

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

6. Shen C, Jagger J, Pearson RD. Risk of needle stick and sharp object injuries among medical students. *Am J Infect Control* 1999;27:435-7.
7. Flovig JC. The risk of acquiring hepatitis B during medical training. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1991;111:854-6.
8. Rosentahl E, Pradier C, Keita-Perse O et al. Needlestick injuries among French medical students. *JAMA* 1999;17:1660.
9. Koenig S, Chu J. Medical student exposure to blood and infectious fluids. *Am J Infect Control* 1995;1:40-3.
10. Vergilio J-A, Roberts RB, Davis JM. The risk of exposure of third-year surgical clerks to human immunodeficiency virus the operating room. *Arch Surg* 1993;128:36-8.
11. Birebaum D, Wohl A, Duda B et al. Medical students' occupational exposures to potentially infectious agents. *Acad Med* 2002;77:185-9.
12. Choudhury RP, Cleator SJ. An examination of needle stick injury rates, hepatitis B vaccination uptake and instruction on "sharps" technique among medical students. *J Hosp Infect* 1992;22:143-8.
13. Ganguly R, Holt DA, Sinnott JT. Exposure of medical students to body fluids. *J AM Coll Health* 1999;5:207-10.
14. Lægeforeningens Medicinfortegnelse. København: Lægeforeningens forlag, 2000: 414.
15. European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000;355:561-5.
16. Rothgardt NP, Schouenborg PO, Foldspang A. Hepatitis blandt læger i Vejle Amt. *Ugeskr Læger* 1987;149:2282-4.

Tiotropium

Nyt antikolinergikum til behandling af kronisk obstruktiv lungesygdom

Steffen Thirstrup Pedersen & Peter Lange

Resumé

Tiotropium er et nyt antikolinergikum med lang virkningsvarighed til vedligeholdelsesbehandling af kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL). Tiotropium er det første lægemiddel udviklet specifikt til behandling af KOL, men det er samtidig blandt de dyreste lægemidler, som kan anvendes. Tiotropiums kliniske farmakologi herunder resultater fra publicerede, klinisk kontrollerede undersøgelser gennemgås. Det konkluderes, at tiotropium er velegnet til symptomatisk behandling af patienter med moderat til svær KOL (typisk et forceret ekspiratorisk volumen (FEV) <50% af den forventede værdi), som på trods af optimal behandling med korttidsvirkende bronkodilatorer fortsat har mange symptomer.

Kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) er en af de hyppigst forekommende kroniske medicinske sygdomme i de industrialiserede lande. I Danmark er prævalensen 5-10% blandt de 60-69-årige, og sygdommen fører hvert år til ca. 3.500 dødsfald. Det vigtigste symptom er dyspnø, som med tiden kan blive så svær, at patienten bliver immobiliseret med deraf følgende social isolation og svært nedsat livskvalitet. Hos KOL-patienter kan selv lette øvre luftvejsinfektioner føre til akut forværring (exacerbation), og der registreres hvert år ca. 22.000 hospitalsindlæggelser på grund af KOL-exacerbation. Sværhedsgraden af KOL kan graderes arbitrært ud fra nedsættelse af det forcerede ekspiratoriske volumen i det første sekund (FEV₁) [1]: let KOL: FEV₁ ≥80% af forventet værdi, moderat KOL: FEV₁ på 30-79% af forventet værdi, svær KOL: FEV₁ <30% af forventet værdi.

Bortset fra rygeophør, som alene bremser KOL-patientens accelererede tab af lungefunktion, findes der ingen helbredende behandling ved moderat og svær KOL. Den tilgænge-

lige medikamentelle behandling er i dag hovedsagelig symptomatisk, og dens vigtigste mål er at afhjælpe åndenød ved at mindske den obstruktive lungefunktionsnedsættelse og forebygge exacerbationer. De mest brugte medikamenter er bronkodilatorer og inhalerede kortikosteroider. Sammenlignet med astma har bronkodilatorer ved KOL en ret beskedent effekt målt på ændringer i FEV₁ og FVC. Imidlertid har flere placebokontrollerede undersøgelser vist gavnlig klinisk effekt af bronkodilatorer på åndenødrelaterede symptomer, selv om der ikke var nogen reversibilitet i FEV₁. Effekten af inhalationssteroid ved KOL er først og fremmest en nedsættelse af exacerbationer med ca. 20% hos patienter med svær sygdom. Dette har en gunstig effekt på den helbredsbedingede livskvalitet.

Litteraturidentifikation

Søgning i PubMed (31. maj 2002) med søgestrengen »Tiotropium OR Spiriva OR Favint« med efterfølgende manuel gennemgang af resultatet medførte fund af otte dobbeltblindt kontrollerede undersøgelser med KOL-patienter. Fem af disse var fase III-undersøgelser af 6-12 måneders varighed (**Tablet 1**), hvorimod de resterende undersøgelser alle var fase II-undersøgelser til karakteristisk af tiotropiums farmakodynamik. Herudover blev der fundet en kontrolleret undersøgelse af tiotropiums virkningsvarighed over for metakolininduceret bronkokonstriktion hos patienter med astma [7]. Herefter blev producenten bedt om at stille eventuelt supplerende materiale, herunder ikkepublicerede kontrollerede undersøgelser, til rådighed. Dette resulterede i en række abstrakter, en produktmonografi [8] og en kontrolleret undersøgelse som på daværende tidspunkt var antaget til publikation [6]. En

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tablet 1. Publicerede klinisk kontrollerede fase III-undersøgelser med tiotropium 18 µg én gang dagligt via inhalator.

Reference	Komparator	Varighed (mdr.)	N	Mænd (%)	FEV ₁ ved inklusion (l/%-forventet)	Tobaks-eksposition (pakkeår)	Inhalationssteroid (% behandlede)
(2) ^a	Placebo	3	470	65	1,02/39	63	–
(3) ^{a, b}	Placebo	12	921	76	1,02/39	61	42
(4) ^a	Ipratropium 40 µg × 4 dagl.	3	288	55	1,22/41	33	76
(5) ^{a, b}	Ipratropium 40 µg × 4 dagl.	12	535	85	1,23/41	34	81
(6) ^c	Salmeterol 50 µg × 2 dagl. hhv. placebo	6	623	75	1,08/40	47	67

a) Inklusionskriterier: FEV₁ ≤65% forventet; FEV₁/FVC <70 %; alder >40 år; tobaksekspostion >10 pakkeår; ingen kendt astma, allergisk rinit, atopi eller eosinofili >0,6 mia/l.

b) Samlet opgørelse af data fra to randomiserede undersøgelser, hvoraf den ene er en forlængelse af ovenstående.

c) Inklusionskriterier: FEV₁ ≤60% forventet; i øvrigt som under a.

seks måneders kontrolleret undersøgelse, hvori man sammenlignede effekterne af tiotropium og salmeterol hos KOL-patienter, og hvori der fremkom resultater, som kun indirekte fremgår af produktmonografien, er endnu ikke publiceret. Herudover bygger nærværende oversigt på oplysninger fra Lægemedelstyrelsens produktresumé [9].

Virkningsmekanisme

Selv om luftvejsobstruktionen hos KOL-patienter alt overvejende er ikkereversibel som følge strukturelle ændringer i luftvejenes anatomi, udviser de fleste KOL-patienter en mindre grad af reversibilitet ved behandling med bronkodilatorer. Parasymatisk (kolinerg) innervation synes at være årsag til denne reversible komponent. I luftvejene findes der overvejende tre typer kolinerge receptorer betegnet M₁, M₂ og M₃. M₁-receptoren findes i de parasymatiske ganglier og faciliterer neurotransmissionen via disse, hvorimod M₃-receptoren er lokaliseret på glatte celler i luftvejsmuskulaturen og på intrabronkiale glandler medierende hhv. bronkokonstriktion og sekretion. M₂-receptoren udøver negative feedback på acetylkolinfrisætningen fra de postganglionære nerver. Tiotropium er antagonist til alle tre typer M-receptorer, men dissociationen væk fra receptorerne sker langsomst fra M₁- og M₃-receptorerne. Dette, kombineret med præparatets lange plasmahalveringstid, medfører en virkningsvarighed på mere end 24 timer.

Administration og dosis

Tiotropium anvendes til inhalation og leveres i hårde gelatinekapsler til anvendelse i en nyudviklet inhalator. Den anbefalede daglige dosis er én kapsel (18 µg tiotropium). Dosisøgning synes ikke at medføre øget klinisk effektivitet, men alene hyppigere forekomst af bivirkninger [10].

Farmakokinetik

Tiotropium er et kvarternært ammoniumsalt (bromid) med deraf følgende høj vandopløselighed og ringe CNS-penetration. Den systemiske biotilgængelighed er 19,5% efter inhalation og 2-3% efter peroral indgift. Af den absorberede mængde udskilles omkring 74% uomdannet i urinen, mens en mindre del (<20%) metaboliseres til inaktive metabolitter via

leverens CYP 2D6 og 3A4. Den resterende del inaktiveres nonenzymatisk. Den totale *clearance* for inhaleret tiotropium er 880 ml/min, og den terminale plasmahalveringstid 5-6 dage. Tiotropium udviser lineær kinetik.

Supplerende farmakokinetiske undersøgelser hos ældre har ikke givet holdepunkter for ændret dosering til denne patientgruppe, ligesom dosisændring hos patienter med nedsat leverfunktion ikke skønnes påkrævet. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (creatinin-*clearance* <50 ml/min) ses en fordobling af plasmakoncentrationen, hvorfor tiotropium kun bør anvendes under tæt klinisk kontrol til sådanne patienter.

Interaktioner

Der er ikke udført interaktionsstudier, men i de kontrollerede undersøgelser er der ikke rapporteret om klinisk betydende interaktioner mellem tiotropium og lægemidler, som rutinemæssigt anvendes ved behandlingen af KOL [9]. Det skal dog bemærkes, at ingen patienter i disse undersøgelser har anvendt tiotropium sammen med andre antikolinerge lægemidler, og denne potentielt klinisk betydende interaktion ikke er yderligere undersøgt [9]. Da kun en beskedent del af dosis metaboliseres via CYP 2D6/3A4 skønnes samtidig anvendelse af lægemidler med kendt hæmning af disse isozymer ikke at medføre klinisk betydende interaktioner, men klinisk dokumentation foreligger ikke. I *in vitro*-undersøgelser med humane levermikrosomer har der ikke kunnet påvises en hæmmende effekt af tiotropium på de CYP-isozymer, som er hovedansvarlige for lægemiddelomsætningen, hvorfor interaktioner via denne mekanisme ligeledes anses for usandsynlige.

Bivirkninger

Efter 3-5 ugers behandling blev mundtørhed set hos 12-14% af patienterne behandlet med tiotropium, hos 3% i placebogrupperne og hos 6% af de patienter, der blev behandlet med ipratropium (p <0,05) [8, 9]. Bivirkningen synes at forsvinde eller blive tolereret af patienterne, idet kun 0,3% ophørte med tiotropium pga. mundtørhed. Enkelte tilfælde af urinretention, supraventrikulær takykardi og atrieflimren er rapporteret, men overvejende hos prædisponerede.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Gravide, ammende og børn

Der findes ingen humane data vedrørende tiotropium hos disse patientgrupper. I dyreforsøg (gnavere) er der set fosterskader, antagelig udløst af en direkte toksisk virkning hos moderen samt udskillelse af en mindre mængde tiotropium i mælken. Følgelig bør tiotropium ikke anvendes til disse patientgrupper, medmindre fordelene klart opvejer risici.

Klinisk effektivitet

Dokumentationen for tiotropiums kliniske effektivitet hviler på data fra i alt seks kontrollerede undersøgelser af 6-12 måneders varighed [8], hvoraf data fra fem af undersøgelserne er publiceret (Tabel 1). Ud over patienternes basale karakteristika (Tabel 1) er det ved fortolkning af resultaterne vigtigt at bemærke, at tiotropium eller dets komparator i alle undersøgelserne er givet som tillæg til allerede institueret KOL-behandling. Således var behandling med inhalationssteroid (Tabel 1), systemisk glukokortikoid (<10 mg/dag), fast dosis teophyllin samt korttidsvirkende beta-2-agonist efter behov tilladt i alle undersøgelserne.

Lungefunktion

De primære effektparametre har i alle undersøgelserne været dalværdier (*trough*) af FEV₁ og FVC målt i løbet af den sidste time før indtagelse af næste dosis (dvs. værdien er målt om morgenen). Dette effektmål er særligt favorabelt for tiotropium, hvis virkningsvarighed overstiger 24 timer [11], men synes også at være relevant ved KOL, idet mange patienter har flest symptomer om morgenen, hvilket medfører, at de har svært ved at komme i gang med daglige aktiviteter. Foruden dalværdierne har man også rapporteret om de maksimalt opnåede lungefunktionsforbedringer og patientregistrerede *peak-flows*.

I de fleste sammenligninger har tiotropium signifikant bedre effekt på FEV₁ og FVC end placebo, ipratropium og salmeterol. Forbedring i dalværdien var på ca. 140 ml for FEV₁ sammenlignet med placebo og ipratropium samt ca. 50 ml sammenlignet med salmeterol. Sådanne forbedringer er større, end man almindeligvis finder i KOL-studier, hvor patienterne i modsætning til her blandt andet er inkluderet ud fra irreversibilitetskriterier. Da der ikke findes en entydig definition af, hvor stor en lungefunktionsstigning i absolutte værdier som anses for klinisk betydende hos KOL-patienter, kan disse ændringer alene betegnes som klinisk betydningsfulde, hvis de betragtes som årsagen til forbedringer i bl.a. dyspnø og helbredsbetiget livskvalitet.

Både tiotropium og salmeterol medførte signifikant højere *peak-flow*-værdier end placebo [6]. Der var ikke signifikant forskel mellem morgen-*peak-flows* for tiotropium og salmeterol, mens den gennemsnitlige stigning i aften-*peak-flows* efter seks måneder var signifikant højere i tiotropiumgruppen (32,5 l/min) end i salmeterolgruppen (14,6 l/min) (p <0,05) [6].

Dyspnø

Dyspnø er en subjektiv oplevelse, og der er udviklet flere forskellige skalaer til kvantificering af dette symptom. I nærværende undersøgelser er Mahlers dyspnøindeks (Transitional Dyspnea Index (TDI)) blevet anvendt. Princippet i målingen er, at patienten udspringes om åndenød, før og efter behandlingen er påbegyndt. Der spørges til, hvor meget åndenød betyder for de daglige aktiviteter; hvilke aktiviteter der medfører åndenød, og hvor stor en anstrengelse der skal til for at åndenød opstår. Svarene scores og lægges sammen til et samlet score. En ændring i TDI-score på mindst én enhed anses for klinisk relevant.

Sammenlignet med placebo og ipratropium medførte tiotropium et statistisk signifikant fald i TDI-score, om end den gennemsnitlige forskel over et år kun var 0,8-1,1 enhed. Andelen af patienter, som oplevede et klinisk betydningsfuldt fald i dyspnø (≥1 TDI-score), var 13% højere (absolut forskel) blandt tiotropiumbehandlede end blandt patienter, der blev behandlet med enten ipratropium eller placebo (*number needed to treat* (NNT) = 8) [3, 5]. Sammenlignet med salmeterol sås også et statistisk signifikant fald i TDI-score (0,78 enhed; p <0,05), og andelen af patienter, som opnåede en klinisk signifikant ændring på mindst én TDI-enhed, var lidt højere i tiotropium- end i salmeterolgruppen (42% vs. 35%; ikke signifikant).

Anfaldsmedicin

Som et indirekte mål for åndenød, har man i alle studier sammenlignet anvendelsen af behovsmedicin (inhaleret salbutamol) under behandlingen. Ved inklusion i de placebo-kontrollerede undersøgelser [3] brugte patienterne i gennemsnit 3,4-3,7 doser/dag. Efter et års behandling var forbruget i tiotropiumgruppen faldet til 3,2 doser/dag hvorimod forbruget var steget til 4,1 i placebogruppen (differens 0,9 dosis/dag; p <0,01) [3]. Sammenlignet med ipratropium var forskelle i forbrug efter et år fire doser/uge (p <0,05) [8], hvorimod der ikke blev observeret forskel i forbrug af anfaldsmedicin mellem tiotropium- og salmeterolbehandlede [6].

Helbredsbetiget livskvalitet

I løbet af de seneste år er måling af helbredsbetiget livskvalitet blevet standard i kliniske afprøvninger af KOL-medikamenter. Det mest anvendte måleinstrument er Saint Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ), som også har været anvendt her. Spørgeskemaet består af 76 spørgsmål, som grupperes under tre hovedgrupper (= domæner): symptomer, aktivitet (fysisk formåen og mobilitet) og *impact* (psykosociale følger af sygdommen). Inden for hvert domæne udregnes et score, som lægges sammen til et totalt score. Et højt score indikerer lav livskvalitet. Ændringer på ≥ 4 enheder i score anses som værende klinisk betydende.

Med hensyn til total SGRQ-score efter et års behandling var tiotropium statistisk signifikant bedre end både placebo

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

og ipratropium, men ingen af forskellene var større end fire enheder (vs. placebo 3,7; vs. ipratropium 3,3) [5, 11]. Der var ingen signifikant forskel mellem tiotropium og salmeterol efter seks måneders behandling (forbedring i total SGRQ-score var hhv. 5,1 enheder og 3,5 enheder i forhold til udgangsværdien), men mens forskellen mellem tiotropium og placebo var både klinisk og statistisk signifikant, var der ingen signifikant forskel mellem salmeterol og placebo. Dette blev også afspejlet i at andelen af patienter som opnåede den klinisk signifikante forbedring på ≥ 4 enheder var 51% i tiotropiumgruppen og 40% i salmeterolgruppen ($p < 0,05$; NNT = 9 for seks måneders behandling). Forskellen mellem tiotropium og salmeterol i total SGRQ-score skyldtes først og fremmest ændringer i det domæne, som beskriver de psykosociale virkninger af sygdommen [6].

Exacerbationer

KOL-exacerbationer blev defineret som nytilkomne respiratoriske symptomer eller en forværring, som varede længere end tre dage, i de bestående symptomer.

Effektparametrene var antallet af exacerbationer (incidens i løbet af undersøgelsesperioden og antal per år), tid til første exacerbation, antal hospitaliseringer på grund af exacerbation og antallet af hospitalsdage.

Frekvensen af exacerbationer oversteg ikke én exacerbation per patient per år [3, 5], hvilket er af samme størrelsesorden, som er rapporteret blandt patienter, der er behandlet med inhalationssteroid [12]. 42% af de patienter, der blev behandlet med placebo, oplevede mindst én exacerbation i løbet af den etårige observationsperiode mod 36% af de tiotropiumbehandlede ($p < 0,05$; NNT = 17). Antallet af hospitalindlæggelser blev reduceret med 43% (relativ risikoreduktion; $p < 0,05$; NNT = 14), og hospitalsdagene blev reduceret med 50% (relativ risikoreduktion; $p < 0,05$). Lignende blev observeret ved sammenligning mellem tiotropium og ipratropium, hvor antallet af exacerbationer også var signifikant lavere blandt de tiotropiumbehandlede (NNT = 9). Sammenligning mellem tiotropium og salmeterol viste lidt færre exacerbationer, indlæggelser og hospitalsdage i tiotropiumgruppen, men ingen af forskellene var statistisk signifikante [8].

Diskussion

Tiotropium er et antikolinergikum med lang virkningsvarighed til vedligeholdelsesbehandling af KOL. Præparatet har for tiden ingen plads i vedligeholdelsesbehandlingen af astma og kan på grund af langsomt indsættende virkning ikke benyttes i den akutte behandling af astma eller KOL. Tiotropium er det første lægemiddel, som primært er udviklet til behandling af KOL, men det er samtidig blandt de dyreste lægemidler til behandling af denne sygdom (Tabel 2). Sammenlignet med allerede eksisterende behandlinger synes tiotropium at frembyde symptomatiske fordele frem for ipratropium $40 \mu\text{g} \times 4$ dagligt og synes endvidere at være mindst

Tabel 2. Pris pr. døgn ved anvendelse af billigste pulverinhalator for lægemidler sammenlignet med tiotropium i klinisk kontrollerede undersøgelser. Til sammenligning er prisen for inhalationssteroider (billigste pulverinhalation) medtaget. Priser uden tilskud gældende pr. 17.2.2003.

Lægemiddel	Pris i kr.
Tiotropium $18 \mu\text{g} \times 1$	15,67
Salmeterol $50 \mu\text{g} \times 2$	11,10
Ipratropium $40 \mu\text{g} \times 4$	7,37
Budesonid $800 \mu\text{g} \times 2$	12,32
Fluticason $500 \mu\text{g} \times 2$	15,90
Beclometason $800 \mu\text{g} \times 2$	11,92

lige så symptomatisk effektivt som salmeterol $50 \mu\text{g} \times 2$ dagligt. Desuden var tiotropium i stand til at reducere frekvensen af exacerbationer sammenlignet med placebo og ipratropium. Effekten var beskedent (NNT = 17 vs. placebo), men dog af samme størrelsesorden som set ved behandling med inhalationssteroid.

På baggrund af de foreliggende undersøgelser er det desværre ikke muligt at afgøre, om patienter med hyppige exacerbationer bedst behandles med tiotropium, inhalationssteroid eller en kombination heraf. En direkte sammenlignende undersøgelse af disse tre behandlingsmodaliteter er derfor i høj grad ønskelig. Ligeledes savnes en direkte sammenligning af tiotropium over for den hyppigt anvendte vedligeholdelsesbehandling med kombinationsprodukter, der indeholder en korttidsvirkende beta-2-agonist og ipratropium.

Med vores nuværende viden synes tiotropium at være velegnet til patienter med moderat til svær KOL (typisk ved $\text{FEV}_1 < 50\%$ forventet), som på trods af maksimal terapi med korttidsvirkende bronkodilator fortsat har mange symptomer. Patienter med svær sygdom, hvor det væsentligste problem er hyppige exacerbationer, foreslås fortsat behandlet med inhalationssteroid. De symptomatiske effekter af tiotropium synes kun i begrænset omfang at medføre reduceret anvendelse af anfallsmedicin, hvorfor behandlingens effektivitet hos den enkelte patient vanskeligt lader sig objektivisere. For at undgå dyr og ineffektiv polyfarmaci bør behandling med tiotropium i lighed med al anden KOL-behandling nøje vurderes i nært samråd med patienten og seponeres, hvis den ikke er effektiv efter en observationsperiode på nogle uger. Med baggrund i den mulige risiko for øget forekomst af antikolinerge bivirkninger bør alle patienter, som regelmæssigt anvender andre antikolinerge lægemidler have denne behandling seponeret, når behandling med tiotropium indledes.

Summary

Steffen Thirstrup Pedersen & Peter Lange:

Tiotropium – a new anti-cholinergic drug for treatment of COPD.

Ugeskr Læger 2003;165:2279-83.

Tiotropium is a new anti-cholinergic drug with a long dura-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tion of action designed for maintenance treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Tiotropium is the first drug specifically developed for the treatment of COPD, but it is also amongst the most expensive drugs used for this condition. The clinical pharmacology of tiotropium and results from published controlled clinical trials are reviewed. It is concluded that tiotropium seems suitable as a symptomatic treatment for patients with moderate to severe COPD (typically a forced expiratory volume FEV₁ <50% of the predicted volume), who despite optimal use of short acting bronchodilators still suffer from severe symptoms.

Reprints: *Peter Lange*, Lungemedicinsk Klinik, H:S Hvidovre Hospital, DK-2650 Hvidovre.

Antaget den 6. marts 2003.

H:S Hvidovre Hospital, Lungemedicinsk Klinik.

Litteratur

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2001. www.goldcopd.com/ november 2002.
2. Casaburi R, Briggs DD Jr., Donohue JF et al. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD: a 13-week multicenter trial. The US Tiotropium Study Group. *Chest* 2000;118:1294-302.
3. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002;19:217-24.
4. Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME et al. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55:289-94.
5. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst AP et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
6. Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002;122: 47-55.
7. O'Connor BJ, Towse LJ, Barnes PJ. Prolonged effect of tiotropium bromide on methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:876-80.
8. Boehringer Ingelheim International GmbH (D). Spiriva (tiotropium) – product monograph. Danmark: Boehringer Ingelheim International GmbH, maj 2002.
9. Produktresumé for Spiriva, inhalationspulver i kapsler. www.laegemiddelstyrelsen.dk/ november 2002.
10. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1136-42.
11. Maesen FP, Smeets JJ, Sledsens TJ et al. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Dutch Study Group. *Eur Respir J* 1995;8:1506-13.
12. Burge PS, Calverley PM, Jones PW et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320:1297-303.

Den humane calciumfølsomme receptors rolle i sygdom og mål for terapi

Jacob Tfelt-Hansen & Peter Schwarz

Resumé

Den calciumfølsomme receptor (CaR) er en G-protein-koblet receptor, hvis vigtigste rolle det er at regulere parathyroideakirtlernes syntese og sekretion af parathyroideahormon (PTH). CaR er påvist ikke blot i glandulae parathyroidea, men også i såvel knogle, nyre- som tarmvæv; de tre hovedorganer i calciumhomeostasen hos mennesker. Det er påvist i flere væv, både i normalt og malignt væv, at CaR kan regulere såvel differentiering, proliferation som membranpotentialer. Mutationer i CaR kan medføre forstyrrelser i calciumhomeostasen og sygdom. Mutationer, der øger følsomheden, er årsag til en familiær form for hypokalcaemi, mens en nedsat følsomhed forårsager en tilstand med hyperkalcaemi. Helt nyt er fundet af autoimmune antistoffer imod CaR, der giver et klinisk billede, der ligner de inaktiverende CaR-mutationer. CaR er i sekundær hyperparatyroidisme blevet et behandlingsmål, hvor der udvikles nye farmaka til stimulation af den calciumfølsomme receptor med henblik på normalisering af calciumhomeostasen.

Den calciumfølsomme receptors rolle i calciumhomeostasen hos mennesker

Den calciumfølsomme receptor (CaR) hos mennesker, der er beslægtet med den metatropiske glutamatreceptor og den gamma-butyric-acid (GABA) receptor, blev fundet ved ekspressionskloningsteknik af *E.M. Brown et al* i 1993 [1]. CaR er en G-proteinkoblet receptor (GPKR), der er karakteriseret ved et stort ekstracellulært domæne bestående af ca. 600 aminosyrer samt et ca. 200 aminosyrer stort transmembrant domæne, der, som det er karakteristisk for GPKR, går syv gange igennem cellemembranen, og endelig et ca. 200 aminosyrer stort intracellulært domæne (**Fig. 1**). CaR virker som en »calcium-termostat« i parathyroideacellerne. CaR har en meget lav affinitet over for liganden, den ekstracellulære ioniserede calciumion (Ca²⁺_o), hvilket betyder, at CaR kan registrere meget små ændringer i Ca²⁺_o. Når Ca²⁺_o-koncentrationen stiger, hæmmer CaR parathyroideahormon (PTH)-sekretionen fra