

## Delamanidi

*Delyba 50 mg kalvopäällysteiset tabletit, Otsuka Novel Products GmbH*

**Delamanidia sisältävä Delyba on uudella mekanismilla vaikuttava tuberkuloosilääke. Sitä käytetään osana monilääkeresistentin tuberkuloosin (MDR-tb) yhdistelmähoitoa. QTc-ajan piteneminen on selvin delamanidihoidon turvallisuutta koskeva huolenaihe.**

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

Tuberkuloosin lääkehoito aloitetaan neljän peruslääkkeen yhdistelmällä. Nämä ovat isoniatsidi, rifampisiini, pyratsiiniamidi ja etambutoli. Näistä kaksi viimeksi mainittua voidaan yeensä jättää pois 2 kuukauden hoidon jälkeen. Hoidon kokonaiskesto on vähintään 6 kuukautta.

Monilääkeresistentillä tuberkuloosilla (multi-drug resistant, MDR-tb) tarkoitetaan vähintään isoniatsidille ja rifampisiinille vastustuskykyistä bakteeria (Soini ja Vasankari 2014). Isoniatsidin ja rifampisiinin lisäksi erittäin resistentti tuberkuloosi (extensive drug resistant, XDR-tb) on vastustuskykyinen myös jollekin fluorokinolonille ja aminoglykosidille.

MDR- ja XDR-tb kehittyvät joko huonosti toteutuneen lääkehoidon seurauksena tai potilaan saatua tartunnan lääkeresistentistä tuberkuloosikannasta. 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 lääkeherkkyysmääritysten 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](http://www.filha.fi)).

### Käyttöaihe ja annostus

Delamanidia sisältävä Delyba on luokiteltu harvinaislääkkeeksi. Se on tarkoitettu MDR-tb:n hoitoon osana asianmukaista yhdistelmähoitoa aikuispotilailla, kun tehokasta hoitoa ei voida muuten saada aikaan resistenssin tai siedettävyyden vuoksi. Delamanidin käytöstä lääkille herkän tb-infektion yhdistelmähoitossa ei ole kliinisiä tietoja.

Delybaa ei saa antaa potilaille, joiden seerumin albumiini on < 2,8 g/dl, koska heillä on suurentunut QTc-ajan pitenemisen riski. Delybaa ei saa antaa potilaalle, jolla on käytössään voimakas CYP3A-induktori (esim. rifampisiini).

Suosittelu annos on 100 mg kahdesti vuorokaudessa 24 viikon ajan.

Delyba-hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt MDR-tb:n hoitoon. On suositeltavaa, että delamanidihoido annetaan valvottuna (Directly Observed Therapy, DOT). Tabletit otetaan ruuan kanssa.

### Farmakologia

Delamanidin tarkkaa vaikutustapaa ei tiedetä. Se kuitenkin estää M. tuberculosis -bakteerin soluseinän olennaisten osien metoksimykoli- ja ketomykilihappojen tuotannon.

Delamanidin oraalinen hyötyosuus suurenee noin 2,7-kertaisesti, kun se otetaan aterian yhteydessä verrattuna sen ottamiseen tyhjän vatsaan. Delamanidi metaboloituu pääasiassa plasmassa albumiinin vaikutuksesta ja vähäisemmässä määrin CYP3A4:n vaikutuksesta. Delamanidin metabolista kokonaisprofiilia ei vielä ole selvitetty. Sen puoliintumisaika on 30–38 tuntia.

Delamanidille altistuminen väheni jopa melkein puoleen, kun koehenkilöille annettiin 15 päivän ajan samanaikaisesti voimakasta CYP3A4:n induktoria rifampisiinia.

Delamanidin antamiseen yhdessä CYP3A4:n voimakkaan estäjän kanssa (lopinaviiri/ritonaviiri) liittyi 30 % korkeampi altistuminen DM-6705-metaboliitille, johon liittyy QTc-ajan pidentymisen riski.

### Teho

Delamanidin vaikutuksia on tutkittu yhdessä päätutkimuksessa (Gler ym. 2014). Siihen osallistui 481 MDR-tb-potilasta, jotka saivat joko delamanidia 100 mg kahdesti päivässä (n = 161) tai 200 mg kahdesti päivässä (n = 160) tai lumetta (n = 160) 2 kuukauden ajan yksilöllisen peruslääkityksen lisäksi. M. tuberculosis -bakteerinen ysköstesti oli negatiivinen 2 kuukauden kuluessa 45 %:lla delamanidia 100 mg kahdesti päivässä saaneilla, 42 %:lla delamanidia 200 mg kahdesti päivässä saaneilla ja 30 %:lla lumetta saaneista.

Tutkimuksen päättymisen jälkeen 44 % potilaista päätti osallistua 6 kuukauden ajan jatkotutkimukseen. Tutkimus oli avoin, eikä sen tuloksista ole helppoa tehdä johtopäätöksiä delamanidin tehon ja turvallisuuden suhteen.

### Turvallisuus

Kliinisessä tutkimuksessa yhteensä 321 potilasta sai delamanidia yhdessä tb:n peruslääkityksen kanssa. QTc-ajan piteneminen on selvin delamanidihoidon turvallisuutta koskeva huolenaihe. Muita tärkeitä haittavaikutuksia ovat ahdistuneisuus, parestesia ja vapina.

QTc-aika piteni 10 %:lla potilaista, jotka saivat delamanidia 100 mg kahdesti vuorokaudessa ja 4 %:lla lumetta saaneista. QTc-ajan pidentyminen suurenee hitaasti ajan kuluessa ensimmäisten 6–10 delamanidihoidoviikon aikana ja pysyy sen jälkeen vakaana. Se korreloi hyvin läheisesti delamanidin päämetaboliitin DM-6705:n kanssa, ja muun muassa hypoalbuminemia sekä muut QTc-aikaa pidentävät lääkkeet lisäävät riskiä. Delamanidia 100 mg kahdesti päivässä saaneilla QTcF-ajan lumelääkekorjattu keskimääräinen suurentuminen lähtötilanteeseen verrattuna oli 7,6 ms 1 kuukauden kohdalla ja 12,1 ms 2 kuukauden kohdalla. Kääntyvien kärkien takykardiaa (torsades de pointes) ei esiintynyt. EKG suositellaan otettavaksi ennen hoidon aloittamista ja kuukausittain hoidon aikana.

### Pohdinta

Erityisesti MDR-tb on maailmanlaajuisesti valtava terveysongelma, ja sen hoitoon tarvitaan uusia lääkkeitä. Niitä ei ole kuitenkaan tullut markkinoille moneen kymmeneen vuoteen, ja siksi delamanidin ja bedakiliinin (Sirturo) myyntilupien myöntämistä voi pitää historiallisena tapahtumana (Zumla ym. 2014).

Delamanidin myyntilupaa edeltävistä tutkimuksista ei voi kovin hyvin päätellä, minkälainen teho sillä on pitkäaikaisessa käytössä. Myös turvallisuudesta tarvitaan lisää tietoa. Lisäksi delamanidin sopivin annos jäi avoimeksi. Näitä asioita selvitetään vielä jatkotutkimuksissa.

Delyba-valmiste on saanut niin sanotun ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa. Euroopan lääkevirasto EMA arvioi uudet tiedot vähintään kerran vuodessa ja tarvittaessa päivittää valmisteen tuotetiedot.

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

Gler MT, ym. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 2151–60.

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.

Zumla AI, ym. New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(4): 327–40.

---

#### HYVÄ TIETÄÄ

Delyba-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 28.4.2014. Myyntiluvan haltijan on tuotava valmiste kauppaan ainakin yhdessä EU-maassa 3 vuoden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta [www.ema.europa.eu](http://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](http://www.fimea.fi): Lääketieto > Lääkehaku lääkevalmisteen nimen mukaan.

Tuberkuloosista THL:n verkkosivuilla: [www.thl.fi](http://www.thl.fi) > Infektiotaudit > Taudit ja mikrobit > Tuberkuloosi

Tietoa tuberkuloosista monipuolisesti, helposti ja ymmärrettävästi eri kielillä: [www.tuberkuloosi.fi](http://www.tuberkuloosi.fi). Sivustoa ylläpitää Filha ry.

---