danske kræftpatienter anvender naturlægemidler og kosttilskud, og en mindre del går til alternative behandlere. Kvinder med brystkræft hører til blandt de patienter, som har det største forbrug. I den danske undersøgelse Kræftpatientens verden fra 2006 fandt man, at 33% af de adspurgte 498 brystkræftpatienter havde anvendt KAM [1]. Mest udbredt var naturlægemidler og kosttilskud, herunder vitamin- og mineralpræparater (Tabel 1).

De hyppigst anvendte alternative terapiformer var akupunktur, zoneterapi, kostvejledning og massage. Mønstrer i forbruget ligner det, som er vist i tidligere danske undersøgelser. Undersøgelser i 1992 og 1995 af brystkræftpatienter på en onkologisk afdeling viste, at henholdsvis 61% og 54% havde anvendt KAM [2]. Udenlandske prævalensundersøgelser blandt brystkræftpatienter angiver meget varierende resultater med et forbrug på 17-91% [3].

Komplementær og alternativ medicin og behandling af brystkræft

Som ved andre kræftsygdomme er der kun i begrænset omfang foretaget videnskabelige undersøgelser af KAM i forhold til brystkræft. Ud fra de hidtil offentliggjorte undersøgelser er der ikke dokumentation for, at KAM kan helbrede eller forlænge livet for brystkræftpatienter [3, 4].

En række undersøgelser, om end med et lavt evidensniveau, tyder på, at flere alternative behandlingsformer kan medvirke til en øget livskvalitet eller virker symptomlindrende, når de bruges som supplement til den konventionelle behandling af brystkræft.

Vitaminer og mineraler

Vitaminer og mineraler indtages af ca. 16% af brystkræftpatienterne under og efter behandling (Tabel 1). De hyppigst anvendte er antioxidanterne C-vitamin, E-vitamin og selen.

En del af bivirkningerne ved kemoterapi og strålebehandling tilskrives ødelæggende, oxidative processer på celleniveau, og dette er tanken bag anvendelse af antioxidanter til forebyggelse af bivirkninger under konventionel behandling. Imidlertid foreligger der ikke dokumentation for en sådan effekt, idet der mangler randomiserede, kliniske undersøgelser af tilstrækkeligt omfang og kvalitet [5].

Heller ikke effekt og bivirkninger af højdosis C-vitamin givet intravenøst, en behandling som ikke helt sjældent søges af brystkræftpatienter, er dokumenteret.

Naturlægemidler og kosttilskud

Naturlægemidler og kosttilskud indtages af ca. 13% af brystkræftpatienterne (Tabel 1). Ud fra hidtidige undersøgelser er der imidlertid ikke dokumentation for hverken helbredende eller livsforlængende effekt [3]. Desuden mangler der randomiserede undersøgelser af effekten af de hyppigst anvendte naturlægemidler, f.eks. grøn te og fiskeolier, på brystkræftpatienters livskvalitet. Midler med indhold af planteøstrogener omtales nedenfor.

Andre alternative behandlingsformer

Der foreligger en vis dokumentation for effekt af akupunktur (Figur 1) og akupressur på akut, kemoterapiudløst kvalme og opkastning (første døgn efter behandling), når behandlingen gives sammen med antiemetika [6], men den kliniske relevans er endnu uafklaret. Musikterapi kan være med til at mindske postoperative smerter og brugen af smertestillende medicin hos cancerpatienter, men effekten er beskeden, og den kliniske betydning er endnu uafklaret.

Massage, eventuelt kombineret med aromaterapi, kan mindske angst hos kræftpatienter og muligvis også andre symptomer med betydning for livskvaliteten, som f.eks. depression, træthed, kvalme og smerte [7]. Mindre undersøgelser med brystkræftpatienter tyder på, at afspænding og visualisering, kombineret med antiemetiske midler, kan være med til at mindske kvalme og opkastninger i forbindelse med kemoterapi. Fysisk træning til brystkræftpatienter i adjuverende behandling øger deres fysiske form og dermed evnen til at opretholde daglige aktiviteter. Foreløbige, mindre undersøgelser tyder på, at alternative motionsformer som f.eks. tai chi, qi gong og yoga med fordel kan supplere konventionel behandling og bidrage til at øge brystkræftpatienters livskvalitet.

Interaktioner mellem komplementær og alternativ medicin og antineoplastisk behandling

Brug af naturlægemidler og kosttilskud kan påvirke omsætningen af lægemidler og formentlig have klinisk betydende virkning for behandling med kemoterapi [8, 9]. En række plantepreparater kan bevirke farmakokinetiske interaktioner med ændringer i absorption, fordeling, metabolisme og elimination af kemoterapeutika. De mest kendte interaktionsmekanismer skyldes ændret ekspression eller funktion af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

cytochrome P450 (CYP)-isozymer. Induktion af CYP-aktiviteten medfører en hurtigere metaboliseringsrate, der igen resulterer i nedsatte plasmakoncentrationer af de aktive metabolitter og eventuelt tab af terapeutisk effekt. Omvendt vil inhibering af CYP-aktiviteten medføre stigende plasmakoncentration af et inaktivt stof eller af et aktivt stof med risiko for øgning af bivirkninger. En anden risiko er, at enzyminduktionen også kan finde sted i tumorcellerne og måske resultere i mindre følsomhed for f.eks. antracykliner, epipodofyllotoksiner, taxaner og vincaalkaloider.

I undersøgelser har man påvist, at f.eks. perikon, soja, grapefrugtjuice, E-vitamin, ginseng, hvidløg, betakaroten, ginkgo biloba og echinacea (purpursolhat) alle kan inducere de metaboliserende enzymer. Interaktioner mellem KAM og kemoterapi givet med flere ugers mellemrum er muligvis mindre problematisk end interaktioner i forhold til en antineoplastisk behandling (herunder endokrin behandling), som gives dagligt gennem en lang periode. Selv om der kun i begrænset omfang foreligger kliniske undersøgelser til afklaring af interaktionsproblemet omfang for patienter i kemoterapi, bør der være skærpet opmærksomhed på risikoen for påvirkning af behandlingsresultatet og mængden af bivirkninger, hvis patienter anvender naturlægemidler og kosttilskud under kemoterapi.

Komplementær og alternativ medicin og behandling af postmenopausale gener

I 2001 var knap 40.000 kvinder med diagnosen brystkræft i live i Danmark, og hvert år får ca. 4.000 danske kvinder konstateret brystkræft. Af dem vil mindst halvdelen få tilbudt en femårig antihormonbehandling enten alene eller sammen med kemoterapi.

En stor andel af de præmenopausale kvinder, der har brystkræft, vil få induceret menostasi pga. kemoterapi eller blive postmenopausale pga. operativ eller aktinisk kastration. I kliniske studier med postmenopausale brystkræftpatienter i endokrin behandling (med tamoxifen eller aromatasehæmmere) rapporteres der om hedeture hos 30-50%. Generende



Figur 1. Der foreligger en vis evidens for effekt af akupunktur på akut, kemoterapiudløst kvalme og opkastning og menopausale gener i form af hedestigninger. Fotograf Thomas Bertelsen, Kræftens Bekæmpelse.

postmenopausale symptomer optræder således hos et stort antal brystkræftpatienter, hvor hormonel substitutionsterapi anses for kontraindiceret pga. risiko for recidiv. Hos denne gruppe patienter er der forståeligt nok stor interesse for alternative præparater til lindring af generne.

En række naturlægemidler og kosttilskud er undersøgt for virkning på menopausarelaterede symptomer. Imidlertid er de fleste undersøgelser af ringe standard, har ikkestandardiseret KAM-administration og kun kort opfølgningstid. Resultaterne er inkonklusive, og der kan ikke siges at være klar dokumentation for effekten af KAM i denne sammenhæng. Nogle af de undersøgte præparater indeholder planteøstrogener (fytoøstrogener), f.eks. soja (isoflavonerne genistein og daidzein), rødkløver og hørfrøolie (lignaner) (Tabel 2). Planteøstrogener kan muligvis have stimulerende effekt på østrogenfølsomme tumorceller, og der er risiko, for at de modvirker effekten af antiøstrogener (f.eks. tamoxifen) [8, 10]. En række andre plantepreparater har ligeledes en potentiel interaktionsrisiko med antihormonel behandling enten ved østrogenlignende effekt eller ved påvirkning af cytokrom P450 systemet (Tabel 2). I nogle få, mindre studier har man

Tabel 2. Komplementær og alternativ medicin (KAM) med mulig betydning for virkningen af endokrin behandling - påvirkning af cytokrom P450-systemet eller østrogenlignende effekt [8, 10].

KAM	P450-påvirkning påvist i cellelinjer eller i dyreforsøg	P450-påvirkning påvist hos mennesker	Østrogenlignende påvirkning	Risiko for interaktion med tamoxifen/aromatasehæmmere
Planteøstrogener ^a	+	+	+	+
Sølvlys (<i>cimicifuga racemosa</i>)			(+)	?
Hvidløg	+	+		?
Ginseng	+	+	(+)	+
Grapefrugtjuice	+	+		+
E-vitamin	+			?
Ginkgo biloba	+	+		+
Valerian/Baldrian	+	+		+
Marietidsel (<i>silybum marianum</i>)		+		?
Perikon	+	+		+

a) Soja (isoflavoner primært genistein) rødkløver (isoflavoner) og hørfrø (lignaner)

Brystkræftpatienter:

Over en tredjedel anvender komplementær og alternativ medicin (KAM)

Der er ingen dokumentation for helbredende eller livsforlængende effekt af KAM

Nogle former for KAM kan give symptomlindring eller øget livskvalitet

Der er risiko for interaktion mellem KAM og antineoplastisk behandling

påvist effekt af akupunktur på hedestigninger hos postmenopausale kvinder og hos brystkræftpatienter med postmenopausale gener.

Konklusion

Mindst en tredjedel af danske brystkræftpatienter anvender KAM. Der foreligger ikke dokumentation for helbredende eller livsforlængende effekt af KAM ved brystkræft. KAM anvendes primært supplerende til konventionel behandling. For nogle alternative behandlingsformer, som f.eks. akupunktur, musikterapi, massage og fysisk træning foreligger der en vis dokumentation for symptomlindrende eller livskvalitetsforbedrende virkning.

Der er risiko for interaktion mellem en række plantepreparater og antineoplastisk behandling.

Sundhedspersonale bør have fokus på patienternes brug af KAM for at kunne gå i dialog med patienterne om et emne,

der er af betydning for dem, og for at kunne rådgive i forbindelse med risiko for interaktioner under behandling med kemoterapi og/eller endokrin behandling.

Korrespondance: *Anette Damkier*, Palliativ Team Fyn, Sanderumvej 130, DK-5250 Odense SV. E-mail: anette.damkier@ouh.regionssyddanmark.dk

Antaget: 14. maj 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

Taksigelse: Overlæge, ph.d. *Mogens Grønvold*, Forskningsenheden, Palliativ Medicinsk Afdeling, Bispebjerg Hospital, takkes for at bidrage med særskilte tal om brystkræftpatienters brug af KAM (Tabel 1) fra undersøgelsen Kræftpatientens verden. Artiklen bygger på en større litteraturnemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

Litteratur

1. Grønvold M, Pedersen C, Jensen CR et al. Kræftpatientens verden. Rapport nr. 3. København: Kræftens Bekæmpelse, 2006.
2. Damkier A. Kræftpatienters brug af alternativ behandling [ph.d.-afhandling]. Syddansk Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet., 2000.
3. Baum M, Ernst E, Lejeune S et al. Role of complementary and alternative medicine in the care of patients with breast cancer: report of the European Society of Mastology (EUSOMA) Workshop, Florence, Italy, December 2004. Eur J Cancer 2006;42:1702-10.
4. Ernst E, Schmidt K, Baum M. Complementary/alternative therapies for the treatment of breast cancer. Breast J 2006;12:526-30.
5. Skibsted L, Dragsted L, Dyerberg J et al. Antioxidanter og helbred. Søborg: Motions- og Ernæringsrådet, 2006.
6. Ezzo JM, Richardson MA, Vickers A et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea or vomiting. Cochrane Database Syst Rev 2006;(2):CD002285.
7. Fellowes D, Barnes K, Wilkinson S. Aromatherapy and massage for symptom relief in patients with cancer (review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;(3):CD002287.
8. Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR et al. Herbal remedies in the United States: Potential adverse interactions with anticancer agents. J Clin Oncol 2004;22:2489-503.
9. Meijerman I, Beijnen JH, Schellens JHM. Herb-drug interactions in oncology: Focus on mechanisms of induction. The Oncologist 2006;11:742-52.
10. Gerber B, Scholz C, Reimer T et al. Complementary and alternative therapeutic approaches in patients with early breast cancer: a systematic review. Breast Cancer Res Treat 2005;95:199-209.

Patienters oplevelse af medicinsk brystkræftbehandling

Overlæge Mogens Grønvold & overlæge Anders Bonde Jensen

Bispebjerg Hospital, Palliativ Medicinsk Afdeling, Forskningsenheden, Københavns Universitet, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Afdeling for Sundhedstjenesteforskning, og Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Onkologisk Afdeling

Behandlingen af primær brystkræft er først og fremmest kirurgisk, enten i form af mastektomi eller lumpektomi, efterfulgt af strålebehandling mod det residuale mammavæv. På

baggrund af en efterfølgende risikovurdering tilbydes kvinder med en lavere forventet femårsoverlevelse end baggrundsbefolkningens derudover adjuverende medicinsk behandling, der kan omfatte kemoterapi, antihormonel behandling og/eller antistofbehandling. Den adjuverende behandling varer fra fire måneder, hvis patienten kun får kemoterapi, og op til fem et halvt år, hvis patienten også får antihormonel behandling. Medicinsk behandling er endvidere den primære behandling i tilfælde af recidiv af sygdommen.

Både ved kemoterapi og endokrin behandling er der væsentlige bivirkninger, som kan påvirke patienternes livskvalitet – både under behandlingen og på længere sigt. Som