

Para-aminosalisyliihappo

Granupas (aiemmin Para-aminosalicylic acid Lucane) 4 g enterorakeet, Lucane Pharma

Granupas-valmiste sisältää para-aminosalisyliihappoa (PAS), jota on vuosikymmeniä käytetty tuberkuloosin yhdistelmähoitoon. Granupas sisältää enterorakeita, jotka on suunniteltu kulkemaan suolistoon hajoamatta mahassa. Tämän ajatellaan vähentävän maha-suolikanavaan kohdistuvia haittavaikutuksia.

Tuberkuloosin aiheuttaa Mycobacterium tuberculosis -bakteeri. Suomessa tuberkuloosiin sairastui vuonna 2013 yhteensä 275 ihmistä (Vasankari 2014).

Monilääkeresistentti tuberkuloosi (multi-drug resistant, MDR-tb) on vastustuskykyinen vähintään isoniatsidille ja rifampisiinille, erittäin resistentti tuberkuloosi (extensive drug resistant, XDR-tb) näiden lisäksi myös jollekin fluorokinolonille ja aminoglykosidille. Suomessa MDR-tb-tapauksia todetaan 2–5 vuosittain, ja XDR-tb-tapauksia on todettu vain yksi (Soini ja Vasankari 2014).

Lähialueillamme tilanne on kuitenkin huolestuttava, ja esimerkiksi Luoteis-Venäjällä lähes kolmannes kaikista uusista tuberkuloositartunnoista on MDR-tapauksia. Maailmassa arvioidaan MDR-tuberkuloosiin sairastuvan vuosittain lähes puoli miljoonaa ihmistä, mikä on noin 5 % kaikista tuberkuloositartunnoista.

MDR- ja XDR-tb:n hoito valitaan potilaskohtaisesti lääkeherkkyyssmääritysten perusteella (Soini ja Vasankari 2014). MDR-tb:n intensiivivaiheen kesto on vähintään 8 kuukautta ja kokonaiskesto 24 kuukautta.

Lääkityksessä käytettävät niin sanotut toisen linjan lääkkeet ovat peruslääkkeitä heikompitehoisia, ja niillä on runsaasti haittavaikutuksia. Tuberkuloosin hoidon valtakunnallinen asiantuntijaryhmä seuraa jokaisen MDR- ja XDR-tb-potilaan hoitoa ja ottaa kantaa lääkeyhdistelmiin (www.filha.fi).

Käyttöaihe ja annostus

Para-aminosalisyliihappo (PAS) sisältävä Granupas on luokiteltu harvinaislääkkeeksi. Se on tarkoitettu käytettäväksi osana aikuisten ja vähintään 28 päivän ikäisten lasten monilääkeresistentin tuberkuloosin yhdistelmähoitoa, kun tehokas hoito-ohjelma ei ole muuten mahdollinen resistenssin tai haittavaikutusten vuoksi.

Granupas-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Aikuisten suositeltava annos on 4 g 8 tunnin välein, ja hoito kestää yleensä 24 kuukautta. Lapsipotilaiden optimaalinen annostus on epävarmaa. Imeväisten, lasten ja nuorten annostus mukautetaan potilaan painon mukaan siten, että päiväannos on 150 mg/kg kahteen annokseen jaettuna. Pakkauksessa on annostelulusikka pienten lasten alle 4 g:n annosten mittaamista varten.

Ennen varsinaisen hoidon aloittamista toteutetaan para-aminosalisyliihapposiedätys antamalla aluksi 10 mg kerta-annoksena. Annos kaksinkertaistetaan joka toinen päivä, kunnes se on yhteensä 1 g. Sen jälkeen annokset jaetaan tavallisen annosteluajataulun mukaisesti. Jos lievää lämmönnousua tai ihoreaktioita ilmenee, annosta pienennetään edelliselle tasolle tai annos pidetään samana yhden jakson ajan.

Lääkettä otettaessa pussin sisältö lisätään lasilliseen appelsiini- tai tomaattimehua. Juoma on juotava heti, ja on varmistettava, ettei rakeita jää lasiin. Lasten annokset annetaan omenasoseen tai jugurtin päälle ripoteltuna. Rakeita ei saa murskata tai pureskella. Rakeiden jäänteitä voi näkyä potilaan ulosteessa.

Farmakologia

Granupas-valmisteen vaikuttava aine para-aminosalisyliihappo (PAS) on M. tuberculosis -bakteerien kasvua estävä bakteriostaattinen aine. Se kilpailee para-aminobentsoehapon (PABA) kanssa dihydropteroaattisyntetaasista (DHP), joka on tärkeä entsyymi folaattien biosynteesissä. Para-aminosalisyliihappo vaikuttaa kuitenkin heikolta DHP:n estäjältä in vitro, joten on mahdollista, että sillä on eri kohde.

Vaikuttavan aineen imeytyminen käynnistyy vasta sitten, kun enterorakeet ovat siirtyneet eteenpäin mahalaukusta. Keskimääräinen aika huippupitoisuuteen oli terveillä 6 tuntia (vaihteluväli 1,5–24 tuntia). Para-aminosalisyliihapon pääasialliset aineenvaihduntatuotteet syntyvät konjugaation avulla. Para-aminosalisyliihappo ja sen aineenvaihduntatuotteet erittyvät glomerulussuodatuksen ja tubulaarisen erityksen kautta. Granupas-valmisteen sisältämän para-aminosalisyliihapon puoliintumisaika plasmassa on noin 1,6 tuntia.

Granupas-valmisteella ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Teho

Para-aminosalisyliihappoa on käytetty useita vuosia osana tuberkuloosin yhdistelmähoitoa. Lääkkeen hyöty osana tuberkuloosin yhdistelmähoitoa osoitettiin kahden myyntilupahakemukseen sisältyneen julkaisun perusteella.

Ensimmäisessä tutkimuksessa (British Medical Research Council 1950) 15–30-vuotiaat tuberkuloosipotilaat saivat 3 kuukautta joko pelkästään para-aminosalisyliihappoa (n = 59) tai streptomysiiniä (n = 54) tai para-aminosalisyliihapon ja streptomysiinin yhdistelmää (n = 53), minkä jälkeen heitä seurattiin vielä 3 kuukautta. Tällöin keuhkojen röntgenkuvuissa ilmeni paranemista 87 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista, 74 %:lla streptomysiiniä saaneista ja 56 %:lla para-aminosalisyliihappoa saaneista potilaista. Para-aminosalisyliihappo vähensi yhdessä streptomysiinin kanssa otettuna myös streptomysiiniresistenssin kehittymistä: streptomysiinin vaikutus bakteereihin säilyi 89 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ja 21 %:lla pelkästään streptomysiiniä saaneista potilaista.

Toisessa tutkimuksessa (Tuberculosis Chemotherapy Centre 1960) yli 12-vuotiaat tuberkuloosipotilaat saivat para-aminosalisyliihapon ja isoniatsidin yhdistelmää (n = 96) tai yhtä kolmesta isoniatsidihoito-ohjelmasta (n = 245). 12 kuukauden kuluttua 90 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista ei ollut bakteereja ysköksessä, ja pelkkää isoniatsidia saaneista vastaava osuus oli 51 %. Lisäksi para-aminosalisyliihapon ja isoniatsidin yhdistelmä vähensi isoniatsidiresistenssin kehittymistä: vuoden kuluttua 47 %:lla isoniatsidiryhmän potilaista oli resistenttejä bakteereja, kun yhdistelmäryhmässä vastaava osuus oli ainoastaan 8 %.

Turvallisuus

Para-aminosalisyliihapon yleisimmät haittavaikutukset kohdistuvat ruansulatuselimistöön (vatsakipu, oksentelu, pahoinvointi, turvotus, ripuli, pehmeä uloste). Myös ihon yliherkkyysreaktiot ja keskushermostoon liittyvät haittavaikutukset (pyöräytykset, tasapainohäiriöt) ovat yleisiä.

Pohdinta

Para-aminosalisyliihappo tuli markkinoille vuonna 1946, ja sitä ennen tuberkuloosin hoitoon oli käytettävissä ainoastaan streptomysiini. Para-aminosalisyliihappoon liittyi kuitenkin hankalia maha-suolikanavan haittoja, ja sen käyttö väheni uusien tuberkuloosilääkkeiden tultua

markkinoille samalla, kun tuberkuloosin ilmaantuvuus pieneni.

Kuitenkin 1990-luvulla para-aminosalisyliyhappo otettiin uudelleen käyttöön moniresistenttien tuberkuloosibakteerien aiheuttamien infektioiden määrän lisääntyttyä. Para-aminosalisyliyhappo estää bakteeriresistenssin muodostumista isoniatsidia ja streptomysiiniä vastaan.

Enterorakeita sisältävä para-aminosalisyliyhappovalmiste otettiin käyttöön USA:ssa vuonna 1994 moniresistentin tuberkuloosin hoitoon. Enterorakeet kulkeutuvat suolistoon mahan läpi hajoamatta, jolloin mahalaukkuun kohdistuvat haittavaikutukset vähenevät. Eräs myönteiseen myyntilupapäätökseen vaikuttaneista syistä oli se, että Maailman terveysjärjestö WHO suosittelee para-aminosalisyliyhappoa edelleen osaksi monilääkeresistentin tuberkuloosin yhdistelmähoitoa.

Annikka Kalliokoski

*LKT, kliinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea*

Artikkeli on kirjoitettu 11.11.2014 ja julkaistu Sic!-verkkolehdessä 17.11.2014.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Soini H, Vasankari T. Monilääkeresistentti tuberkuloosi. *Duodecim* 2014; 130(16): 1599–605.

Vasankari T. Tuberkuloosin diagnostiikka ja hoito. *Suom Lääkäril* 2014; 697(7): 490–2.

HYVÄ TIETÄÄ

Granupas-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 7.4.2014.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi on välilehdellä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdellä Product information.

Valmisteyhteenvetoon on linkki myös Fimean verkkosivuilta osoitteesta www.fimea.fi: Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

Tuberkuloosista THL:n verkkosivuilla: www.thl.fi > Infektiotaudit > Taudit ja mikrobit > Tuberkuloosi

Tietoa tuberkuloosista monipuolisesti, helposti ja ymmärrettävästi eri kielillä: www.tuberkuloosi.fi. Sivustoa ylläpitää Filha ry.
