



Brev til redaktøren

Kommentarer på inntil 400 ord, eventuelt knyttet til tidligere publisert stoff, sendes tidsskriftet@legeforeningen.no
Redaksjonen forbeholder seg retten til å foreta redaksjonelle endringer.

Brystproteser og radiologi

Vi har med interesse lest innlegget til Lars Hagen Henriksen angående brystproteser i Tidsskriftet nr. 6/2004 (1), hvor det angis at det ikke er mulig å foreta en totalvurdering av et protesebryst med mammografi. Dessuten påpekes det at mange kvinner som får satt inn brystproteser, ikke blir informert om dette av kirurgen forut for operasjonen.

Etter vår mening skal alle pasienter som får satt inn brystproteser, informeres angående mulige komplikasjoner relatert til inngrepet, herunder også at proteser kan vanskeliggjøre mammografiundersøkelse, slik Henriksen påpeker (2). Det er imidlertid ingen signifikante forskjeller i antall påviste krefttilfeller mellom pasienter med og pasienter uten brystprotese (2).

Ved mammografi skal det tas flere bilder enn vanlig for å få optimal vurdering (3). Dette medfører at prosedyren kan bli ubehagelig for pasienten og ekstra tidkrevende. En engelsk undersøkelse viser at for pasienter med brystimplantat tar mammografiundersøkelse gjennomsnittlig tre ganger så lang tid som en standardundersøkelse og utgjør en betydelig ekstra kostnad for avdelingen (4).

Mange pasienter får innlagt anatomiske (dråpeformede) brystproteser som skal plasseres i forhold til ett eller flere ca. 5 mm store orienteringsmerker som er integrert i protesens silikonskall. Ved radiologisk undersøkelse kan disse markeringspunktene gi mistanke om vevsfortetninger. Dette har gitt flere radiologer unødvendige vurderingsvansker.

Supplerende radiologiske undersøkelsesmetoder for bryst med protese er ultralyd og MR. Ultralydundersøkelse er svært avhengig av radiologens erfaring og er sjelden aktuelt i forbindelse med kreftdiagnostikk. Metoden er imidlertid relativt enkel og sikker i forbindelse med protese-ruptur (3). MR har med tanke på kreftdiagnostikk høy sensitivitet (> 95 %) og relativt lav spesifisitet (37–89 %) (5). Dette gjør at metoden foreløpig hovedsakelig bør anvendes på utvalgte pasientgrupper hvor man ønsker å innhente tilleggsinformasjon (5). MR er imidlertid meget velegnet til vurdering av protese-ruptur og forholdene posterior for protesen, som ofte er vanskelig å evaluere med mammografi og ultralyd (3, 5).

Antall pasienter som får satt inn brystprotese er økende (4), og stadig flere radiologer blir konfrontert med pasientgruppen. På bakgrunn av den besværlige vurderingen og ev. behov for supplerende spesialundersøkelser stilles det spørsmål om kreftdiagnostikk av protesebryst burde vært sentralisert.

Kim Alexander Tønseth
Kjetil Stubberud
Rikshospitalet

Tyge Tind Tindholdt
Ullevål universitetssykehus

Litteratur

- Henriksen LH. Silikonproteser. Tidsskr Nor Lægeforen 2004; 124: 832.
- Deapen D, Hamilton A, Bernstein L, Brody GS. Breast cancer stage at diagnosis and survival among patients with prior breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 535–40.
- Hadden WE. Silicone breast implants: a review. *Australas Radiol* 1998; 42: 296–302.
- Colville RJI, Mallen CA, McLean L, McLean NR. What is the impact of breast augmentation on the Breast Screening Programme? *Eur J Surg Oncol* 2003; 29: 434–6.
- Kvistad KA, Gribbestad IS, Haraldseth O, Nilsen G. Brystdiagnostikk med magnetisk resonanstomografi. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1451–8.

Aktivert protein C og behandling av sepsis

Jon Henrik Laake og medarbeidere presenterer i Tidsskriftet nr. 6/2004 (1) sitt syn på behandling av pasienter med alvorlig sepsis med aktivert protein C (Xigris). Vi ønsker å kommentere deres vurdering av studie-design, forekomst av intrakraniale blødninger og effekt av heparin.

PROWESS-studien var en dobbeltblind, randomisert undersøkelse som ble avbrutt etter anbefaling av en uavhengig sikkerhetskomité grunnet en betydelig effekt på 28-dagersmortaliteten (30,8 % versus 24,7 %). Studiedesignen ble aldri endret. Imidlertid ble det etter godkjenning av FDA laget et protokolltillegg der hensikten var å ekskludere pasienter med høy sannsynlighet for død av andre årsaker enn sepsis. Protokolltillegget førte ikke til to faser i studien. Totalresultatet er bemerkelsesverdig konsistent når man vurderer subgruppeanalyser – med noen få unntak, f.eks. den laveste kvartil av APACHE II-skåre. Laake og medarbeidere (1) henviser til en utdatert og ikke-validert studie som viser intrakranial blødningsrate fra kun 520 pasienter. Basert på data fra 3 628 personer fra kontrollerte og åpne studier som inkluderer pasienter

med høy risiko for blødning, for eksempel med meningitt og lavt platetall, var raten for intrakranial blødning i infusjonsperioden 0,7 % (2, 3).

I studien ble pasientene ikke randomisert til heparinbehandling, og det er derfor ikke mulig å vurdere effekt av heparin på effekten av aktivert protein C. Sammenlikning av heparin mot ikke-heparin vil være uttrykk for betydelig seleksjonsbias. Sammenlikning av mortalitetsrater vil kunne vise tilsvarende positiv effekt av heparin, men en slik analyse ville ikke være valid på grunn av seleksjonsbias, samt at det vil være et enveis skifte av pasienter som er i live fra én postbaselinesubgruppe til en annen.

De europeiske legemiddelmyndigheter (EMA) har etter inngående gjennomgang av all dokumentasjon godkjent preparat-omtale og følgende indikasjon for Xigris: Voksne pasienter med alvorlig sepsis og flerorgansdysfunksjon i tillegg til standardbehandling. Konklusjonen fra en gruppe ved et norsk sykehus representert ved Laake og medarbeidere (1) står i klar motsetning til det mange spesialister verden over mener, og ikke minst til nylig publiserte behandlingsretningslinjer (terapi anbefalinger fra det norske og det svenske legemiddelverk) og internasjonale foreninger (4).

Else Høibraaten
Burkhard Vangerow
Eli Lilly Norge

Litteratur

- Laake JH, Bergmann JB, Riddervold F, Bjørneklett A, Aukrust P, Førland SS. Bør sepsis behandles med aktivert protein C? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 782–4.
- Beale R. Safety of Drotrecogin alfa (activated) in adult patients with severe sepsis. *Chest* 2003; 124: 102–3S.
- Bernard G. Treatment of severe sepsis with Drotrecogin alfa (activated). *Chest* 2002; 122: 50S.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858–73.

J.H. Laake og medarbeidere svarer:

Vi er ikke så bekymret for at våre anbefalinger står i kontrast til synspunktene til dem Else Høibraaten & Burkhard Vangerow omtaler som «mange spesialister verden over». Salget av Xigris har så langt ikke svart til forventningene (1), noe som kan tyde på at våre praktiserende kolleger i USA og Europa for øvrig stort sett tenker

som oss: Preparatet er for dårlig dokumentert, det har farlige bivirkninger og det er for dyrt. Retningslinjer som nå publiseres i Europa og USA, er dessverre en sørgelig påminnelse om de altfor tette bånd som er knyttet mellom oss leger og legemiddelindustrien (2).

Det er i praktisk bruk, ikke i kontrollerte studier, at bivirkninger av nye legemidler melder seg med full tyngde. Dette faktum synes å bli underkjent av Høibraaten & Vangerow. Det er dessverre ingen tvil om at Xigris gir blødningstendens, noe som er godt dokumentert i FDAs materiale (3). Bare tiden vil vise hvor omfattende problemet er.

Endrede eksklusjonskriterier etter halv-gått løp hadde vesentlig innflytelse på resultatet i PROWESS-studien (4). Vi savner fortsatt svar på hvorfor det ikke er tatt hensyn til dette i preparatomtalen.

Høibraaten & Vangerow har helt rett i at posthocsubgruppeanalyse av randomiserte studier ikke kan gi grunnlag for konklusjoner, kun hypoteser. Dette er et sentralt budskap i vår artikkel. Det er derfor urovekende at nettopp slik subgruppeanalyse ligger til grunn for den europeiske preparatomtalen Høibraaten & Vangerow viser til. At Eli Lillys medarbeidere også åpenbart føler uro over at vi og andre (5) reflekterer over interessante observasjoner knyttet til heparin i både PROWESS-, KYBERSEPT- og OPTIMIST-studiene, er i seg selv interessant.

Et viktig poeng ved lanseringen av Xigris har vært at preparatet skulle hemme sepsis-indusert koagulasjonsaktivering (6). Det har imidlertid vist seg at terapeutiske doser av aktivert protein C likevel ikke har denne effekten (7), og det er følgelig uklart hvilke prosesser – om noen – preparatet påvirker i gunstig retning hos pasienter med alvorlig sepsis. Det store antall studier av ulike immun- og koagulasjonsmodulerende preparater som er gjennomført på pasienter med sepsis, med negativt resultat, tilsier også at det statistisk er å forvente at det dukker opp slengere, dvs. studier med falskt positivt resultat (8).

Forskning omkring patogenese og behandling av sepsis er fortsatt en stor utfordring for norsk og internasjonal medisin.

Jon Henrik Laake
Jon Bragi Bergmann
Fridtjov Riddervold
Arvid Bjørneklepp
Pål Aukrust
Stig S. Frøland
 Rikshospitalet

Litteratur

- Harris G. Despite missteps, Lilly remains a hard stock to bet against. *New York Times* 25.2.2004.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J et al. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858–73.

- Food and Drug Administration (FDA). Product approval information – licensing action – Drotrecogin alfa (activated), URL: <http://www.fda.gov/cder/biologics/products/droteli112101.htm> (19.4.2004).
- Warren HS, Suffredini AF, Eichacker PQ, Munford RS. Risks and benefits of activated protein C treatment for severe sepsis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1027–30.
- Angus DC, Crowther MA. Unraveling severe sepsis: why did OPTIMIST fail and what's next? *JAMA* 2003; 290: 256–8.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699–709.
- Derhaschnig U, Reiter R, Knöbl P, Baumgartner M, Keen P, Jilma B et al. Recombinant human activated protein C (rhAPC; drotrecogin alfa [activated]) has minimal effect on markers of coagulation, fibrinolysis, and inflammation in acute human endotoxemia. *Blood* 2003; 102: 2093–8.
- Sterne JAC, Smith GD. Sifting the evidence – what's wrong with significance tests? *BMJ* 2001; 322: 226–31.

Klinisk erfaring og vitenskapelig evidens

Lars Slørdal & Tarjei Rygnestad sier i sitt tilsvaret i Tidsskriftet nr. 3/2004 (1) til vår kommentar (2) til deres artikkel i Tidsskriftet nr. 22/2003 om steroidinjeksjoner (3): «Hvis man lar inntrykket fra behandling av enkeltpasienter bli bestemmende for hvordan man forholder seg til terapialternativer, unndrar man seg etter vår mening både faglig ansvar og det vitenskapelige fundament vi skolemedisinere ynder å påberope oss i andre sammenhenger» (1).

Men det er nettopp systematisert erfaring fra enkeltpasienter som danner grunnlaget for skolemedisinens empiriske forankring. En vitenskapelig basert intervensjon skal være utprøvd i et standardisert format der betingelsene kan reproduseres og resultatene testes for effekt og bivirkningsrisiko. For steroidinjeksjoner ved skulderlidelser er problemet at foreliggende studier er små og av varierende metodologisk kvalitet. I Cochrane-databasen understrekes behovet for effektstudier om betydningen av korrekt anatomisk injeksjonsteknikk, injeksjonshyppighet og dose (4). Flere av medlemmene i vår gruppe har lang erfaring med spesifikk diagnose og behandling med spesifikke injeksjonsteknikker og har bidratt til formidling av slik kunnskap til kolleger gjennom kurs. Slik praksis og erfaring kan danne grunnlag for den standardisering som gode kliniske studier forutsetter. Vi kjenner oss ikke igjen når Slørdal & Rygnestad bruker foreliggende empiri som grunnlag for å benekte effekten av kortisoninjeksjoner. Slike studier med lav statistisk styrke representerer risiko for type 2-feil, dvs. å overse en effekt som er til stede til tross for at den ikke kan dokumenteres i studien (5). Komplikasjonsrisikoen må også vurderes i forhold til standardisert metode. Vår erfaring er at velbegrunnet bruk av intraartikulære injeksjoner med

injeksjonsteknikk uten berøring (no touch-teknikk) sjelden følges av infeksjoner. Enhver prosedyre som omfatter penetrasjon av hud innebærer imidlertid en teoretisk risiko for infeksjon. Prevalensen av dette er estimert til én per 14 000–50 000 injeksjoner (6).

Vi fastholder betydningen av videre studier basert på utvetydig anatomisk diagnose og standardisert injeksjonsteknikk. I mellomtiden ønsker vi å bidra til å utvikle en klinisk kompetanse om steroidinjeksjoner ved skulderlidelser som muliggjør systematisering av erfaringer fra enkeltpasienter under standardiserte rammebetingelser.

Satya Sharma

Referansegruppen for muskelskjelettlidelser
 Norsk selskap for allmenntilleggsmedisin (NSAM)

Litteratur

- Slørdal L, Rygnestad T. Er lokale steroidinjeksjoner effektive eller ikke? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 393.
- Sharma S. Er lokale steroidinjeksjoner effektive eller ikke? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2004; 124: 393.
- Slørdal L, Rygnestad T. Er lokale steroidinjeksjoner effektive eller ikke? *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 3224–5.
- Buchbinder R, Green S, Youd JM. Corticosteroid injections for shoulder pain (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, 1. utg. Chichester, UK: John Wiley & Sons, 2004.
- Alderson P. Absence of evidence is not evidence of absence. *BMJ* 2004; 328: 476–7.
- Gray RG, Gottlieb NL. Intra-articular corticosteroids. An updated assessment. *Clin Orthop* 1983; 177: 235–63.

L. Slørdal & T. Rygnestad svarer:

Satya Sharma «fastholder betydningen av videre studier basert på utvetydig anatomisk diagnose og standardisert injeksjonsteknikk». Her er vi fremdeles helt enige (1). Sharma har ikke grunnlag for å tillegge oss forskningsfiendtlighet, og bør ikke ødsle ytterligere energi på å slå inn allerede åpne dører.

Vi forstår ikke helt hva Sharma mener når han skriver om «systematisert erfaring fra enkeltpasienter som danner grunnlaget for skolemedisinens empiriske forankring». Faget vårt flagger en vitenskapelig forankring, og vi blir til stadighet minnet om viktigheten av at våre terapeutiske anbefalinger tuftes på randomiserte og placebo-kontrollerte studier – og om at vi lett havner på viddene når dette kravet fravikes.

I denne saken må vi uansett forholde oss til følgende fakta: Trass i mange publiserte studier, hvor noen også har god kvalitet, er det ikke dokumentert vedvarende positive effekter av steroidinjeksjoner ved en rekke vanlige tilstander i eller nær skulder- og albueledd, og behandlingseffekten av intraartikulære eller leddnære steroidinjeksjoner er utilstrekkelig dokumentert. Det finnes dessuten for lite kunnskap om frekvensen og omfanget av bivirkninger knyttet til behandlingen (2). Det lille som