

Nej, disulfiram (Antabus) är inte det »udda preparatet«

Disulfiram (Antabus) är vida bättre än sitt rykte och förtjänar att lyftas fram på ett annat sätt än vad som nu sker i Läke-medelsboken, i Kloka listan och i Karolin-ska institutets kurser i beroendelära.

Läkemedelsboken 2009–2010, i kapitlet om beroendetillstånd på sidan 1011, står det att läsa under rubriken »Farmakologisk långtidsbehandling med återfall«: »Akamprosat och naltrexon är likvärdiga – disulfiram är det 'udda' preparatet med svagast evidens utifrån moderna kriterier.« Även Stockholms läns landsting nedvärderar värdet av disulfirambehandling då man på Kloka

JÖRGEN ENGEL

professor emeritus, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; underläkare vid Nordhemskliniken, beroendekliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset jorgen.engel@pharm.gu.se

BO SÖDERPALM

universitetslektor i psykiatri (missbruk/beroende), institutionen för neurovetenskap och fysiologi, Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet; överläkare, beroendekliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset

BENGT STERNEBRING

överläkare, Beroendecentrum i Malmö; ansvarig för utbildningen i beroendelära vid medicinska fakulteten, Lunds universitet

JAN HALLGREN

överläkare och medicinskt ansvarig vid Nordhemskliniken, beroendekliniken, Sahlgrenska universitetssjukhuset

LARS HÅKAN NILSSON

specialist i allmän och rättspsykiatri; medicinsk rådgivare, Kriminalvården

LARS BLOMSTRÖM

specialist i psykiatri, medicinsk chef, Maria Beroendecentrum, Stockholm

listan inte längre rekommenderar preparatet.

Vi vill med bestämdhet hävda att denna uppfattning är felaktig och inte baserad på vetenskaplig evidens eller klinisk erfarenhet samt att den, om den omsätts i praktiken, kan vara till allvarligt förfång för alkoholberoende patienter.

Kloka listan hänvisar bland annat till Läkemedelsverkets behandlingsrekommendationer från 2006 samt Socialstyrelsens nationella riktlinjer. I inget av dessa dokument finner man emellertid stöd för uppfattningen som torgförs i Kloka listan eller Läkemedelsboken. Sälunda finner man i Läkemedelsverkets rekommendationer att »Disulfiram, akamprosat och naltrexon har alla en plats i terapin« (rekommendationsgrad A) samt i de nationella riktlinjerna att »Disulfiram har visat sig ha effekt när intaget sker under överinseende av en annan person, företrädesvis en behandlare« (evidensgrad 1).

Dessutom finns det i dag flera visserligen öppna, men randomiserade jämförande studier [t ex 1-4] som klart visar att disulfiram i klinisk praxis har samma goda terapeutiska potential, om inte bättre, än vad såväl akamprosat som naltrexon har. I Laaksonens et al [4] mycket ambitiösa trearmsstudie, (disulfiram vs naltrexon vs

akamprosat) med ca 80 patienter i varje arm, finner man tex att disulfiram är signifikant bättre än både naltrexon och akamprosat vad beträffar tid till första intag av mer än 60 g alkohol, tid till intag av alkohol överhuvudtaget samt antal nyktra dagar, medan retentionen var likvärdig i alla grupperna.

Till yttermera visso har den välrenommerade Kiefergruppen alldeles nyligen gjort en retrospektiv studie på 353 alkoholberoende patienter och kommit fram till följande slutsats: »This study supports the thesis that supervised DSF [disulfiram] is an important component of alcoholism treatment, and it appears to be more effective than the treatment with ACP [akamprosat] particularly in patients with a long duration of alcohol dependence« [5].

Vår och många kollegors kliniska erfarenhet är också i full överensstämmelse med dessa rapporter. Vid t ex Nordhemskliniken i Göteborg, där två av oss är verksamma, har disulfirambehandling, övervakad såväl via en disulfirampoliklinik som via anhöriga, arbetsledare etc, sedan decennier varit ett mycket användbart verktyg i det behandlingsprogram för alkoholister som används vid denna klinik. Samma erfa-



Illustration inklusive bildtext: Albert Engström

–Hör du du, nu har dom funnit opp ett slags medikament, som dom tar in i kaffe och som tar bort all spritlångtan utan att man vet av'et.
–Kors för tusan, tänk om nån skulle försöka det på oss.

renhet rapporteras från Beroendecentrum i Malmö samt Maria Beroendecentrum i Stockholm. Behandling med disulfiram inom Kriminalvården ger många intagna med alkoholberoende möjlighet att få permissioner.

Det har också i olika sammanhang nämnts, bland annat i de beroendekurser som Karolinska institutet förmedlar, att disulfiram inte har någon effekt på hjärnan. Detta är också en myt som vi vill slå hål på. Disulfiram har, via sin Cu²⁺-kelerande förmåga, en hämmande effekt på enzymet dopamin-β-hydroxylas, ett enzym som omvandlar dopamin till noradrenalin i hjärnan, ledande till en obalans mellan de noradrenerga och dopaminerga nätverken. Denna mekanism kan eventuellt vara en av många förklaringar till att disulfiram visat sig ha positiva terapeutiska effekter även vid be-

handling av kokainism och spelmissbruk, i studier där avancerad statistisk analys inte tyder på att dessa effekter skulle vara sekundära till en sänkt alkoholkonsumtion [för referenser se 6].

Naturligtvis finns det flera störfaktorer som skulle kunna förklara att disulfiram tycks vara bättre än såväl naltrexon som acamprosat, men enligt vår bestämda uppfattning kan dessa inte motivera ett avfärdande av disulfiram som en viktig komponent i ett behandlingsprogram för alkoholister.

På grundval av ovanstående vill vi därför uppmana de ansvariga för Läkemedelsboken, Kloka listan samt Beroendekurserna vid KI att omvärdera sin negativa inställning till disulfiram och, inte minst för patienternas skull, skyndsamt göra de förändringar som krävs för att man ska vara vetenskapligt och kliniskt trovärdiga.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. De Sousa A, De Sousa A. A one year pragmatic trial of naltrexone vs disulfiram in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2004;39:528-31.
2. De Sousa A, De Sousa A. An open randomized study comparing disulfiram and acamprosat in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2005;40:545-8.
3. De Sousa A, De Sousa J, Kapoor H. An open randomized trial comparing disulfiram and topiramate in the treatment of alcohol dependence. *J Subst Abuse Treat*. 2008;34:460-3.
4. Laaksonen E, Koski-Jännes A, Salaspuro M, Ahtinen H, Alho H. A randomized, multicentre, open-label, comparative trial of disulfiram, naltrexone and acamprosat in the treatment of alcohol dependence. *Alcohol Alcohol*. 2008;43:53-61.
5. Diehl A, Ulmer L, Mutschler J, Herre H, Krumm B, Croissant B, et al. Why is disulfiram superior to acamprosat in the routine clinical setting? A retrospective long-term study in 353 alcohol-dependent patients. *Alcohol Alcohol*. 2010;45:271-7.
6. Barth KS, Malcolm RJ. Disulfiram: an old therapeutic with new applications. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2010;9:5-12.

Peritoneal karcinos kan ha lika god prognos som primär koloncancer och bör handläggas enligt vetenskap och beprövad erfarenhet

■ När man som ung kirurg konfronterades med en buk med peritoneal karcinos var detta det mest »inoperabla« man kunde tänka sig, och den seniora kirurgens budskap var alltid att man skulle sy ihop, möjligen göra någon palliativ kirurgi och eventuellt överväga cellgiftbehandling. Vi vet i dag att detta är fel och att utvecklingen har sprungit ifrån detta synsätt.

Vissa typer av peritoneal karcinos inom gruppen pseudomyxoma peritonei (PMP) har de facto minst lika god prognos som primär koloncancer [1], och även mindre gynnsamma former har ungefär samma prognos som resektabla levermetastaser [2, 3]. Det är därför nedslående att höra att patienter i vissa delar av Sverige, sannolikt av främst ekonomiska skäl, förvägras kurativt syftande behandling.

Vi är medvetna om att det föreligger en brist på randomiserade studier när det gäller karcinos utgången från koloncancer. Det finns däremot en fall-kontrollstudie från vårt eget centrum [4], och även en kontrollerad studie där patienter med peritoneal karcinos utgående från kolorektal cancer randomiserades till peritonektomi plus hyperterm intraoperativ cytostatika- (HIPEC) eller till systemisk cytostatikabehandling, där både kort- och långtidsuppföljning visade en fördel för det förstnämnda alternativet [(5, 6)]. Våra preliminära data på patienter med PMP sedan 2003 och som är behandlade med makroskopisk radikal kirurgi i kombination med HIPEC visar också en femårsöverlevnad överstigande 90 procent.

Det finns också data som talar för att dominerande pro-

»... vilka argument man har för att neka patienter med en letal sjukdom en behandling som bevisligen leder till långtidsöverlevnad ...«

gnostiska faktorer, vid sidan av histologi, är möjlighet att uppnå radikalitet [7] och omfattning av tidigare kirurgi [3]. Konsekvensen av detta är att vid överraskningsfynd av peritoneal karcinos göra så lite dissektion som möjligt och remittera patienten för senare definitiv behandling.

Det andra argumentet som kan tala mot peritonektomi och HIPEC är morbiditet och mortalitet, men med förbättrad kirurgisk metodik och perioperativ vård har nivåer väl jämförbara med dem vid annan större onkologisk kirurgi kunnat uppnås [8, 9].

En förutsättning för både goda överlevnadsresultat och rimlig postoperativ morbiditet är att vården koncentreras till högspecialiserat centrum, varifrån alla citerade resultat utgår ifrån.

Vi vill ställa frågan om de som förvägrar patienter med peritoneal karcinos effektiv behandling också avstår från att operera primär koloncancer på grund av brist på randomiserade studier? Nekar man patienter leverkirurgi vid operabel levermetastaser på grund av bristfällig evidens eller hög morbiditet? Ska patienter med testis cancer inte erhålla cisplatin grundat på avsaknad av randomiserade studier?

Delar av kirurg-Sverige har förstätt utvecklingen och tagit konsekvensen och remitterar drabbade individer till centra där peritonektomi och HIPEC utförs. Vi vill med denna artikel fråga resterande delar vilka argument man

har för att neka patienter med en letal sjukdom en behandling som bevisligen leder till långtidsöverlevnad och i många fall bestående bot. De diagnosgrupper som enligt vår uppfattning bör erbjudas peritonektomi plus HIPEC är pseudomyxoma peritonei, peritoneal karcinos utgången från koloncancer samt abdo-minellt mesoteliom.

Wilhelm Graf

adjungerad professor, överläkare
wilhelm.graf@akademiska.se

Haile Mahteme

docent, överläkare,
verksamhetsområde kirurgi,
Akademiska sjukhuset, Uppsala

REFERENSER

1. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg*. 2007;245:104-9.
2. Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pahlman L, Glimelius B, Nygren P, et al. Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer*. 2004;90:403-7.
3. Verwaal VJ, van Ruth S, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:3737-43.
4. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:2426-32.
5. Adam R, Frilling A, Elias D, Laurent C, Ramos E, Capussotti L, et al. Liver resections of colorectal metastases in elderly patients. *Br J Surg*. 2010;97:366-76.

Läs mer Fullständig referenslista <http://larkiv.lakartidningen.se>