

ÅTER VIKTIGT MEDEL VID TUBERKULOS

För drygt 50 år sedan formgavs para-amino-salicylsyra, PAS, av Jörgen Lehmann och syntetiserades av KG Rosdahl. PAS prövades på bakterieodlingar och TB-infekterade försöksdjur och gavs sedan till patienter med tuberkulos. Medlet mottogs först med skepsis, men en svensk PAS-placebostudie bevisade dess effektivitet.

PAS var förstahandsmedel vid behandling av tuberkulos fram till 1970. För patienter med utvecklad resistens mot nuvarande förstahandsläkemedlen har PAS åter blivit en viktig medicin vid tuberkulos.

Jörgen Lehmann (1898–1989) föddes i Köpenhamn och växte upp i Tyskland, Danmark och Sverige. Han disputerade 1929 på en avhandling om enzymkemi med Torsten Thunberg i Lund som handledare. Lärdomarna om kompetitiv enzymhämmning blev betydelsefulla för Lehmanns senare arbeten om dikumarol och PAS.

Lehmann blev den förste professorn i biokemi vid Aarhus universitet. 1939 blev han chef för det nya kliniskt kemiska centrallaboratoriet vid Sahlgrenska sjukhuset i Göteborg. Hans första stora forskningsprojekt i Göteborg var isolering av dikumarol ur möjlig sötväppling och kartläggning av dess effekt vid tromboser.

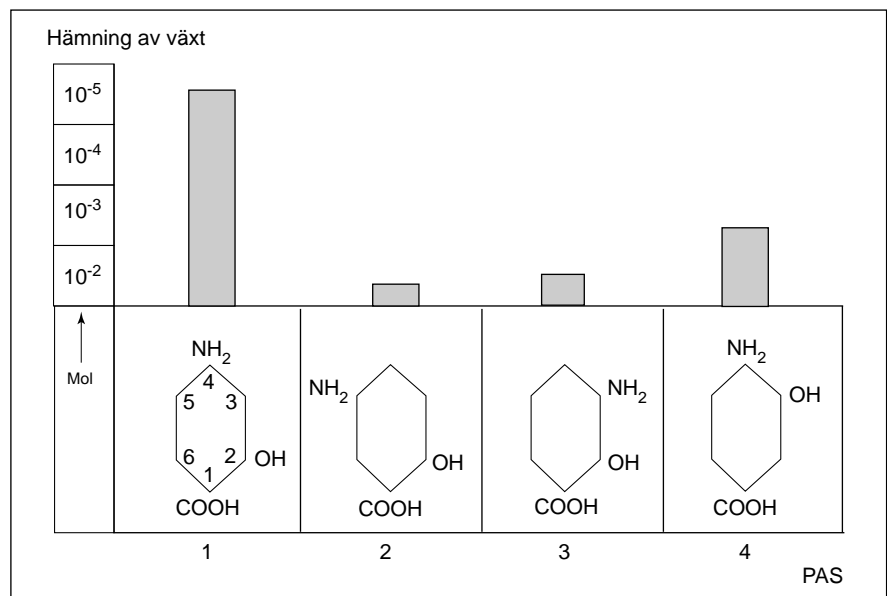
Lehmann formger PAS

1940 fann Frederick Bernheim att tillsats av salicylsyra till tuberkelbaciller mer än fördubblade dessas syreförbrukning. Lehmann var då mitt uppe i arbetet med dikumarol, men han tänkte

Författare

ERIK BERGLUND

docent, avdelningen för lungmedicin och allergologi, hjärt-lunginstitutionen, Göteborgs universitet.



Figur 1. Hämmning av tuberkelbacillernas tillväxt i Sautons substrat. PAS är mer potent än övriga amino-hydroxybensoesyror [1].

att man borde kunna hämma salicylsyrens effekt med en kemiskt närbesläktad molekyl.

Tre år senare, den 3 mars 1943, skrev Lehmann till Ferrosan i Malmö och bad att man skulle framställa ett derivat av salicylsyra. Han postulerade att den starkaste hämmningen av salicylsyran skulle erhållas med en aminogrupp i 4-ställning, varvid para-amino-salicylsyra (PAS) skulle erhållas (Figur 1).

Ferrosans danska ägare hade satsat en miljon kronor på ett guldsalt, som sedan visade sig vara verkningslöst mot tuberkulos, och var därför tveksamma. Men chefskemisten Karl-Gustav Rosdahl (1910–1996) lyckades efter flera månaders arbete framställa PAS, och i december 1943 kunde han leverera 13 gram PAS till Lehmann.

Bakteriologisk och djurexperimentell prövning

Lehmann prövade effekten av PAS och andra salicylderivat på BCG-baciller (Figur 1). Han sammanfattade resultaten: »Hydroxylgruppen utövar sin starkaste hämningseffekt i 2-ställning (orto), alltså närmast intill karboxylgruppen, medan aminogruppen hämmar starkast när den placeras längst bort från karboxylgruppen, nämligen i 4-ställning (para). Om man inför båda

grupperna samtidigt i bensoesyramolekylen skulle man alltså från rent teoretisk synpunkt vänta sig att 4-amino-2-hydroxibensoesyra (PAS) skulle visa den starkaste hämningseffekten. Så visade sig också vara fallet» [1].

Redan i januari 1944 visade Lehmann dels avsaknad av toxicitet på kanner, dels terapeutisk effekt på tbc-infekterade marsvin. Birger Herner deltog i detta arbete och fann att PAS' bakteriostatiska effekt åtminstone delvis skedde genom att äggviteomsättningen rubbades hos tuberkelbacillen.

Trots penningbrist och problem med att erhålla råvaror lyckades man öka produktionen från 10 gram per månad till 400 gram per månad, motsvarande fyra veckors dagsdoser för en enda patient.

Rosdahl och Sven Carlsten förbättrade stegvis framställningen, och 1948 kunde man med torrkarboxylering öka utbytet till 90 procent. Nu kunde PAS produceras tonvis.

Tidiga kliniska prövningar på Göteborgsbarn

I mars 1944 gjordes de första klinis-

ka prövningarna hos Gustaf Pettersson på Barnsjukhuset i Göteborg på två barn med skelettuberkulos och fistlar. Med enbart lokalbehandling läkte fistlarna. Detta var åtta månader före de första kliniska prövningarna med streptomycin.

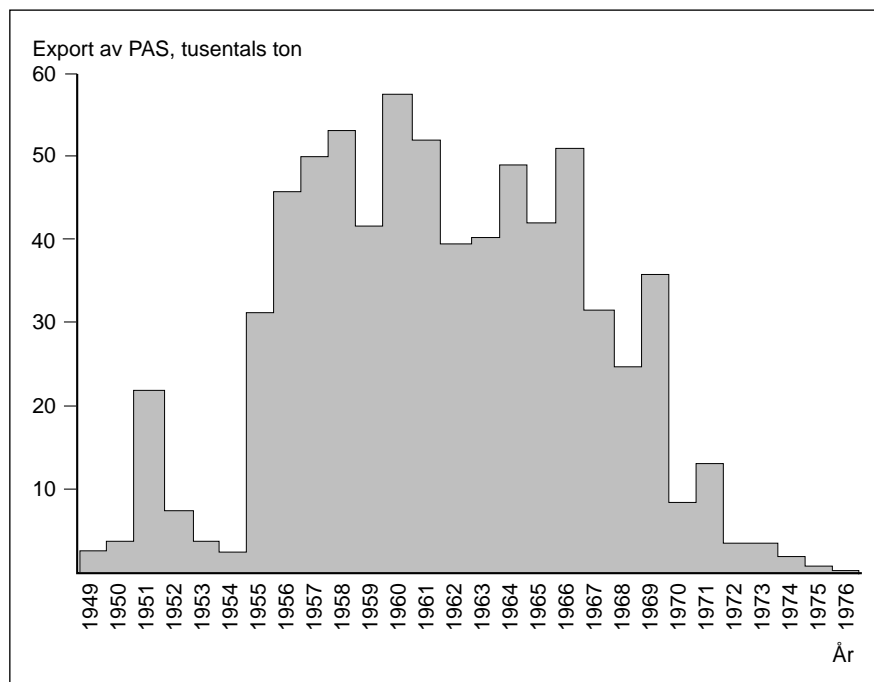
Lehmann förslog nu Gylfe Vallentin att man skulle pröva PAS på vuxna patienter med lungtuberkulos. Vallentin var skeptisk. Lehmann lär ha yttrat att det inte var så svårt att hitta på PAS men däremot att övertala Vallentin. I mars 1944 gjordes vid Renströmska sjukhuset lokala instillationer i ett pleuraempyem under tolv dagar men utan säker effekt.

Den första systembehandlingen av patienter med lungtuberkulos startade den 30 oktober 1944, en månad före det första behandlingsförsöket med streptomycin. Vid den perorala behandlingen kom man fram till en standarddos på 14 g per dag. Denna dos gavs till att börja med i en vecka i sänder med en eller två veckors intervall. När inga toxiska symtom uppträdde övergick man till perioder på tre–fyra veckor med en veckas uppehåll mellan perioderna. Blodkoncentrationer bestämdes på samtliga patienter och Lehmann hämtade proven varje kväll kl 22.30. På grund av den begränsade tillgången av PAS kunde större försöksserier inte läggas upp.

Presentation och debatt

Den 9 april 1945 skickade Lehmann en första rapport till *The Lancet*. En reviderad version publicerades den 5 januari 1946 men väckte föga uppeende.

Studierna om PAS presenterades först i Göteborgs läkarsällskap den 21 november 1945 och tre dagar senare i Stockholm vid Tuberkulosläkarföreningens symposium om de nedslående resultaten med guldalter och sulfoner. Lehmann berättade om enzymhämmningsteorin och PAS och om hämnings-effekten in vitro och i djurförsök. Vallentin presenterade de första kliniska försöken: lokalbehandling till 13 pleuraempyem och systembehandling till 31 patienter med lungtuberkulos. Allmäntillståndet förbättrades hos samtliga, temperaturen minskade och blev i de flesta fall normaliserad. Vallentin framhöll att temperaturfallet inte var en anti-pyretisk effekt utan »ett tecken på en mer djupgripande inverkan» förenad med minskning av sänkningsreaktionen, bacillnegativitet i sputum, ökande hemoglobinvärden och uppläring av röntgenbilden. När man avslutade behandlingen uppstod i en del fall akut försämring; när medlet åter insattes skedde ånyo omsvängning. Den enda biverkningen var mag–tarmsbesvär, ibland diarréer. Allan Beskow skrev senare: »Dessa av Lehmann och Vallentin



Figur 2. Export av PAS räknat i ton per år.

avgivna rapporter förorsakade ej något uppeende. Besvikelserna ifråga om alla nya, som effektiva lanserade, 'tuberkulosläkemedel' hade i gången tid varit allt för många...»

Inför Nordiska Tuberkulosläkarmötet i Göteborg 26–27 juni 1946 hade kännedom om PAS sipprat ut till allmänheten och Lehmann och Vallentin höll därför en presskonferens. Vallentin överlämnade ett mycket försiktigt formulerat meddelande. Pressen uppmanades att inte publicera detta förrän dagen efter det att föredragen hållits och att inte ha braskande rubriker. En Stockholmstidning bröt mot denna uppmaning!

På läkarmötet föreläste Lehmann om teorin, den bakteriostatiska effekten och om djurförsöken; Vallentin talade om de kliniska erfarenheterna. Förutom sex patienter med miliaris och meningit ingick 76 patienter med tbc i lungor och/eller pleura. Av dessa 76 bedömdes fyra som läkta och 52 som förbättrade [1]. Ett mycket gott resultat med endast ett läkemedel och en otillräcklig dosering.

Vallentin anförde: »Såsom framgått av professor Lehmanns framställning verkar PAS i in vitro-försök bakteriostatiskt. Det har däremot ej någon bakteriolytisk verkan... På grund av alla dessa omständigheter synes man aldrig kunna räkna med att ett medel av denna art skall kunna enbart för sig åstadkomma en utläkning av den tuberkulösa sjukdomen. Organismens egen läkningstendens måste vara så uttalad och de anatomiska betingelserna så gynnsamma att möjligheter finnas för att sjukdomsförloppet skall kunna inledas på gynnsamma banor» [1]. Denna klo-

ka bedömning gjorde Vallentin alltså redan för 50 år sedan.

Föredragen mottogs med misstro och kritik. Men det fanns också försiktigt positiva röster.

Två veckor tidigare, vid the National Tuberculosis Association's möte i Buffalo, hade Hinshaw och Feldman från Mayo-kliniken, Minnesota, presenterat sina experimentella och kliniska resultat med streptomycinbehandling. Deras resultat var delvis jämförbara med PAS-resultatet, men mottogs mycket positivt.

Senare kliniska prövningar

Carstensen vid Sandträsksanatoriet och Sjölin vid Sollidenssanatoriet behandlade 22 patienter med desolat lungtuberkulos och avancerad tarmtuberkulos med PAS under tre–elva månader [2]. Hos 19 patienter försvann symtomen på tarmtuberkulos; de svåraste lungförändringarna blev dock inte förbättrade. Alf Westergren påpekade att denna effekt på tarmtuberkulosen troligen berodde på en högre koncentration i tarmen än vad som kunde uppnås i lungorna.

Åke Hanngren visade senare att PAS som acetylerats i kroppen ansamlade sig i tarmväggen.

Fem sanatorieläkare (Erik Törnell, Allan Beskow, Ragnar Thune, Bo Carstensen och Gösta Helleberg) förenade sig med Göteborgsgruppen i en multicenterstudie. Materialet omfattade 378 patienter, varav 205 uppfyllde uppställda kriterier för analys. Resultaten framlades i Köpenhamn 1948. PAS och streptomycin tycktes vara likvärdiga, ▶

ANNONS

ANNONS

men streptomycin gav ju toxiska effekter på otovestibularis-nerven.

Randomiserade kontrollstudier på PAS och streptomycin

I april 1947 startade en »terapi-kommitté» i Svenska Nationalföreningen mot Tuberkulos, och den ombesörjde en placebokontrollerad PAS-studie. PAS-gruppen visade betydligt bättre resultat än placebogruppen vad gällde SR, kroppsvikt, positiva direktprov och mortalitet. Resultaten publicerades 1950 [3] och var en av deförsta placebostudier som någonsin publicerats. Två år tidigare hade en brittisk fall-kontrollstudie på streptomycin publicerats [4].

Vid medicinering med enbart PAS eller enbart streptomycin utvecklades och/eller förökades inom två-fem månader resistens mot respektive läkemedel [5]. 1950 visade britererna att kombinerad medicinering med streptomycin och PAS förhindrade utveckling av resistens [5]. Sådan kombinationsbehandling har senare bildat modell för behandling av andra infektioner och maligna tumörer.

Epilog

1952 tippades att Nobelpriset i medicin eller fysiologi skulle ges till pionjärerna som hade producerat och lanserat de första effektiva tuberkulosläkemedlen. Man väntade sig att priset skulle delas mellan streptomycingruppen och PAS-gruppen. Den 23 oktober blev Jörgen Lehmann uppringd från Stockholm av TT som medelade att Waksman ensam tilldelats Nobelpriset. Man bad Lehmann att skriva en artikel om Waksmans viktiga upptäckt. Så Olof Sievers och Jörgen Lehmann korkade upp den kylda champagnen och skrev artikeln samma kväll – för i första hand Göteborgs Handels- och Sjöfartstidning.

Under 1950- och 1960-talet var PAS och streptomycin, tillsammans med det 1952 introducerade isoniacid, de dominerande tuberkulosmedlen. PAS-exporten uppgick till ca 50 ton per månad (Figur 2).

Efter tillkomsten av ännu effektivare medel – rifampicin och pyrazinamid – blev PAS i början av 1970-talet andrahandsmedel och kom senare helt ur bruk. Men PAS har åter blivit aktuellt och ges nu till patienter med tuberkelbaciller som är resistenta mot de nu mest använda läkemedlen.

Referenser

1. Förhandlingar vid trettionde Nordiska tuberkulosläkarmötet i Göteborg den 26–27 juni 1946. Nord Med 1947; 33: 67-177.
2. Carstensen B, Sjölin S. Para-aminosalicylsyra (PAS) vid lungtuberkulos med sekun-

där tarmtuberkulos. Svenska Läkartidningen 1948; 45: 729-43.

3. The therapeutic trials committee of the Swedish National Association Against Tuberculosis. Para-amino-salicylic acid treatment in pulmonary tuberculosis. Comparison 94 treated and 82 untreated cases. American Revue of Tuberculosis 1950; 61: 597.
4. Medical Research Council. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. BMJ 1948; 2: 769-83.
5. Medical Research Council. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-amino-salicylic acid. BMJ 1950; 2: 1073-85.

ÖVERVIKT



Särtryck av en serie i Läkartidningen 1996–1997

I rika länder blir allt fler allt fetare och riskerna med övervikt uppmärksammas allt mer. Samtidigt klarnar den genetiska bakgrunden och forskarna öppnar vägen för nya medel mot övervikt.

Lönar det sig att behandla övervikt? Vilka metoder fungerar? Hur verkar de nya läkemedel som är på väg in på den svenska marknaden?

Sådana centrala frågor belyses i Läkartidningens serie som nu finns som särtryck.

Häftet omfattar 16 artiklar på sammanlagt 50 sidor + färgomslag. Priset är 65 kronor. Vid köp av 11–50 ex 60 kronor och vid större upplagor 56 kronor/exemplar.

Beställer härmed

..... ex Övervikt

.....
Namn

.....
Adress

.....
Postnummer/Postadress

.....
Insändes till Läkartidningen,
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet
»Övervikt»

Telefax: 08-20 76 19