

Brev til redaktøren

Innlegg på inntil 400 ord sendes tidsskriftet@legeforeningen.no. Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer. Tidsskriftet praktiserer tilsvarsrett i henhold til Vancouvergruppens regler.

Feilaktig om hormonbehandling ved prostatakreft

I en artikkel om hormonbehandling ved prostatakreft i Tidsskriftet nr. 22/2008 forekommer det en del feil som er egnet til å forvirre pasienter og ikke-spesialister (1). Innledningsvis vil vi fastslå at norske urologer og onkologer følger anbefalingene fra Den europeiske urologforening om utredning og terapi av prostatakreft.

Den største feilen Johansen & Berg gjør er at de legger vekt på et ikke-signifikant funn i SPCG-6-studien, som antydte økt dødelighet ved bruk av bicalutamid ved lokalisert prostatakreft (T1-T2) sammenliknet med placebo. Norske pasienter med lokalisert prostatakreft får imidlertid svært sjelden hormoner, men kan tilbys prostektomi eller strålebehandling. Pasienter med lokalisert prostatakreft der helbredende behandling ikke er aktuelt, behandles ved symptomer. Pasienter som får hormoner, har vanligvis lokalavansert prostatakreft (T3), i SPCG-6-studien med signifikant bedre overlevelse. Som oftest får de strålebehandling kombinert med 1–3 års hormonbehandling, vanligvis såkalt androgendeprivasjonsterapi. Menn med lokalavanserte tumorer der helbredelse ikke anses realistisk, kan få antiandrogen monoterapi ved diagnosestilling. Et tredje behandlingsalternativ er «aktiv monitoring» (tette kontroller og radikal behandling ved progresjon).

Dersom pasientene får stigning i prostata-spesifikt antigen (PSA)-verdier etter kurativ behandling kan de få antiandrogen monoterapi. Dette fører til PSA-reduksjon og er i tråd med anbefalingene fra Den europeiske urologiforening. Det er ikke belegg for å hevde at slik behandling øker dødeligheten. En slik behandling kan heller ikke sammenliknes med bruk av antiandrogen monoterapi i SPCG-6-studien.

Det er ingen tvil om at androgendeprivasjonsterapi i *moderat grad* øker risikoen for kardiovaskulære sykdommer, men nytten av slik behandling ved avansert prostatakreft (symptomlindring og forebygging av katastrofal sykdomsforverring) overstiger slik risiko. Androgendeprivasjonsterapi gitt adjuvant til strålebehandling gir betydelig overlevelsesgevinst sammenliknet med strålebehandling alene. En ny svensk-norsk randomisert studie (SPCG-7) har også vist at strålebehandling og hormoner er bedre

enn hormoner alene (2). Referanse 26 i Johansen & Bergs artikkel er irrelevant, siden strålebehandling som regel tilbys pasienter som har mer avanserte svulster enn det prostatakterte pasienter har. Androgen deprivasjonsterapi med luteiniserende hormon-frigjørende hormon-agonister bør som regel kombineres med kortvarig antiandrogen behandling for å unngå oppblussing.

Artikkelen er preget av antakelser, antydninger og teoretiske beregninger. Det er bl.a. vanskelig å forstå hvordan leveårsregnskapet er foretatt.

Tidsskriftet har muligens akseptert artikkelen for å få initiert en debatt om diagnose og behandling av prostatakreft i tråd med det norske fagmiljøets faglige diskusjoner. Men selv om behandlende lege vil ta hensyn til alle vitenskapelige argumenter omkring tidlig diagnose og behandling av prostatakreft, må legen ta hensyn til pasientens eget ønske om PSA-testing og behandling. Vi behandler levende mennesker, og for de fleste er ordet kreft mer skremmende enn noen annen sykdom, uavhengig av hva vi «eksperter» måtte mene.

Sophie D. Fosså
Andrea Egey
Svein Andreas Haukaas
Anders Angelsen
Olbjørn Klepp
Viktor Berge
Karol Axcrona
Wolfgang Lilleby

Litteratur

1. Johansen TEB, Berg C. Hormonbehandling av prostatakreft i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 2558–62.
2. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: a randomized phase III trial (SPCG-7/SFUO-3). Lancet 2008, doi: 10.1016/S0140-6736(08)61345-8.

Upålitelig leveårsregnskap

I Tidsskriftet nr. 22/2008 hevder T.E.B. Johansen & C. Berg at dagens behandling av prostatakreft gir et netto tap av ca. 1025 norske pasientleveår for hver årgang behandlede (1). I studien kobles publiserte resultater fra to prospektive randomiserte studier sammen med grovt sammensatte pasientpopulasjoner hentet fra Norsk pasientregister, Kreftregisteret samt legemiddelstatistikk. Resultatene fra SPCG-IV-studien (radikal kirurgi versus vente-og-se)

brukes i beregningen av vunne leveår, mens SPCG-VI-studien (bicalutamid 150 mg × 1 versus placebo ved lokalisert prostatakreft) brukes for å beregne tap av leveår. Forfatterne bruker punkttestimater fra studiene uten å ta hensyn til at estimatene er beheftet med statistisk usikkerhet. Overlevelsesraten etter ti år for pasienter i SPCG-IV-studien går signifikant i favør av radikal kirurgi med 5,0 % lavere risiko for død. Usikkerheten er imidlertid relativt stor (95 % KI –2,8–13,0). SPCG-VI-studien viste en *ikke-signifikant* økt risiko for død på 23 % blant menn med lokalisert prostatakreft som fikk hormonbehandling. Det tilhørende 95 % konfidensintervallet (–4–58) demonstrerer imidlertid at punkttestimatet på 23 % skal brukes med forsiktighet.

I tillegg til estimatenes statistiske usikkerhet er både gevinst- og tapestimater justert av forfatterne. Gevindestimatet er justert til en firedel, med begrunnelse i at det er behandlet minst fire ganger så mange personer i vår del av Europa som i foregående periode. Den studien de refererer til (deres referanse 13), er imidlertid skrevet med utgangspunkt i amerikanske forhold, og den artikkelen gir ikke dekning for å hevde at estimatet i den nordiske vente-og-se-studien skal reduseres i dette omfanget.

En forutsetning for å anvende resultater fra de to randomiserte studiene i et leveårsregnskap er at resultatene er generaliserbare til de pasientpopulasjoner Johansen & Berg baserer beregningene på. Mens antall radikalopererte i 2006 er lett å få presis informasjon om, er dette ikke tilfelle for bicalutamidbehandlede. Så lenge det ikke er foretatt noen kobling mellom Reseptregisteret og Kreftregisteret, kan det ikke vites hvor mange av de 2 187 pasientene som startet med bicalutamid i 2006 som var diagnostisert i 2006 og som hadde lokalisert sykdom. Derfor blir det et tvilsomt regnestykke å bruke resultater fra SPCG-VI-studien til å anslå resultatet av hormonbehandling på pasienter med lokalisert sykdom.

I noen tilfeller kan det være både viktig og riktig å sette sammen opplysninger fra forskjellige kilder til et mulig scenario. Dersom grunnlaget for scenariet er usikkert, bør man lage flere scenarier for å se hvordan resultatene endres når forutsetningene endres. Til tross for at deres leveårsregnskap er basert på flere høyst usikre forutsetninger/antakelser, har ikke Johansen & Berg undersøkt hvordan dette påvirker resultatet.

Av ovennevnte grunner finner vi dessverre det presenterte leveårsregnskapet av liten interesse. Artikkelen tvilsomme kvalitet gjør at den ikke burde legges til grunn for generell helseinformasjon.

Steinar Tretli
Rune Kvåle
Eivor Hernes
Kreftregisteret

Litteratur

1. Johansen TEB, Berg C. Hormonbehandling av prostatakreft i Norge. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 2558–62.

T.E.B. Johansen svarer:

Fosså og medarbeidere redegjør for hvordan hormonbehandling av prostatakreft er ment å skulle praktiseres. Vi beskriver hvordan virkeligheten faktisk er. Økningen i omfang og de store fylkesvise variasjoner viser tydelig at norsk praksis ikke kan følge europeiske retningslinjer. Vår undersøkelse er den første i sitt slag. Resultatene underbygger en økende internasjonal bekymring for overdreven bruk av hormonbehandling og har stor interesse for oss som behandler levende mennesker.

At reseptregisteret ikke kjenner indikasjonen for hormonbehandling, svekker ikke leveårsregnskapet. Det er derimot klinisk urimelig å tro at den økte dødeligheten ved bicalutamid opphører når tumor vokser gjennom kjertelens normale begrensning. Å skille mellom lokalisert og lokalavansert sykdom ved rektal palpasjon er som å kaste mynt og krone. Prostata har dessuten ingen anatomisk kapsel.

Det er viktig å være klar over at de to studiene som leveårsregnskapet bygger på, bruker ulike effektmål. I SPCG-4 (om radikaloperasjon) vurderes dødelighet, i SPCG-6 overlevelse, som faller best ut for bicalutamid. I en større rapport om hormonbehandling der data fra SPCG-6 studien inngår, fant man også redusert overlevelse i bicalutamidgruppen ved lokalisert sykdom (HR 1,16; 95 % KI 0,99–1,37) (1). Ser man på tap av leveår, slik vi har gjort, blir forskjellen høysignifikant. Markedsføringen av bicalutamid ved lokalavansert sykdom har ført til en utbredt feilaktig oppfatning om at adjuvant bicalutamidbehandling er gunstig også ved strålebehandling av lokalisert sykdom.

Justeringen av overlevelsesgevinst bygger hovedsakelig på referanse 14 som er en europeisk studie, sammenliknbar med norske forhold. Fosså og medarbeidere påviser ingen feil i vår artikkel, men det vil være relevant å teste modellen ved en internasjonal presentasjon av leveårsregnskapet.

Fosså og medarbeidere hevder at vi må etterkomme pasienters ønske om å måle prostataspesifikt antigen (PSA). Dette er oppsiktsvekkende. Det er spesialistenes ansvar å gi pasienter og primærleger infor-

masjonsgrunnlag for å velge om PSA skal måles. Vi må ikke gjøre en akademisk problemstilling til et markedsspørsmål, og vi kan ikke overse det store etiske dilemmaet at de fleste urologene som har best kunnskap på området, velger ikke å måle PSA på seg selv. Fosså og medarbeidere fortier betydelige svakheter ved diagnostikk og behandling av prostatakreft.

Med overlevelsesgevinst < 2 % etter ti år faller radikalbehandling av prostatakreft utenfor kriteriene for prioritering i det offentlige helsevesenet. Så lenge helseressursene er begrenset, skyves andre viktige oppgaver til side. Vi må erkjenne tapet av livskvalitet og sannsynlig tap av leveår som følge av vår behandling. At dette kan skape forvirring, er selvsagt intet motargument. Vi må våge å diskutere om PSA-måling i det hele tatt er til gagn for pasientene.

Fosså og medarbeidere tar ikke stilling til alvoret i vår artikkel. Støtte fra en kompakt majoritet øker ikke sannsynligheten for at man har rett. De koordinerte leserbrevene er viktige for å få igang en diskusjon om spesialistenes forhold til legemiddelindustrien.

Truls E. Bjerklund Johansen
Århus

Litteratur

1. McLeod DG, Iversen P, See WA et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. BJU Int 2006; 97: 247–54.

Stille om ultralyd – en treffende samtidskarakteristikk?

I Tidsskriftet nr. 24/2008 hevder Bjørn Hofmann at ultralydteknologien i dag på ny synes å unnsnippe etisk debatt (1).

Det er uklart hva Hofmann etterlyser. Dersom påstanden er at etisk debatt omkring tidlig ultralyd har vært fraværende, er en alternativ påstand fristende: Få land i verden har her hatt en mer langvarig og pågående debatt! I Sverige og Danmark ser man til Norge når man vil trekke frem et eksempel på et land med heftig etikkdebatt. I 1999 ble et forskningsprosjekt på tidlig ultralyd forsøkt stanset av en helseminister og ikke tilrådd av en etisk komité. Hendelsen avdekket et stort engasjement gjenspeilet i en intens offentlig debatt som vedvarte i flere år. Norge ble så et av de få landene i verden som faktisk lovregulerte såkalt fosterdiagnostisk ultralyd gjennom bioteknologiloven fra 2003 (2). Mens de aller fleste danske, svenske, finske eller islandske kvinner kan få målt nakkefold kombinert med biokjemisk test tidlig i svangerskapet, er adgangen til disse testene begrenset i Norge. Det er nærliggende å se denne annerledesheten som resultat av en langvarig formgivende etikkdebatt.

Det er derfor ikke helt lett å kjenne seg igjen i Hofmanns virkelighetsbeskrivelse.

Det er grunn til mer debatt, synes Hofmann å mene, men gir oss ikke disse grunnene. Det har kanskje vært stille rundt Kunnskapssenterets rapport fra 2008 om kombinert ultralyd og biokjemi (3). Rapporten slo fast at tidlig screening primært gjør det lettere å finne fostrene med Downs syndrom, men overlater til andre å vurdere om det er fornuftig å finne dem eller ei, i og med at dette er et etisk spørsmål. Etikkkapitlet i rapporten, skrevet av Hofmann, gir heller ingen svar, ettersom det kun lister opp etiske utfordringer. Problemet med denne metodiske tilnærmingen til etikk – sett i forhold til anklagen om manglende debatt – ligger i den ansvarsfraskrivende kasting av ballen over til andre. Selve arbeidet gjenstår. *Hvor* er det da debatten skal tas, *hvordan* skal den utløses og iscenesettes og *hvem* skal ta debatten? Kunnskapssenteret har inkludert etisk ekspertise i sine rapporter, trolig fordi etikken til en viss grad bør være integrert i det vi kaller kunnskap. Men hvorfor kunne da ikke Kunnskapssenteret selv ta stilling til ønskeligheten av å tilby kombinert ultralyd og biokjemi til alle gravide? Hvem bør gjøre det i stedet? Uansett hvilken normativ konklusjon Kunnskapssenteret hadde foreslått som den beste ut fra en kombinasjon av fakta og veiing av etiske hensyn, så hadde man da trolig oppnådd mer av det Hofmann etterlyser i sin leder, nemlig etisk debatt.

Berge Solberg
Rune Nydal

Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet

Litteratur

1. Hofmann B. Ultralyd - hva alle så, men ingen hørte. Tidsskr Nor Legeforen 2008; 128: 2816.
2. Bioteknologiloven . Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. www.lovdata.no/all/nl-20031205-100.html [8.1.2009].
3. Reinar LM, Smedslund G, Fretheim A et al. Rutinemessig ultralydundersøkelse i svangerskapet. Rapport nr. 11/2008. Oslo: Kunnskapssenteret, 2008.

B. Hofmann svarer:

Solberg & Nydal kommer med interessante innvendinger mot min lederartikkel der jeg løfter frem Lise Kvandes tankevekkende funn om at etikken ble «ryddet unna» i ultralyddebatten i 1986, og spør om noe tilsvarende skjer i dag.

Når Solberg & Nydal ikke gjenkjenner fraværet av etikkdebatt, kan det være fordi de ikke har lest beskrivelsen godt nok. De har rett i at det har vært en omfattende etikkdebatt om ultralyd i Norge (i perioden 1990–2003), men poenget mitt er at den har stilnet av nå som vi står foran viktige moralske valg. Jeg reiser spørsmålet om hvorfor det er slik, og jeg gir også noen mulige svar.

Solberg & Nydals andre innvendinger av metodisk art og rammer i liten grad inn-