

justering för ålder, ASA-klass, (ASA, American Society of Anesthesiologists) och riskfaktorer från Swedvasc fann man en och en halv gång så hög risk att dö under de första fem åren för patienter som behandlats med EVAR som för patienter som behandlats med OAR.

I Uppsalastudierna återfann man en lägre enmånadsmortalitet för patienter som behandlats med EVAR. Utöver den mortalitet som kan förväntas utifrån patienternas kön och ålder observeras cirka 5,5 respektive 12 procent ytterligare mortalitet under fem år för dem som framgångsrikt opereras med OAR respektive EVAR – en avsevärd skillnad.

Olyckligtvis gör man i denna studie inte den statistiska jämförelsen över hela kurvförloppet, utan anger enbart konfidensintervall för en punkt på kurvan och förlorar därigenom mycket statistisk styrka. När överlevnadskurvorna i studierna både från Stockholm och från Uppsala granskas är det påfallande vad lite den initiala skillnaden i överlevnad betyder jämfört med de stora skillnaderna i överlevnad på längre sikt.

Björck och Wanhainen och jag tycks vara eniga när det gäller följande:

- Det är viktigt att vi håller hög kvalitet när det gäller behandlingen av bukaortaaneurysm och att denna bedrivs optimalt både ur klinisk och ur hälsoekonomisk synpunkt.
- Vid elektiv behandling av aneurysm bör vi ha möjlighet att använda både OAR och EVAR.
- Rutinbehandling av bukaortaaneurysm i Sverige står sig mycket väl i ett internationellt perspektiv.

Min slutsats kvarstår dock oförändrad även när annan evidens än den från de randomiserade studierna beaktas: Det finns inte tillräcklig klinisk eller hälsoekonomisk evidens för att motivera den

omfattande användningen av EVAR i stället för OAR vid rutinmässig behandling av bukaortaaneurysm.

EVAR bör på grund av påvisade nackdelar bara användas vid speciella omständigheter.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Lundgren F. Aortaaneurysm rutinbehandlas endovaskulärt trots bristfällig evidens. Svag grund för att endovaskulär teknik är bättre än öppen. Läkartidningen. 2010; 107:3045-6.
2. Abdominal aortic aneurysm – endovascular stent-grafts. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2009. <http://www.nice.org.uk/TA167>
3. Mortalitet efter elektiv behandling med AAA. <http://www.lio.se/pages/6500/EAAA.pdf>
4. Becquemin JP. The ACE trial: A randomized comparison of open versus endovascular repair in good risk patients with abdominal aortic aneurysm. J Vasc Surg. 2009;50:222-4.
5. Bonneux L, Cleemput I, Vrijens F, Vanoverloop J, Galoo P, Raemaekers D. De electieve endovasculaire behandeling van het abdominale aorta aneurysma (AAA). Bryssel: Federaal Kenniscentrum voor Gezondheidszorg (KCE); 2005. KCE Reports vol 23A. http://www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5264&CREF=5608
6. Björck M, Wanhainen A. Svensk aortakirurgi är evidensbaserad. Både öppen och endovaskulär teknik försvarar sin plats. Läkartidningen. 2010;107:3030-1.
7. Jonk YC, Kane RL, Lederle FA, MacDonald R, Cutting AH, Wilt TJ. Cost-effectiveness of abdominal aortic aneurysm repair: A systematic review. Int J Technol Assess Health Care. 2007; 23:205-15.
8. Chambers D, Epstein D, Walker S, Fayter D, Paton F, Wright K, et al. Endovascular stents for abdominal aortic aneurysms: a systematic review and economic model. Health Technol Assess. 2009;13(48):1-190.
9. Wahlgren CM, Malmstedt J. Outcomes of endovascular abdominal aortic aneurysm repair compared with open surgical repair in high-risk patients: Results from the Swedish Vascular Registry. J Vasc Surg. 2008;48:1382-9.
10. Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Improved long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair. Circulation. 2009;120:201-11.

LÄS MER Fullständig referenslista <http://ltarkiv.lakartidningen.se>

REPLIK:

Båda metoderna försvarar sin plats

■ Vi har tidigare publicerat en medicinsk kommentar [1] till Fredrik Lundgrens artikel med titeln: »Aortaaneurysm rutinbehandlas endovaskulärt trots bristfällig evidens. Svag grund för att endovaskulär teknik är bättre än öppen» [2]. I detta nummer av Läkartidningen återkommer Lundgren med ett nytt inlägg.

Vi gläds åt att vi är överens på många punkter, men vi vill med detta genmäle korrigera ett viktigt fel i hans text. Han skriver, och refererar till en av oss publicerad artikel som baserades på långtidsuppföljning av 12 834 patienter avseende överlevnad efter aortakirurgi [3]: »Utöver den mortalitet som kan förväntas utifrån patienternas kön och ålder observeras cirka 5,5 respektive 12 procent ytterligare mortalitet under fem år för dem som framgångsrikt opereras med OAR respektive EVAR – en avsevärd skillnad.«

I den aktuella artikeln jämförde vi aortapatienternas överlevnad med hela Sveriges befolkning av samma ålder och samma kön, vid den tidpunkt då patienten opererades. Det senare är viktigt mot bakgrund av att överlevnaden har förlängts över tid i bakgrundsbefolkningen. Detta är en ganska komplicerad matematisk modell som resulterar i att man beräknar den relativa överlevnaden.

Den relativa femårsöverlevnaden hos dem som opererats med öppen teknik var 94,6 procent (95 procentens konfidensintervall; 91,7–97,6), att jämföra med 88,6 procent efter EVAR (95 procentens konfidensintervall; 81,7–95,5). Efter som konfidensintervallen överlappar varandra var det, som alla förstår, ingen statistisk skillnad i relativ överlevnad, något som Lundgren dö-



per till »en avsevärd skillnad«. Denna likhet i relativ långtidsöverlevnad är desto mer anmärkningsvärd mot bakgrund av att vi i analysen har exkluderat alla patienter som avled inom 90 dagar efter operationen, något som gynnar den öppna tekniken, som har en högre perioperativ dödlighet.

Vi såg när vi jämförde mot bakgrundspopulationen att det fanns en överdödlighet under dessa 90 dagar. Vidare hade de som opererades endovaskulärt signifikant oftare hjärtsjukdom och njurinsufficiens, två faktorer som inverkar negativt på långtidsöverlevnaden. Trots dessa tre viktiga faktorer, som alla gynnar den öppna tekniken, är det således ingen skillnad i långtidsöverlevnad beroende på vald operationsteknik.

Lundgren kritiserar även vår statistiska metod: »Olyckligtvis gör man i denna studie inte den statistiska jämförelsen över hela kurvförloppet, utan anger enbart konfidensintervall för en punkt på kurvan och förlorar därigenom mycket statistisk styrka.«

Vi hade god hjälp av två statistiker när vi gjorde denna analys (båda är omnämnda i artikeln). Dessutom granskades metoden av den statistiker som är anställd av tid-

skriften *Circulation* och som granskar alla manuskript före definitivt accept, en bra rutin som flera »high-impact«-tidskrifter har. Mot denna bakgrund känner vi ingen oro över att analysen inte har utförts på ett acceptabelt sätt.

Avslutningsvis vill vi betona att det finns en liten risk för fortsatt expansion och ruptur av ett aortaaneurysm som har behandlats med EVAR. Britterna, som nyligen rapporterade tioårsresultaten av de två randomiserade studierna EVAR1 och EVAR2, uppskattar denna risk till 0,7 procent per år, och mortaliteten vid ruptur var hög, 67 procent [4]. Även om dessa randomiserade studier genomfördes på 1990-talet, med en i vissa avseenden föråldrad teknik, kvarstår sannolikt en viss låg rupturrisk efter EVAR. Det är därför viktigt att väga in denna risk när man väljer operationsmetod för en enskild patient. Båda operationsmetoderna försvarar som sagt sin plats i modern kärllkirurgi.

Martin Björck

professor, överläkare
martin.bjorck@surgsci.uu.se

Anders Wanhainen,

docent; båda kärllkirurgiska sektionen, verksamhetsområde kirurgi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

REFERENSER

1. Björck M, Wanhainen A. Svensk aortakirurgi är evidensbaserad. Både öppen och endovaskulär teknik försvarar sin plats. *Läkartidningen*. 2010;107:3030-1.
2. Lundgren F. Aortaaneurysm rutinbehandlas endovaskulärt trots bristfällig evidens. Svag grund för att endovaskulär teknik är bättre än öppen. *Läkartidningen*. 2010; 107:3045-6.
3. Mani K, Björck M, Lundkvist J, Wanhainen A. Improved long-term survival after abdominal aortic aneurysm repair. *Circulation*. 2009;120:201-11.
4. Wyss TR, Brown LC, Powell JT, Greenhalgh RM. Rate and predictability of graft rupture after endovascular and open abdominal aortic aneurysm repair. *Ann Surg*. 2010;252:805-12.

Diskussionen om Multiferon bör fortsätta

■ I sitt genmäle om adjuvansbehandling av melanom (LT 49/2010, sidan 3150) anför Svenska melanomstudiegruppen (SMMSG) att vårt sätt att diskutera användning av Multiferon kan liknas vid Don Quijotes eskapader. Vi hade uppskattat ett mer seriöst anslag i denna debatt.

SMMSG:s viktigaste argument

– att studien omfattade längre uppföljning än vad som angivits i studieprotokollet – är formellt korrekt, men denna omständighet avskräckte inte läkemedelsmyndigheter i 15 europeiska länder från att registrera Multiferon. Skälet är att de »lurande osynliga faror« som SMMSG varnar måste betraktas som små.

Godkännandet baserades på data beträffande såväl recidivfri som total överlevnad i en randomiserad studie med i det närmaste komplett uppföljning under lång tid, och behandlingseffekten är tydlig: Hos patienter med högriskmelanom (den av läkemedelsmyndigheterna angivna indikationen) ökade Multiferon den beräknade totalöverlevnaden efter nio år med 136 procent, dvs från kontrollpatienters 22 procent (konfidensintervall 12–33 procent) till 52 procent (40–62 procent) hos Multiferonbehandlade patienter, med hög statistisk säkerhet (P = 0,0001).

SMMSG:s onkologer tycks vara osäkra på hur man ska tolka resultat som ter sig »ovanliga« och menar att det är »svårt att förklara biologiskt« varför Multiferon inte påverkar överlevnad under de första åren efter behandling. Men om en behandling inte påverkar aggressiva tumörer som snabbt leder till död kommer överlevnadskurvorna för behandlade och obehandlade patienter att vara överlappande i ett första skede.

Om behandlingen i stället har effekt på långsamt pro-

gredierande tumörer kommer överlevnadskurvorna att divergera senare. Att Multiferon i första hand påverkar mindre aggressiva former av melanom eller patienter med lägre kvarvarande tumörbörda efter resektion, och därmed ger en senare effekt på överlevnad, är i själva verket inte oväntat.

Två viktiga slutsatser som kan dras av detta förhållande är, för det första, att uppföljningstiden i de flesta tidigare studier av adjuvant melanombehandling varit för kort och, för det andra, att konventionell statistisk metodik (t ex logrank-test) i fall med initialt överlappande överlevnadskurvor riskerar att underskatta signifikansen av erhållna fynd.

I den aktuella studien ger logrank-test för effekt av Multiferon på överlevnad hos patienter med högriskmelanom P-värde 0,008, medan test för skattning av nioårsöverlevnad ger P-värdet 0,0001. Även om effekter på andra typer av melanom än högriskmelanom saknar relevans för den aktuella indikationen kan det nämnas att en skattning av nioårsöverlevnaden för hela patientmaterialet visar att Multiferon också i detta fall ger en signifikant effekt på långtidsöverlevnad (P = 0,012). Vi föreslår att man kompletterar tidigare och pågående studier med längre uppföljning och att man i första hand utvärderar resultaten med metoder som jämför överlevnad vid definierade tidpunkter.

SLUTREPLIK:

Vad säger Läkemedelsverket?

■ Örjan Strannegårds synpunkter är sedan tidigare kända av SMMSG. Vi tror inte en fortsatt debatt i LT kommer att leda till en ökad samsyn. Däremot skulle vi gärna emotse en kommentar från

Vi vidhåller att Multiferon bör erbjudas svenska patienter med högriskmelanom. Våra viktigaste argument är 1) att det inte finns någon annan behandling, 2) att dödligheten vid högriskmelanom är 70–80 procent, 3) att effekten på överlevnad är tydlig och kliniskt relevant. Som framgår av SMMSG:s replik kommer en ny studie av Multiferon att genomföras, men SMMSG menar att denna studie inte kommer att »belägga indikationen adjuvant postoperativ behandling«. Detta tycks innebära att SMMSG inte kommer att övertygas om nyttan av Multiferon oavsett vilka resultat den nya studien ger. Det förvånar oss.

SMMSG rekommenderar i sina riktlinjer flera typer av cytostatika vid mer avancerade melanomformer, trots att inget cytostatikum någonsin har visats påverka överlevnad vid melanom och trots att sådan behandling ger betydande biverkningar. Att mot denna bakgrund inte ens nämna möjligheten att ge Multiferon i riktlinjerna ter sig inkonsekvent. Vi hoppas att SMMSG är tillgängligt för en fortsatt diskussion i denna angelägna fråga.

Örjan Strannegård

professor emeritus, institutionen för biomedicin, Göteborgs universitet
orjan.strannegard@microbio.gu.se

Fredrik B Thorén

med dr, institutionen för medicin, Sahlgrenska akademien
fredrik.thoren@gu.se

Ulrika Stierner

ulrika.stierner@vgregion.se
Johan Hansson
Svenska melanomstudiegruppen