

Gi respons på artikler gjennom artiklenes kommentarfelt på *tidsskriftet.no*.
 Innleggene publiseres fortløpende på Tidsskriftets nettside og et utvalg
 av innleggene publiseres også i papirutgaven i spalten «Brev til redaktøren».
 Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.
 Forfattere av vitenskapelige artikler har tilsvaretsrett, jf. Vancouver-gruppens regler.



Re: Ulike retningslinjer for behandling av prostatakreft

I Tidsskriftet betviler Truls E. Bjerklund Johansen (1) at norske menn er tjent med egne nasjonale retningslinjer for prostatakreft (2) fordi han mener disse avviker vesentlig fra European Association of Urology (EAU) sine anbefalinger (3). Han antyder at avviket skyldes mangelfull kompetanse hos forfatterne, ukritisk referanse til egen forskning og interessekonflikter.

Johansen blander sammen hormonbehandling uten kurativt siktemål og antihormonell tilleggsbehandling ved radikal stråleterapi med referanse til egen publisering fra 2008 (4). Konklusjonen i den artikkelen er tidligere imøtegått som feilaktig (5). Kort fortalt anbefaler norske retningslinjer kortvarig (6 mnd) antihormonell tilleggsbehandling til radikal stråleterapi i intermedieær- og inntil 3 år i høy risikogruppe, helt i tråd med EAUs anbefalinger.

Det er riktig at flere randomiserte studier dokumenterer redusert biokjemisk residiv etter doseeskalert (74–78Gy) ekstern stråleterapi (EBRT) sammenlignet med konvensjonell totaldose (70 Gy eller mindre). Metaanalyse med individuelle pasientdata fra disse studiene bekrefter funnene (6), men påviser ikke effekt på overlevelse. I studien Johansen refererer konkluderer forfatterne med at resultatene må betraktes som hypotesegenererende og trenger bekreftelse (7). Bedret totaloverlevelse er fortsatt kun dokumentert ved stråledose 70Gy (8, 9). Norske retningslinjer anbefaler derfor, basert på høyeste nivå av evidens, minimum 70Gy framfor en absolutt anbefaling om totaldose 74–78Gy. Selvfølgelig åpnes det for doseeskalert EBRT, hvilket er vanlig praksis i Norge og slett intet brudd med retningslinjene. Johansen er bekymret for at pasienter fortsatt gis stråledoser under 70Gy. Vi kan berolige med at heller ikke første utgave av retningslinjene (2009) anbefalte slik behandling (10).

Vi mener videre at det er tilstrekkelig evidens (nivå Ib) for boostteknikk med høydoserate brachyterapi etter ekstern strålebehandling som alternativ til doseeskalert EBRT hos pasienter i intermedieær og høy risikogruppe (11). Etter vår mening er det relevant å referere til norske erfaringer selv om anbefalingene baseres på høyere grad av evidens. Det er muligens dette Johansen betrakter som ukritisk omtale av egen forskning.

EAU skriver at manglende sammenliknende oppfølgingsdata må diskuteres nøye med pasientene før det eventuelt gis primær høyintensitet fokusert ultralyd (HIFU). De norske retningslinjene anbefaler nettopp derfor ikke HIFU som primærbehandling, slik Johansen gir inntrykk av. Det står tvert i mot eksplisitt at primær HIFU er å regne som utprøvende behandling og bør foregå i kliniske studier. Det er vanskelig å se hvordan dette motsier de europeiske retningslinjene. At Johansen er misfornøyd med den norske forskningen på HIFU-behandling, er intet argument mot de nasjonale retningslinjene.

Det foreligger ikke randomiserte studier som sammenligner effekt av lokal salvagebehandling ved tilbakefall etter kurativ stråleterapi. I de nasjonale retningslinjene anføres HIFU og høydoserate brachyterapi å være to av flere alternativ, men anbefales ikke utenom kliniske studier. Studien på høydoserate brachyterapi som Johansen feilaktig hevder er lukket, er fortsatt åpen for inklusjon. At kryoterapi ikke er tilgjengelig i Norge, er heller intet argument mot nasjonale retningslinjer.

Johansen har helt rett i at det må stilles strenge krav til faglige retningslinjer fordi de legger viktige premisser for pasientbehand-

ling, finansiering og utdanning. Presisjonsnivået bør være like høyt når han trekker den faglige kvaliteten, forfatterens kompetanse og integritet i tvil.

Arne Solberg
arne.solberg@stolav.no
Anders Angelsen
Viktor Berge
Wolfgang Lilleby
Jon Iversen
Olbjørn Klepp
Bjørn Brennhovd
Dag Johannessen
Yngve Nygård
Kari Larsen
Andreas Stensvold

Forfatterne er forfattergruppen bak Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft, samt Andreas Stensvold, leder i norsk urologisk cancergruppe (NUCG). Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

- Johansen T E B. Ulike retningslinjer for behandling av prostatakreft. Tidsskr Nor Legeforen – Publisert først på nett 7. mai 2015.
- Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av prostatakreft. <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/nasjonalt-handlingsprogram-med-retningslinjer-for-diagnostikk-behandling-og-oppfolging-av-prostatakreft> [27.4.2015].
- European Association of Urology. Guidelines on Prostate Cancer 2014. <http://uroweb.org/guidelines> [27.4.2015].
- Johansen TEB, Berg C. Hormonbehandling av prostatakreft i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 2558–62.
- Fosså SD, Egey A, Haukaas SA et al. Feilaktig om hormonbehandling ved prostatakreft. Tidsskr Nor Legeforen 2009; 129: 429.
- Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74: 1405–18.
- Kuban DA, Levy LB, Cheung MR et al. Long-term failure patterns and survival in a randomized dose-escalation trial for prostate cancer. Who dies of disease? Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 79: 1310–7.
- Warde P, Mason M, Ding K et al; NCIC CTG PR.3/MRC UK PR07 investigators. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 2011; 378: 2104–11.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A et al; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFU0-3): an open randomised phase III trial. Lancet 2009; 373: 301–8. Erratum in: Lancet. 2009 Apr 4; 373(9670): 1174.
- [https://helsedirektoratet.no/Documents/Utgatte%20publikasjoner/IS-1777%20\(1\)%20Prostatakreft%2017.12.09-16-10.12.pdf](https://helsedirektoratet.no/Documents/Utgatte%20publikasjoner/IS-1777%20(1)%20Prostatakreft%2017.12.09-16-10.12.pdf) [8.6.2015].
- Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ et al. Radiother Oncol. 2012 May; 103(2): 217–22. doi: 10.1016/j.radonc.2012.01.007. Epub 2012 Feb 16.

Re: Diffusjonsvektet MR ved transitorisk iskemisk anfall

Etter å ha lest artikkelen til Kvistad et al (1), lurer jeg på følgende: Kan diffusjonsvektet MR være indisert på pasienter som tidligere har blitt diagnostisert med TIA, med tanke på å bestemme hva slags profylakse man skal anbefale? Ettersom «studier har vist at majoriteten av disse diffusjonsavvikene representerer permanent iskemisk hjerneskade», skulle man jo tro det?

Aage Sand
a-san@online.no

>>>

Aage Sand (f. 1941) er overlege ved Geriatrisk Daghospital, Sørlandet SH, Flekkefjord.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Kvistad C E, Thomassen L, Moen G et al. Diffusjonsvektet MR ved transitorisk iskemisk anfall. Tidsskr Nor Legeforen – Publisert først på nett 24. april 2015. doi: 10.4045/tidsskr.15.0016

C.E. Kvistad svarer:

Takk for et interessant spørsmål. Slik jeg skjønner det, så lurer du på om en diffusjonsvektet MR vil tilføre diagnostisk verdi lang tid etter den opprinnelige iskemiske episoden, siden diffusjonsavvikene etterhvert utvikler seg til permanent iskemisk skade. Hvis målet er å vise den permanente iskemiske hjerneskaden, vil det ikke være nødvendig å ta med diffusjonsvektede sekvenser. Dette er fordi diffusjonsavvikene forsvinner etter relativt kort tid. Det er nok også slik at diffusjonsavvikene som oppstår i akutfasen er tydeligere og lettere gjenkjennbare enn flere av de permanente lesjonene som oppstår med tiden. Men i prinsippet kan man tenke seg at en MR-undersøkelse av TIA-pasienter som initialt ikke ble undersøkt med MR, kan tillegges diagnostisk verdi. For eksempel der man finner eldre infarkter på MR som tyder på kardioembolisk etiologi hos en pasient diagnostisert med transitorisk iskemisk anfall (TIA), som opprinnelig hadde normal CT og ingen tegn til kardioembolisme. Likevel er det nok ingen vitenskapelig fundert indikasjon for å rutinemessig gjennomføre MR av alle pasienter med eldre TIA-diagnoser per dags dato. En del av effekten av korrekt sekundærprofylakse vil også gå tapt ettersom MR-undersøkelsen skjer lang tid etter den iskemiske episoden.

Christopher Elnan Kvistad

chr@helse-bergen.no

Christopher Elnan Kvistad (f. 1982) er lege i spesialisering ved nevrologisk avdeling, Helse Bergen.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Re: Diffusjonsvektet MR ved transitorisk iskemisk anfall

Kvistad og medarbeidars debattinnlegg om bruk av diffusjonsvektet MR i diagnostikk ved transitorisk iskemisk anfall (1) har preg av å reklamere for ein metode. Det er kanskje bakgrunnen for at innhaldet er såpass rundt formulert. Eg vil tru forfatarane er oppmerksomme på det potensielt politiske sprengstoffet slike føringar kan få, med dei ulikt fordelte ressursane i Helse-Norge.

Men eg savnar presisjon. Om tid og rom: Diffusjonsutslag er ferskvare. Dei føringane innlegget legg opp til, – kva slags handlingsrom er aktuelt? I praktisk bruk er det stor forskjell på MR umiddelbart eller innan 1 døgn eller 3 døgn. Og lokalisering: Kva med samsvar mellom påvist lesjon, og nevrologiske utslag? Om spesifisitet: Innlegget gir inntrykk av at diffusjonsutslag = infarkt. Er det så enkelt? Vi antar kanskje, men veit vi at der er infarserte celler når vi ser ein 3 mm lesjon med diffusjonsutslag? Og veit vi at iskemi er årsaken? Diagnostiske fallgruver er ikkje bare oversett patologi (falsk negative), men også overrapportering (falsk positive) er eit betydelig problem.

Hovedbudskapet i innlegget er lett å følge, og brukt rett kan det gi betydelig forbetring for ei stor pasientgruppe. Men inntrykk av ein «kvikk fix»-metode skapar fort overdrivne forventningar, og der må presisjon inn som modererande faktor.

Harald Nes

harald.nes@heles-fonna.no

Harald Nes (f. 1959) er radiolog ved Haugesund sjukehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Litteratur

1. Kvistad CE, Thomassen L, Moen G et al. Diffusjonsvektet MR ved transitorisk iskemisk anfall. Tidsskr Nor Legeforen 2015; 135: 835–6.

C.E. Kvistad & L. Thomassen svarer:

Takk for et interessant innlegg. Harald Nes savner presisjon. Diffusjonsavvik er imidlertid i seg selv et stort tema, og en kommentar-artikkel om praktisk bruk av MR gir nok ikke rom for en fyldig diskusjon om diffusjonsavvik i tid og rom.

Vi er likevel enige om at diffusjonsavvik er ferskvare og at undersøkelsen bør utføres i løpet av relativt kort tid etter den antatt iskemiske hendelsen. Likevel ser det ut til at man har litt tid på seg: En studie viste at 94 % av diffusjonsavvikene fremdeles var til stede opp til ni dager etter symptomdebut (1).

Når det gjelder samsvar mellom påvist lesjon og nevrologiske utslag så er det et poeng at MR DWI nettopp påviser diffusjonsavvik som ikke nødvendigvis samsvarer med klinikken. Et eksempel: En pasient får en iskemisk betinget kortvarig isolert hemiparese. Uten MR ville man tolket dette som et lakunært transitorisk iskemisk anfall (TIA). MR DWI kunne her imidlertid vist spredte diffusjonsavvik i begge hemisfærer hvor ikke alle nødvendigvis var symptomatiske. Et slikt resultat medfører at man tenker i en annen etiologisk retning, som kan få behandlingsmessige konsekvenser for pasienten.

Vedrørende spesifisitet så har studier vist at 94,3 % av pasientene med TIA og diffusjonsavvik har hjerneinfarkt ved MR FLAIR tre måneder etter symptomdebut (2). Det er riktig at også andre tilstander som MS eller epileptiske anfall kan gi diffusjonsavvik ved MR. Her er det viktig å presisere at gullstandarden for en TIA-diagnose er den kliniske vurderingen til en slagspesialist. MR DWI vil representere et viktig supplement, men ikke erstatte denne vurderingen.

Det er ikke noe nytt at krav til forbedret diagnostikk ved cerebral iskemi umiddelbart blir et spørsmål om politisk sprengstoff og ressurser. Det er derfor den praktiske nytten av en ny metode må beskrives med utgangspunkt i daglig klinisk erfaring. Vi argumenterer for en metode, som fundamentalt har endret nevrovaskulær medisin til pasientens beste.

Nes' kommentarer synes å gjenspeile en overraskende negativ holdning til MR ved å antyde at vårt debattinnlegg har preg av å reklamere for en «kvikk fix»-metode som skaper overdrevne forventninger, samtidig som «overrapportering (falsk positive) er et betydelig problem». Forfatteren påpeker allikevel at brukt rett kan MR gi betydelig forbedring for en stor pasientgruppe. Og akkurat der er vi helt enige.

Christopher Elnan Kvistad

Echr@helse-bergen.no

Lars Thomassen

Christopher Elnan Kvistad (f. 1982) er lege og stipendiat ved Nevrologisk avdeling, Haukeland universitetssykehus.

Ingen oppgitte interessekonflikter.

Lars Thomassen (f. 1947) er spesialist i nevrologi ved Haukeland universitetssykehus, professor ved Universitetet i Bergen og leder Nevrovasculær forskningsgruppe.

Litteratur

1. Burdette JH, Ricci PE, Pettiti N et al. Cerebral infarction: time course of signal intensity changes on diffusion-weighted MR images. AJR Am J Roentgenol 1998; 171: 791–5.
2. Asdaghi N, Campbell BC, Butcher KS et al. DWI reversal is associated with small infarct volume in patients with TIA and minor stroke. AJNR Am J Neuro-radiol 2014; 35: 660–6.