

Underanvändning av cancerläkemedel – ett exempel

■ I Läkartidningen 40/2010 skriver Jonas Bergh och Nils Wilking om underanvändning av cancerläkemedel i Sverige [1]. Vi menar att Multiferon, som registrerades för adjuvant melanombehandling i Sverige 2006 och som nyligen godkänts i flera andra europeiska länder, utgör ett exempel på sådan underanvändning. Läkemedlet har utvecklats vid Umeå universitet och innehåller flera subtyper av naturligt alfa-interferon. Behandling ges under 6 månader till patienter med sk högriskmelanom efter att primärtumören avlägsnats.

Underlaget för godkännandet av Multiferon är en prospektiv, randomiserad studie omfattande 252 melanompatienter i olika sjukdomsstadier [2]. Behandlade patienter uppvisade signifikant lägre risk att dö av sjukdomen efter 8,5 års uppföljning. Effekten på långtidsöverlevnad var mest uttalad i en fördefinierad subgrupp av patienter med högriskmelanom, där chansen att överleva sjukdomen mer än fördubblades, från 25 procent till 52 procent ($P=0,0006$) [3].

Multiferon har hittills fått sparsam användning, trots att ingen annan läkemedelsbehandling har säkerställt effekt på mortalitet vid högriskmelanom. I de rekommendationer för melanombehandling som utgivits av Svenska melanomstudiegruppen nämns inte Multiferon och möjligheten att använda detta läkemedel som adjuvans till kirurgisk terapi vid melanom [4]. Det är oklart varför Multiferon inte rekommenderas, men ett skäl kan vara att den ovan nämnda långtidsuppföljningen av överlevnad inte fanns omnämnd i det ursprungliga studieprotokollet [5].

Vi anser, liksom läkemedelsmyndigheter i Sverige och i



Artikeln i Läkartidningen 40/2010 som diskuteras i inlägget.

andra europeiska länder, att dokumentationen för att Multiferon har nöjaktigt gynnsam effekt/riskprofil är övertygande. Resultaten talar för att behandling kan minska dödligheten med mer än 40 procent [2], vilket betyder att 50–100 patienter per år skulle kunna räddas till livet om alla patienter med högriskmelanom i Sverige gavs Multiferon. Vi önskar en mer omfattande diskussion, med Svenska melanomstu-

diegruppen och med behandlande läkare, för att få klarhet i varför detta nya läkemedel hittills inte fått den användning som vi förväntat oss.

Örjan Strannegård
professor emeritus,
avdelningen för infektions-
sjukdomar/klinisk virologi,
institutionen för biomedicin,
Göteborgs universitet
orjan.strannegard@
microbio.gu.se

Fredrik B Thorén
med dr, sektionen för hematologi,
institutionen för medicin,
Sahlgrenska akademien
vid Göteborgs universitet
fredrik.thoren@gu.se

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Örjan Strannegård och Fredrik Bergh Thorén har båda varit delaktiga i utvecklingen av läkemedlet Multiferon. Författarna har inga bindningar eller jävsförhål-*

landen till det företag, Swedish Orphan Biovitrum, som marknadsför preparatet.

REFERENSER

- Bergh J, Wilking N. Stor risk för framtida problem för svensk cancersjukvård. Läkartidningen. 2010;107:2376-7.
- Stadler R, Luger T, Bieber T, Köhler U, Linse R, Technau K, et al. Long-term survival benefit after adjuvant treatment of cutaneous melanoma with dacarbazine and low dose natural interferon alpha: A controlled, randomised multicentre trial. Acta Oncol. 2006;45:389-99.
- Strannegård Ö, Thorén FB, Lundgren E. Interferon-alfa kan förbättra prognosen vid högriskmelanom. Kombination kirurgi, cytotatika och naturligt IFN-a dubbade överlevnadsfrekvens. Läkartidningen. 2008;105:358-61.
- Svenska melanomstudiegruppen. Nationellt vårdprogram. Malignt hudmelanom. 2007. http://www.karolinska.se/upload/Onkologiskt%20centrum/NationellaVardprogram/Nat_vp_malignt_hudmelanom_2007.pdf
- Hansson J. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma – current status. Acta Oncol. 2006;45:369-72.

replik från svenska melanomstudiegruppen:

Mer data om indikationen behövs

■ Debatten om användningen av sk nya, dyra läkemedel, och framför allt förekommande regionala skillnader, är mycket viktig. Den hakar Örjan Strannegård och Fredrik B Thorén på. Strannegård kämpar likt en Don Quijote för bruket av Multiferon (naturligt interferon) – ett läkemedel som han verkligen tror på – och det hedrar honom.

Orsaken till att ett läkemedel är underutnyttjat kan vara strama ekonomiska ramar, men också, som i detta fall, att professionen anser att mer data krävs för att underbygga indikationen för läkemedlet i fråga. När Multiferon registrerades 2006 på indikationen adjuvant behandling av högriskmelanom hade Svenska melanomstudiegruppen (SMMSG) kontakt med både Läkemedelsverket

och Örjan Strannegård. Orsakerna till att SMMSG inte rekommenderar Multiferon (föregånget av två kemoterapikurer med dakarbazin, DTIC) som adjuvant behandling framgår tydligt i Johan Hanssons ledare i Acta Oncologica (2006;45:369-72).

Den planerade finala analysen 2001 av den prospektiva randomiserade studien med DTIC × 2 följt av sex månader Multiferon 3 MU sc 3 ggr/v under sex månader versus kontroll visade ingen skillnad mellan armarna avseende recidivfri överlevnad och melanomspecifik överlevnad.

De data som ligger till grund för registreringen bygger på en planerad retrospektiv subgruppsanalys och är därmed enbart hypotesgenererande. Det finns orsaker till varför reglerna för analys av

randomiserade studier är så strikta. Så fort man frångår reglerna lurar osynliga faror, som kan leda till felaktiga bedömningar.

I motsats till många publicerade studier med adjuvant rekombinant interferon visar den opererade retrospektiva analysen av studien med Multiferon en signifikant minskning av melanomrelaterad död ($HR=0,65, P=0,022$) och en nästan signifikant effekt på totalöverlevnad ($HR=0,71, P=0,052$). Effekten på överlevnad ses först efter tre år, vilket är biologiskt svårt att förklara.

När resultatet av en studie så kraftigt avviker från resultaten i andra studier måste man fråga sig varför. Är naturligt interferon så mycket mer potent än rekombinant? Beror det på att man frångått

reglerna för analys av randomiserade studier?

Även på Läkemedelsverket måste man ha frågat sig detta och ställde som krav för registrering att en konfirmerande studie gjordes. I en skrivelse 2009 påpekar man ånyo att en jämförande studie mot rekombinant interferon skulle vara av värde för att visa eventuell överlägsenhet för naturligt interferon.

Representanter för Nordiska melanomgruppen diskuterade vid ett par tillfällen möjliga studier med Swedish Orphan, som saluför Multiferon. Norden skulle uppenbart vara för litet för en adjuvant studie med rimlig inklusions-tid. I stället diskuterades en neo-adjuvant studie som skulle ge ökad information om Multiferon, och den kommer att starta i Tyskland efter nyår. Den kan dock inte belägga indikationen adjuvant postoperativ behandling.

I nuläget finns flera nya läkemedel som är betydligt mer intressanta för pågående/kommande adjuvansstudier. Det nationella vårdprogrammet för malignt melanom genomgår för närvarande en revidering, och inte heller i nästa version kommer adjuvant behandling med Multiferon att finnas med.

Värdet av Multiferon i behandlingen av malignt melanom måste helt enkelt studeras vidare.

För samtliga onkologer i SMSG
Ulrika Stierner
 ordförande, Sahlgrenska
 universitetssjukhuset
 ulrika.stierner@vgregion.se

Johan Hansson
 Karolinska universitetssjukhuset
Lotta Lundgren
 Skånes universitetssjukhus
Gunnar Wagenius
 Akademiska sjukhuset, Uppsala
Ingrid Ljuslinder
 Norrlands universitetssjukhus
Mats Breiwalid
 Universitetssjukhuset i Örebro
Thomas Walz
 Universitetssjukhuset i Linköping
Christer Lindholm
 Onkologiskt centrum, Linköping

Stressnivån hos amerikanska och svenska studenter – några lärdomar

■ Vi har med stort intresse tagit del av studien i JAMA [1] om utbrända läkarstudenter i USA och referatet av den i Läkartidningen 43/2010 (sidan 2630). Drygt hälften av läkarstudenterna i studien uppfyllde kriterierna för »utbrändhet« enligt »Maslach burnout inventory« (MBI). De »utbrända« studenterna uppgav mer oprofessionellt beteende och en mindre altruistisk inställning till läkarrollen.

Under år 2005 genomförde vi, som en del av utbildningen inom läkarprogrammet vid Umeå universitet, ett projektarbete med titeln »Stressnivå hos läkarstudenter – jämförande studie mellan läkarstudenter vid Umeå universitet och Wright State University«. Syftet var att undersöka stressnivå och antal studietimmar hos läkarstudenter i Sverige respektive USA och eventuella skillnader mellan könen. En enkät innehållande frågeinstrumentet Perceived stress questionnaire (PSQ) besvarades av 66 studenter i USA och 49 studenter i Umeå [2, 3].

Amerikanska studenter uppgav en signifikant högre stressnivå och fler studietimmar än svenska studenter. Kvinnliga studenter i både USA och Sverige hade högre stressnivå än manliga studenter i respektive land.

Det är välkänt från tidigare studier att en hög stressnivå innebär en ökad risk för »utbrändhet« bland personal inom hälso- och sjukvård. Den klassiska definitionen av utbrändhet enligt Christina Maslach innehåller de tre komponenterna emotionell utmattning, likgiltighet (cynism) och en upplevd nedsatt prestation. Det är således inte förvånande att förekomst av »utbrändhet« hos läkarstu-

»... anser vi det vara av vikt att såväl Läkarförbundet som Medicine studerandes förbund uppmärksammar problematiken ...«

denter i USA var förenad med minskad empati och mera oprofessionellt beteende.

Det finns säkert många orsaker till att de amerikanska studenterna i vår studie rapporterade högre stressnivå än de svenska. Många amerikanska studenter har osäkra ekonomiska förhållanden, och arbete vid sidan om studierna förekommer. De amerikanska studenterna rapporterade även fler studietimmar per vecka. Orsaker till skillnader i stressnivå kan också vara hur utbildningen är upplagd, hur examinationen genomförs och om betyg förekommer eller inte.

Det är anmärkningsvärt att kvinnliga läkarstudenter i både Sverige och USA hade högre stressnivåer än sina manliga studiekamrater. Läraryrket har tidigare varit ett mansdominerat yrke, men numera antas i Sverige betydligt fler kvinnor är män till läkarutbildningen. Det är angeläget att få ökad kunskap om orsaker till dessa skillnader i upplevd stress mellan könen och hur de kan motverkas.

En läkare måste vara medicinskt kunnig, men också socialt och emotionellt välfungerande för att kunna utföra sitt arbete på ett tillfredsställande sätt. Frågan är hur väl olika utbildningssystem kan tillgodose dessa komplexa krav på olika kompetenser.

En alltför hög stressnivå är sannolikt ogynnsam för studenternas utveckling. Utbildningen behöver också innehålla moment som främjar social och emotionell utveckling. Sannolikt är en mera

problembaserad inlärningsmiljö, där man eftersträvar ett helhetsperspektiv, att föredra. Studiemiljön behöver också ge utrymme för reflexion, kritiskt tänkande och ifrågasättande. Det är också nödvändigt med tid för regelbunden återhämtning och en meningsfull fritid för att få en långsiktig balans i livet och en positiv personlig utveckling.

Mot bakgrund av dessa rapporter och ökad kunskap om svenska läkarstudenters situation, i synnerhet de kvinnliga, anser vi det vara av vikt att såväl Läkarförbundet som Medicine studerandes förbund uppmärksammar problematiken och arbetar aktivt för en god lärandemiljö som främjar professionell utveckling och mognad hos läkarstudenter.

Erik Hagman
 leg läkare, kvinnokliniken,
 Länssjukhuset,
 Sundsvall–Härnösand

Stefan Olsson Hau
 AT-läkare, Skånes
 universitetssjukhus, Malmö

Lisbeth Slunga Järholm
 överläkare, docent, Arbets- och
 beteendemedicinskt centrum,
 Norrlands universitetssjukhus,
 Umeå
 lisbeth.slunga@vll.se

REFERENSER

1. Dyrbye LN, Massie FS Jr, Eacker A, Harper W, Power D, Durning SJ, et al. Relationship between burnout and professional conduct and attitudes among US medical students. JAMA. 2010;304:1173-80.
2. Levenstein S, Prantera C, Varvo V, Scribano ML, Berto E, Luzi C, et al. Development of the perceived stress questionnaire: a new tool for psychosomatic research. J Psychosom Res. 1993;37:19-32.
3. Bergdahl J, Bergdahl M. Perceived stress in adults: prevalence and association of depression, anxiety and medication in a Swedish population. Stress & Health. 2002;18: 235-41.