

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 cytotikum 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