

8. Strumwasser I, Paranjpe NV, Ronis DL et al. Reliability and validity of utilization review criteria. *Med Care* 1990;28:95-111.
9. Paldi Y, Porath A, Friedman L et al. Factors associated with inappropriate hospitalization in medical wards: a cross-sectional study in two university hospitals. *Int J Qual Health Care* 1995;7:261-5.
10. Sangha O, Schneeweiss S, Wildner M et al. Metric properties of the appropriateness evaluation protocol and predictors of inappropriate hospital use in Germany: an approach using longitudinal patient data. *Int J Qual Health Care* 2002;14:483-92.
11. Smith HE, Pryce A, Carlisle L et al. Appropriateness of acute medical admissions and length of stay. *J R Coll Physicians Lond* 1997;31:527-32.
12. Angelillo IF, Ricciardi G, Nante N et al. Appropriateness of hospital utilisation in Italy. *Pub Health* 2000;114:9-14.
13. Attena F, Agozzino E, Troisi MR et al. Appropriateness of admission and hospitalization days in a specialist hospital. *Ann Ig* 2001;13:121-7.
14. Panis LJ, Verheggen FW, Pop P. To stay or not to stay. *Int J Qual Health Care* 2002;14:55-67.
15. Kossovsky MP, Chopard P, Bolla F et al. Evaluation of quality improvement interventions to reduce inappropriate hospital use. *Int J Qual Health Care* 2002;14:227-32.
16. Bare ML, Prat A, Lledo L et al. Appropriateness of admissions and hospitalization days in an acute-care teaching hospital. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995;43:328-36.
17. Chopard P, Perneger TV, Gaspoz JM et al. Predictors of inappropriate hospital days in a department of internal medicine. *Int J Epidemiol* 1998;27:513-9.

Cinacalcet – et nyt medicinsk behandlingsprincip til sekundær hyperparatyroidisme ved uræmi, parathyroideacancer og primær hyperparatyroidisme

1. reservelæge Peter Vestergaard,
1. reservelæge Lars Rejnmark Nielsen & professor Leif Mosekilde

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus,
Medicinsk Endokrinologisk Afdeling C

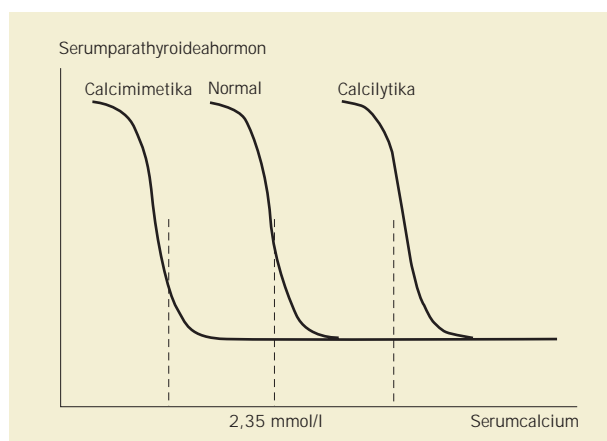
Resume

Cinacalcet er et nyt lægemiddel med antiparatyroid virkning. Det tilhører klassen calcimimetika, der virker ved at øge calciumsensorreceptorens følsomhed for ekstracellulært calcium, hvorved parathyroideahormon (PTH)-sekretionen falder. Hos patienter med uræmi og ukontrolleret sekundær hyperparatyroidisme trods konventionel behandling med calcium og 1- α -hydroxyleret D-vitamin kan cinacalcet sænke plasmakoncentrationen af PTH. Cinacalcet kan ligeledes sænke plasma-PTH og plasmacalcium hos patienter med primær hyperparatyroidisme og parathyroideacancer.

Plasmacalcium er under normale forhold nøje reguleret via de kalcitrope hormoner, parathyroideahormon (PTH), 1,25-dihydroxy-D-vitamin og i mindre grad calcitonin. Calciumsensorreceptoren (CaSR) registrerer direkte koncentrationen af ekstracellulært calcium. Denne receptor findes primært i glandulae parathyroideae, C-cellerne i glandula thyroidea, cellerne i nyretubuli samt i osteoblaster og osteoklaster [1]. Receptoren har sin hovedvirkning på calciumstofskiftet via glandulae parathyroideae, hvor den medierer calciumionens regulering af PTH-sekretionen i et omvendt sigmoidalt forhold (**Figur 1**). Ved langvarig hypokalcæmi stimuleres

desuden proliferationen af parathyroideaceller via CaSR, hvilket kan medføre hyperplasi.

Ved uræmi er den renale udskillelse af fosfat nedsat, hvorved der opstår hyperfosfatæmi, hvilket sænker serumcalcium og fører til sekundær hyperparatyroidisme (SHPT). Samtidig er den renale omdannelse af D-vitamin til 1-hydroxyleret D-vitamin nedsat. Mangelen på aktivt D-vitamin forstærker udviklingen af SHPT. Endelig nedsættes følsomheden af CaSR for ekstracellulært calcium i glandulae parathyroideae, således at den hæmmende virkning af calcium på PTH-sekretion og celleproliferation aftager. Der kan derfor udvikles endog meget udtalt hyperplasi af glandulae parathyroideae.



Figur 1. Parathyroideahormonsekretion. Effekten af calcimimetika (Cinacalcet), der stimulerer calciumsensorreceptoren (CaSR) og calcilytika, der hæmmer CaSR.

SHPT kan medføre excessiv knogleresorption (osteitis fibrosa cystica) og dermed nedsat knoglemineraltæthed og øget frakturrisiko. Den konventionelle behandling omfatter tilførsel af calcium (f.eks. calciumkarbonat) peroralt for at øge plasma-calcium og samtidig sænke plasmafosfat ved at binde fosfat i tarmen. Desuden behandles der med 1-hydroxyleret D-vitamin. Det er dog ikke altid muligt at sænke PTH tilfredsstillende ved disse tiltag, og der er risiko for hyperkalcæmi og hyperfosfatæmi selv ved anvendelse af specifikke fosfatbindere. Eneste behandlingsmulighed hos patienter med svær sekundær hyperparatyroidisme ved uræmi har hidtil været parathyroidearesektion eller paratyroidektomi med autoimplantation af dele af en glandel.

Ved primær hyperparatyroidisme (PHPT) ses autonomt øget sekretion af PTH fra en eller flere parathyroideae og som følge deraf hyperkalcæmi. CaSR reagerer ved PHPT med nedsat følsomhed. Eneste behandlingsmulighed har hidtil været operativ fjernelse af den eller de afficerede parathyroideae.

Ved den sjældne cancer i parathyroideae ses i de mere differentierede former stærkt øget PTH-sekretion med hyperkalcæmi. Behandlingen er primært kirurgisk, men de maligne neoplasmer i glandulae parathyroideae vokser invasivt og kan være vanskelige at operere radikalt.

Calcimimetika stimulerer CaSR, mens calcilytika hæmmer CaSR (Figur 1). Eksempler på stimulatorer (calcimimetika) er gadolinium, strontium og neomycin B, mens litium er et eksempel på et calcilytikum.

Farmakodynamik og farmakokinetik

Cinacalcet tilhører gruppen af calcimimetika [2]. Disse stoffer virker som agonister på CaSR, hvorved følsomheden for plasma-calcium øges. Når følsomheden øges, falder PTH-sekretionen – kurven venstreforskydes (Figur 1). Præparatet gives peroralt. Biotilgængeligheden er 20-25%. Samtidig fødeindtagelse øger biotilgængeligheden med 50-80%. Maksimal plasma-koncentration nås efter 2-6 timer. *Steady state*-plasmakoncentration indtræder i løbet af syv dage. Stoffet metaboliseres i leveren via CYP3A4 og CYP1A2 til inaktive metabolitter. Eliminationen er bifasisk med plasmahalveringstider på henholdsvis ca. 6 timer og 30-40 timer.

Interaktioner

Ketoconazol øger plasmakoncentrationen af cinacalcet med ca. 100%. Andre potente CYP3A4-hæmmere (clarithromycin, erythromycin, grapefrugtjuice, itraconazol, proteasehæmmere, norfluoxetin og voriconazol) må forventes at have en lignende effekt. En række alment anvendte lægemidler (carbamazepin, dexamethason, phenobarbital, phenytoin og prednisolon) inducerer CYP3A4 og kan derfor måske nedsætte effekten af cinacalcet. Cinacalcet er en kraftig hæmmer af CYP2D6 og bør anvendes med forsigtighed sammen med andre CYP2D6-substrater (f.eks. flecainid, mexiletin, propafenon, haloperidol, olanzapin, perphenazin, risperidon, thio-

ridazin, zuclopenthixol, atenolol, metoprolol, propranolol, timolol, amitriptylin, clomipramin, desipramin, imipramin, maprotilin, mianserin, nortriptylin, codein, dextromorphan, tramadol, fluoxetin og paroxetin).

Kliniske studier

Virkning ved sekundær hyperparatyroidisme (SHPT) på grund af uræmi

Cinacalcet et undersøgt i et stort randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret studie med 741 uræmiske patienter i stabil hæmodialyse (tre dialyser/uge i >3 måneder) med utilstrækkelig kontrolleret SHPT (PTH > 31,8 pmol/l ved tre målinger) trods standardbehandling [3]. Det fremgår ikke klart af artiklen, hvad standardbehandlingen omfattede. Blandt de inkluderede fik 66% af de cinacalcetbehandlede og 67% af de placebobehandlede D-vitamin under en eller anden form, mens hhv. 53% og 55% fik calciumholdige stoffer som fosfatbindere (i alt fik hhv. 92% og 93% fosfatbindere). Af de inkluderede havde 9% aldrig fået D-vitamin, mens hyperkalcæmi eller hyperfosfatæmi forhindrede brug af D-vitamin hos 20% ved inklusionen [3]. Patienter med hypokalcæmi (serum-calcium < 2,10 mmol/l) blev ekskluderet. Studiet varede 26 uger med en 12 ugers titreringsperiode og en 14 ugers vedligeholdelsesperiode. De cinacalcetbehandlede fik 30-180 mg en gang daglig.

Det primære endepunkt var et fald i PTH til under 26,5 pmol/l, hvilket blev nået hos 43% af de cinacalcetbehandlede og 5% af de placebobehandlede ($p < 0,01$). PTH faldt i gennemsnit 43% hos de cinacalcetbehandlede, men steg 9% hos de placebobehandlede. Serumcalciumfosfatproduktet faldt 15% hos de cinacalcetbehandlede og forblev uændret hos de placebobehandlede. Effekten var uafhængig af udgangsværdierne af serumcalcium og PTH.

Der foreligger et antal mindre studier, hvor resultaterne er på linje med ovenstående [4-6]. Ændringerne var uafhængige af brug af supplerende behandling med calcium og D-vitamin.

I et rottestudie er cinacalcet vist at kunne modvirke hyperplasi af parathyroideae [7].

En samlet analyse af fem randomiserede placebokontrollerede studier viste en signifikant reduktion i forekomsten af frakturer (relativ risiko 0,46, 95% sikkerhedsgrænser 0,22-0,95) samt i paratyroidektomi (relativ risiko: 0,07, 95% sikkerhedsgrænser 0,01-0,55), mens der ikke var effekt på forekomsten af mortalitet eller hospitalsindlæggelser.

Virkning ved parathyroideacancer

Hos 21 patienter med cancer i parathyroidea faldt den gennemsnitlige serumcalciumkoncentration fra 3,6 mmol/l til 3,1 mmol/l ved behandling med cinacalcet fra 30 mg to gange daglig til 90 mg fire gange daglig i op til to år (i gennemsnit 188 dages behandling) [8]. Tilsvarende faldt PTH fra gennemsnitligt 856 (spændvidde 232-2.106) pg/ml før behandling til 719 (spændvidde 191-1.130) pg/ml efter behandling (normal-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | LÆGEMIDDELINFORMATION

værdier for PTH var 10-65 pg/ml) [8]. Der foreligger ikke større kliniske studier med overlevelse som endepunkt, men dette kan være vanskeligt at opnå, da parathyroideacancer er meget sjælden.

Virkning ved primær hyperparatyroidisme (PHPT)

Cinacalcet er undersøgt i to kliniske studier med patienter med PHPT [9, 10]. *Shoback et al* [9] randomiserede 22 patienter med primær hyperparatyroidisme til cinacalcet hhv. 30 mg, 40 mg, 50 mg eller placebo. Serumcalcium var kun marginalt forhøjet ved studiestart (2,65 mmol/l i de aktivt behandlede grupper og 2,60 mmol/l i placebogruppen - normalværdi 2,10-2,58 mmol/l). Serumcalcium faldt til normalværdier efter anden dosis cinacalcet på dag et og holdt sig normal i de 15 dage, forsøget varede. Serumcalcium forblev uændret hos de placebobehandlede. Efter seponering af cinacalcet steg serumcalcium til udgangsværdierne [9].

Peacock et al [10] fulgte 78 patienter, der blev behandlet med 30-50 mg cinacalcet to gange daglig i en titreringsfase på 12 uger og en vedligeholdelsesfase på 28 uger, i et randomiseret dobbeltblindet placebokontrolleret studie. *Baseline*-serumcalcium var også i denne gruppe kun let forhøjet (2,68±0,1 mmol/l hos både de cinacalcet- og de placebo-behandlede). Under behandling med cinacalcet opnåede 73% normokalcæmi mod 5% af de placebobehandlede (p<0,01).

PTH faldt 7,6% blandt de cinacalcetbehandlede, men steg 7,7% blandt de placebobehandlede (p<0,01). De biokemiske markører for knogleomsætning steg signifikant blandt de cinacalcetbehandlede som udtryk for øget knogleomsætning. Mineraltætheden i lænderyg og hofte var dog ikke signifikant forskellig efter et år [10].

Der foreligger ikke studier med »hårde« endepunkter såsom frakturer, nyresten og kardiovaskulære komplikationer.

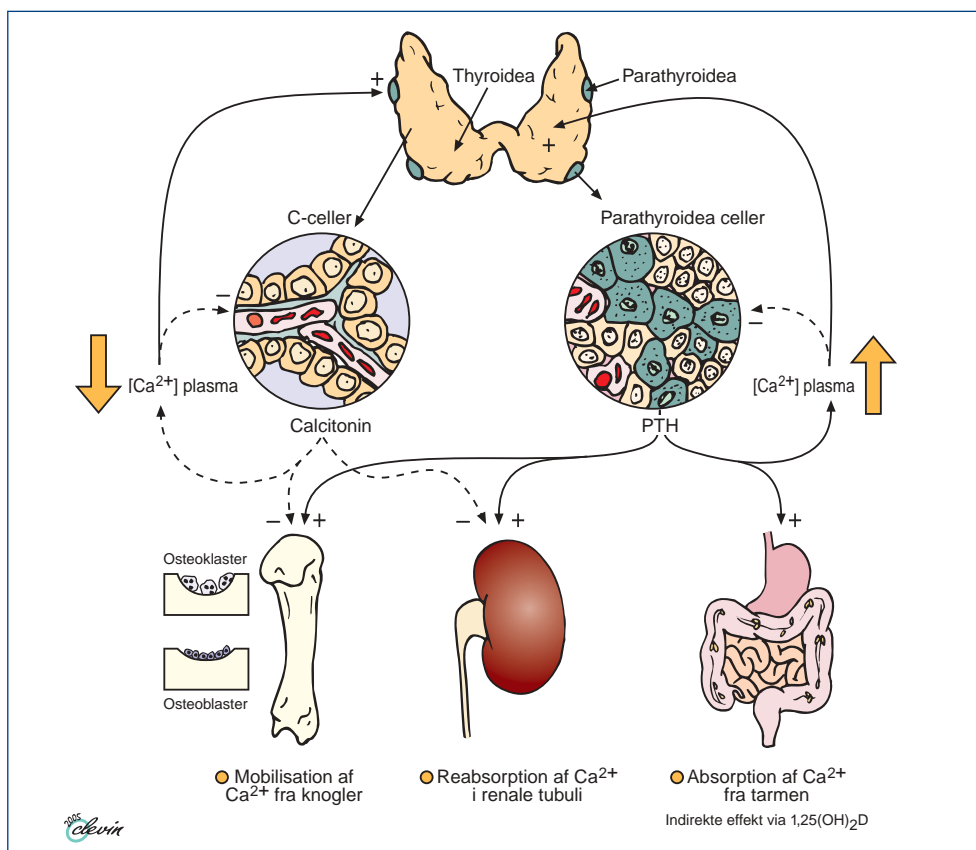
Doseringsforslag

Sekundær hyperparatyroidisme

Dosis er initialt 30 mg en gang daglig i forbindelse med et måltid. Dosis justeres hver 2.-4. uge til maksimalt 180 mg en gang daglig under kontrol af PTH, som bør være 15,9-31,8 pmol/l. PTH måles 1-4 uger efter behandlingens start eller efter justering af dosis. Under vedligeholdelsesbehandlingen måles niveauet hver 1.-3. måned. Serumcalcium måles inden for en uge efter behandlingens start og efter dosisjustering samt ca. en gang om måneden herefter.

Hyperkalcæmi ved parathyroideacancer og primær hyperparatyroidisme

Dosis er initialt 30 mg to gange daglig i forbindelse med et måltid. Dosis justeres med 2-4 ugers mellemrum til maksimalt 90 mg 3-4 gange daglig afhængigt af serumcalcium ved cancer



Oversigt over calciumstofskiftet og dets regulation. Sekretionen af parathyroideahormon (PTH) og calcitonin, nyrenes behandling af calcium og knoglecernes funktion reguleres bl.a. via den calciumsensitive receptor.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

i parathyroideae – ved PHPT dog maksimalt 50 mg to gange daglig. Serumcalcium måles inden for en uge efter behandlingens start eller dosisjustering, herefter hver 2.-3. måned.

Bivirkninger

I kontrollerede kliniske forsøg er der rapporteret om kvalme og opkastning hos >10%. Hos 1-10% ses asteni, anoreksi, hypokalcæmi, nedsat testosteronniveau, myalgi, svimmelhed, paræstesier og udslæt. Mindre hyppigt (0,1-1%) ses krampeanfald.

Indikationer

De godkendte indikationer er a) behandling af SHPT hos patienter med slutstadium af nyresygdom i vedligeholdelsesdialyserapi som en del af en samlet terapeutisk behandling med fosfatbindere og/eller D-vitamin og b) reduktion af hyperkalcæmi hos patienter med cancer parathyroidea. Herudover kan præparatet imidlertid tænkes anvendt til behandling af symptomatisk hyperkalcæmi hos patienter med PHPT i ventetiden før planlagt operation, ved behandlingssvigt eller recidiv efter operation og i de tilfælde, hvor operation er kontraindiceret.

Kontraindikationer

Behandling kan være kontraindiceret pga. overfølsomhed over for det aktive stof eller nogen af hjælpestofferne. Bør ikke anvendes ved hypokalcæmi på grund af risikoen for tetani. Bør ikke anvendes ved graviditet og amning på grund af manglende erfaringer. Erfaring savnes endvidere for virkningen hos børn og unge under 18 år.

Pakninger og priser

Mimpara er klausuleret til udlevering fra hospitalsafdelinger.

Mimpara (Cinacalcet, Amgen), tabletter 30 (28 stk. 2.044,45 kr.), 60 (28 stk. 3.755,10 kr.) og 90 mg (28 stk. 5.621,25 kr.).

Korrespondance: Peter Vestergaard, Osteoporoseklinikken, Århus Sygehus, Århus Universitetshospital, Tage-Hansens Gade 2, DK-8000 Århus C.
E-mail: p-vest@post4.tele.dk

Antaget: 23. april 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Quarles LD. Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2003;12:349-55.
2. Joy MS, Kshirsagar AV, Franceschini N. Calcimimetics and the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1871-80.
3. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350:1516-25.
4. Goodman WG, Hladik GA, Turner SA et al. The Calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1017-24.
5. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG et al. The calcimimetic AMG 073 reduces parathyroid hormone and calcium x phosphorus in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2003;63:248-54.
6. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S et al. The calcimimetic AMG 073 as a potential treatment for secondary hyperparathyroidism of end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:575-83.
7. Colloton M, Shatzken E, Miller G et al. Cinacalcet HCl attenuates parathyroid hyperplasia in a rat model of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005;67:467-76.
8. Silverberg SJ, Faiman C, Bilezikian JP et al. Cinacalcet HCl effectively treats hypercalcemia in patients with parathyroid carcinoma. *J Bone Miner Res* 2004;19 (Suppl 1):S103(Abstract).
9. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA et al. The calcimimetic cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5644-9.
10. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-41.

CD4⁺CD25⁺-regulatoriske T-celler og deres betydning for sygdomme hos mennesker

Læge Jens Kelsen, læge Christian Lodberg Hvas, afdelingslæge Jørgen Agnholt & overlæge Jens F. Dahlerup

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Medicinsk Hepato-Gastroenterologisk Afdeling V, Gastro-Immuno Research Laboratory (GIRL)

Resume

Regulatoriske T-celler sikrer afbalancerede immunreaktioner over for såvel kroppens egne celler og bakterieflora som over for fremmede antigener, og de hæmmer derved udvikling af autoimmune sygdomme. Regulatoriske mekanismer kan undertrykke værtens immunrespons og samtidig facilitere progressionen af malign sygdom og etablering af latent infektion. Regulatoriske T-celler dan-

nes i thymus, men T-celler med regulatorisk funktion kan også opstå i perifere væv, og den regulatoriske funktion kan videregives til andre T-celler. Dette betegnes som *infectious tolerance*. Autoimmune sygdomme skyldes et ubalanceret immunrespons, hvor en absolut eller relativ defekt i de regulatoriske mekanismer formentlig spiller en afgørende rolle for udvikling af sygdommene, bl.a. reumatoid arthritis, type 1-diabetes mellitus, multipel sklerose og kronisk inflammatorisk tarmsygdom. Dyrestudier tegner et lovende billede af brugen af regulatoriske T-celler i behandlingen af patienter med disse sygdomme, enten ved ex vivo-opformering af cellerne eller ved hjælp af behandlinger, som lokalt i målorganet inducerer regulatorisk funktion.