

Hypoparathyreoidismus – Unterfunktion der Nebenschilddrüsen

Prof. Dr. med. Heide Siggelkow, Göttingen

Zusammenfassung

Chronischer Hypoparathyreoidismus (HypoPT) ist eine seltene endokrine Störung, die sich durch mangelnde oder fehlende Produktion des Parathormons (PTH) auszeichnet. In den meisten Fällen wurde der PTH-Mangel durch Entfernung oder Verletzung der Nebenschilddrüsen verursacht, was in der Folge zu Hypocalcämie, Hypercalciurie sowie Hyperphosphatämie führt. Trotz Substitution von hochdosiertem Calcium und Vitamin D haben viele HypoPT-Patienten erhöhte Risiken, u. a. für renale Komplikationen, Krampfanfälle, neuropsychiatrische Störungen und Infektionen.

In dieser Fortbildung werden Ätiologie und Pathophysiologie des HypoPT erläutert und die daraus resultierenden klinischen Manifestationen beleuchtet. Etablierte und von Fachgesellschaften vorgeschlagene diagnostische und therapeutische Vorgehensweisen werden vorgestellt. Dabei werden die Probleme der konventionellen Therapie aufgezeigt. Bei Patienten, die mit der Standardtherapie nicht zufriedenstellend therapiert werden können, stellt die Hormonersatztherapie mit rekombinantem humanen Parathormon (rhPTH(1-84)) eine Alternative dar.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ kennen Sie Prävalenz, Pathophysiologie und Klinik des Hypoparathyreoidismus (HypoPT),
- ✓ wissen Sie, wie HypoPT diagnostiziert werden kann,
- ✓ kennen Sie die wichtigsten Therapieziele und wissen, was das Monitoring der Therapie beinhaltet,
- ✓ sind Ihnen die Probleme der Substitutionstherapie bewusst,
- ✓ wissen Sie, welche Patienten für eine Hormonersatztherapie mit rhPTH(1-84) in Frage kommen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als animierter Audiovortrag (E-Tutorial) bzw. zum Download in Textform zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf:

www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 2 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.

Redaktionelle Leitung/Realisation

J.-H. Wiedemann
CME-Verlag
Siebenbergsstr. 15
53572 Bruchhausen
E-Mail: info@cme-verlag.de



DEFINITION DES HYPOPARATHYREOIDISMUS

Hypoparathyreoidismus (HypoPT) ist eine komplexe endokrine Störung, die durch einen Mangel an Parathormon (PTH) gekennzeichnet ist. PTH wird in den Nebenschilddrüsen gebildet und hat vor allem die Aufgabe, die Calcium- und Phosphatspiegel im Blut zu kontrollieren. Eine gestörte oder fehlende Produktion von PTH führt zu erniedrigten Blutspiegeln an Calcium (Hypocalcämie), verstärkter Calciumausscheidung (Hypercalciurie) sowie zu erhöhtem Phosphatspiegel (Hyperphosphatämie) [1].

PARATHORMON: STRUKTUR UND EIGENSCHAFTEN

Das Parathormon (PTH) ist ein aus 84 Aminosäuren bestehendes Polypeptid (● **Abb. 1**), das von den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen sezerniert wird [2, 3]. Das biologisch aktive PTH geht aus Abspaltungen von Vorstufen des Polypeptids (Prä-ProPTH und ProPTH) hervor [2, 3]. Nur ein Teil des Parathormons, bestehend aus 34 Aminosäuren, ist für die biologische Aktivität verantwortlich [2, 3].

Der Normwert für PTH im Serum beträgt 10 bis 65 pg/ml [4, 5]. PTH besitzt eine In-vivo-Halbwertszeit von etwa fünf Minuten und wird in Leber und Niere abgebaut [2, 6]. Das Hormon bindet an Rezeptoren auf der Zelloberfläche des Knochen-, Nieren- und Nervengewebes, wo es verschiedene physiologische Funktionen vermittelt [2, 3].

- Länge: 84 Aminosäuren (AA)
- Biologisch aktives PTH: Spaltungen aus Prohormon
 1. prä-ProPTH (115 AA)
 2. ProPTH (90 AA)
 3. Biologisch aktives PTH (84 AA)
- Wird von Hauptzellen der Nebenschilddrüsen ausgeschüttet
- Bindet an Rezeptoren in Knochen-, Nieren- und Nervengewebe
- Wird in Leber und Nieren metabolisiert
- *In-vivo* Halbwertszeit etwa fünf Minuten
- Reguliert Serumcalcium-Werte im Bereich eines physiologischen Sollwerts

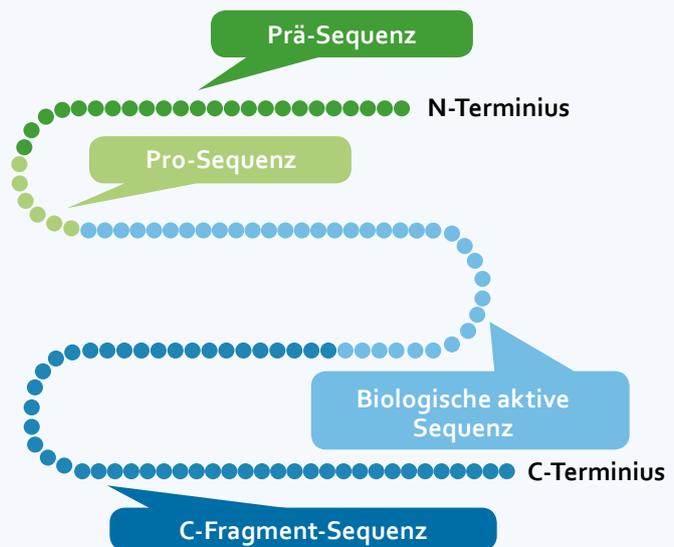


Abbildung 1
Struktur und Eigenschaften
des Parathormons [2, 3]

Parathormon (PTH) regelt die Calcium-, Phosphat- und aktiven Vitamin-D-Spiegel im Blut. Ein Mangel an PTH führt zu Veränderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt.

FUNKTION DES PARATHORMONS

Das Parathormon (PTH) regelt die Calcium-, Phosphat- und Vitamin-D-Spiegel im Blut. Dabei wird der Calciumspiegel durch PTH innerhalb eines bestimmten Sollwerts reguliert [7, 8]. Die Hauptwirkungen von PTH sind:

- Verringerung der Calciumausscheidung im Urin durch Stimulation der Rückresorption von Calcium aus dem Urin [7]
- Erhöhung der Serumcalciumkonzentration
 - durch Freisetzung von Calcium aus den Knochen (Knochenabbau) [7]
 - durch Stimulation der Synthese von aktivem Vitamin D₃ (Calcitriol) in der Niere, das zur Resorption von Calcium (und Phosphat) über den Darm benötigt wird [7]

Darüber hinaus bewirkt PTH eine Senkung der Phosphatkonzentration im Serum durch erhöhte Phosphatausscheidung im Urin [7].

Ein Mangel an PTH führt zu Veränderungen im Calcium-Phosphat-Haushalt, die wiederum Hypocalcämie und Hyperphosphatämie zur Folge haben [7, 8].

URSACHEN DES HYPOPARATHYREOIDISMUS

In der Regel verfügt jeder Mensch über vier reiskorngroße Nebenschilddrüsen (Epithelkörperchen), die sich in unmittelbarer Nachbarschaft zur Schilddrüse befinden. Eine Halsoperation, bei der die Nebenschilddrüsen versehentlich verletzt, entfernt oder deren Blutversorgung unterbrochen wurden, ist daher die mit Abstand häufigste Ursache für einen HypoPT (rund 75 % der Fälle) [9]. Eine Operationsdauer von mehr als zwei Stunden stellt aufgrund des Risikos einer ischämischen Schädigung einen unabhängigen Risikofaktor dar [10].

Die übrigen 25 % der Fälle können unter anderem autoimmun oder genetisch bedingt sein oder auch infolge von Krebserkrankungen oder Bestrahlungen auftreten [9]. Regulationsstörungen der Drüsen, z. B. bei Magnesiummangel oder -überschuss, können ebenfalls einen HypoPT verursachen. Ganz selten fehlen die Nebenschilddrüsen von Geburt an.

AKUTER UND CHRONISCHER HYPOPARATHYREOIDISMUS

Bei Patienten mit Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsen-, Kehlkopf- oder anderen Halsoperationen in der Anamnese bestimmt die zeitliche Nähe des chirurgischen Eingriffes zur Entwicklung einer Hypocalcämie sowie die Dauer der Hypocalcämie, ob es sich um

- einen akuten und/oder vorübergehenden HypoPT handelt, der nach einer Operation nicht länger als sechs Monate anhält, oder um
- einen chronischen und permanenten HypoPT, der dauerhaft auch länger als sechs Monate nach der Operation fortbesteht [1].

Die meisten Patienten mit postoperativem HypoPT stellen die Funktion der Nebenschilddrüsen innerhalb weniger Wochen bis Monate nach der Operation wieder her und entwickeln somit keine dauerhafte Erkrankung [9].

Das Risiko für einen chronischen HypoPT ist mit der Anzahl der verbleibenden Nebenschilddrüsen nach operativem Eingriff assoziiert [11].

PRÄVALENZ DES HYPOPARATHYREOIDISMUS

Der chronische HypoPT zählt zur Gruppe der seltenen Erkrankungen, die von der Europäischen Kommission im Januar 2014 als „Orphan Disease“ eingestuft wurde [12].

Es existieren nur wenige epidemiologische Untersuchungen zum HypoPT:

Für Dänemark wurde eine Prävalenz des postoperativen HypoPT von 22/100.000 Einwohner ermittelt [13]. Bei 70 % der Betroffenen war die Ursache ein operativer Eingriff aufgrund einer Krebserkrankung; bei 30 % erfolgte der Eingriff aufgrund einer nicht malignen Erkrankung [13]. Nur bei einer Minderheit (2,3/100.000) war die Ursache nicht chirurgisch bedingt [14].

Etwa 70 bis 80 % der Patienten sind weiblich, vermutlich weil Schilddrüsen-erkrankungen, die operativ behandelt werden, bei Frauen häufiger vorkommen [9]. Die Inzidenz und Prävalenz von postoperativem HypoPT wird angesichts der steigenden Zahl von Schilddrüsenoperationen voraussichtlich zunehmen [15]. Dies steht im Einklang mit der in den letzten Jahrzehnten nachhaltig und weltweit gestiegenen Diagnostik von Schilddrüsenkrebs [16, 17, 18].

In rund 75 % der Fälle ist ein chirurgischer Eingriff an der Schilddrüse Ursache des Hypoparathyreoidismus.

Der Hypoparathyreoidismus ist eine seltene Erkrankung (Orphan Disease). Angesichts der steigenden Zahl von Schilddrüsenoperationen ist mit einer Zunahme zu rechnen.

KLINISCHE MANIFESTATIONEN DES CHRONISCHEN HYPOPARATHYREOIDISMUS I

Die erste Manifestation des postoperativen HypoPT ist die **Hypocalcämie**, die in der Regel unmittelbar nach dem Eingriff, aber auch Wochen oder Monate später noch festgestellt wird [9]. Da Calcium für die Funktion vieler Gewebe und Organe von zentraler Bedeutung ist, können die Folgen der Hypocalcämie u. a. für Nieren, Herz, Skelettmuskel und Nerven gravierend sein (● **Abb. 2**). Die Schwere der Symptome hängt von der Dauer und Intensität der Hypocalcämie ab und davon, wie schnell die Manifestationen entstehen [19].

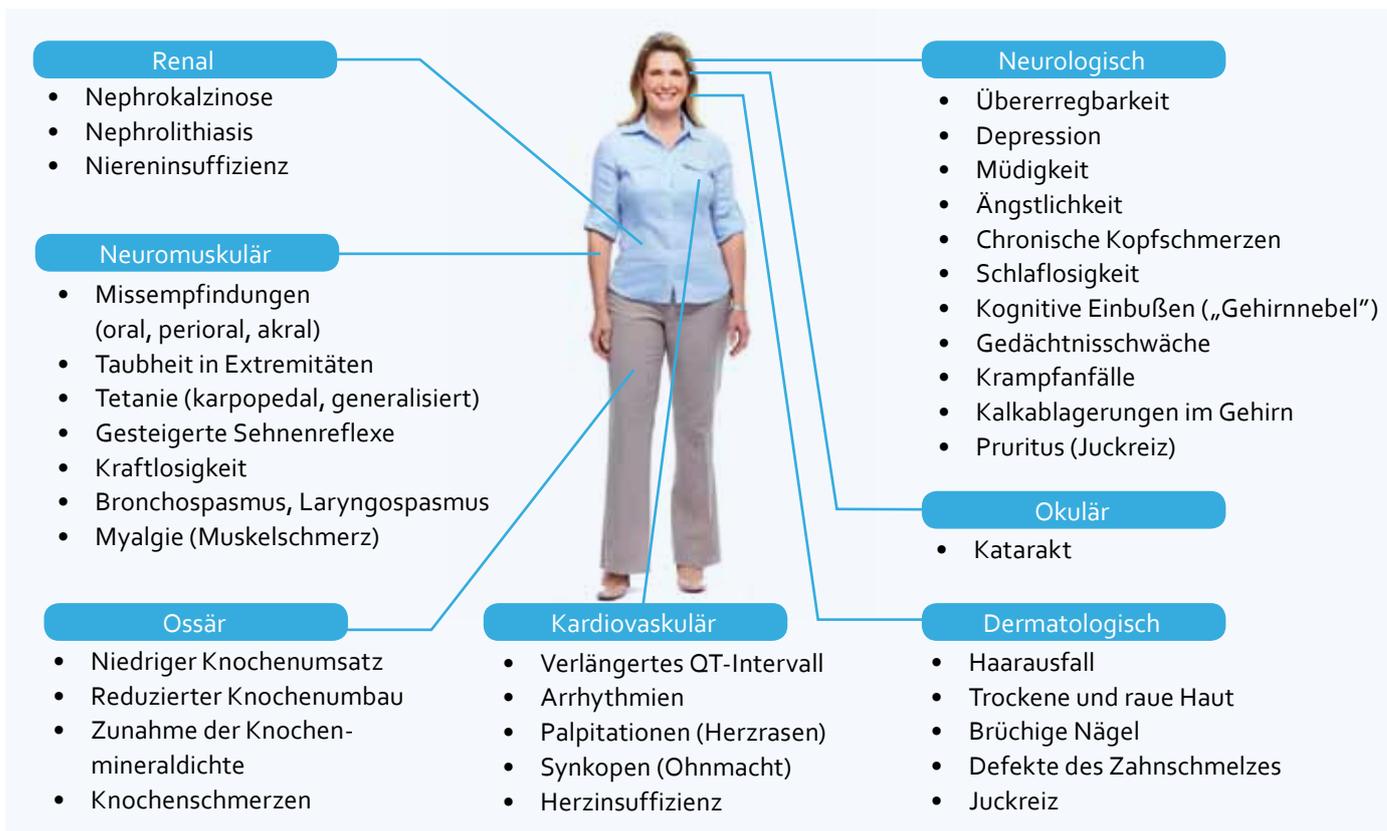


Abbildung 2

Klinische Manifestationen des Hypoparathyreoidismus

- Renale Komplikationen reichen von einer Nephrokalzinose und Nephrolithiasis bis zur Niereninsuffizienz [20].
- Der Knochenumbau ist verlangsamt, die Knochenmineraldichte nimmt zu und die Knochenqualität ab [20].
- Eine schwere Hypocalcämie löst elektrokardiografische Veränderungen wie die Verlängerung des QT-Intervalls aus [20]. Es kommt zu Palpitationen, Synkopen, Arrhythmien; langfristig kann eine Herzinsuffizienz resultieren.
- Das Beschwerdebild umfasst neuromuskuläre Veränderungen, wie Parästhesien in Fingern und Zehen, Muskelkrämpfe und Tetanie [20]. Die erhöhte muskuläre Erregbarkeit äußert sich in der typischen Pfötchenstellung der Hände oder Spitzfußstellung der Füße. Auch Broncho- oder Laryngospasmen sind möglich [20]. Gesteigerte Sehnenreflexe, Kraftlosigkeit und Myalgien werden ebenfalls beobachtet.

KLINISCHE MANIFESTATIONEN DES CHRONISCHEN HYPOPARATHYREOIDISMUS II

Neuropsychiatrischen Beschwerden wie Depressionen, Angstzustände und Schlaflosigkeit sind nicht nur akut, sondern auch langfristig ein Problem [20]. Die als „Brain Fog“ bezeichneten kognitiven Einbußen wie Lethargie und Konzentrationschwäche beeinträchtigen massiv die Lebensqualität. Langfristig kann es zu Kalk-

ablagerungen im Gehirn (Morbus Fahr) kommen [20]. Potenziell lebensbedrohlich können Krampfanfälle sein.

Sichtbare dermatologische Veränderungen wie Haarausfall, trockene Haut und brüchige Nägel sind für die Patienten meist sehr belastend [20]. Zudem kann die Hauttrockenheit mit Juckreiz einhergehen. Defekte im Dentin werden ebenfalls beobachtet [20].

Das Risiko für die Entwicklung eines Kataraktes ist bei den Betroffenen erhöht [20]. Infektionen treten bei Patienten mit HypoPT ebenfalls signifikant häufiger auf als in der Allgemeinbevölkerung [19, 21]. Die Gesamtmortalität ist erhöht [22, 23].

DIAGNOSTIK DES HYPOPARATHYREOIDISMUS

Tritt eine symptomatische Hypocalcämie kurz nach einer Schilddrüsenoperation oder einem anderen chirurgischen Eingriff im Halsbereich auf, ist die Differenzialdiagnose meist leicht. Liegt die Operation schon länger zurück, sollten folgende Parameter bestimmt werden: Ionisiertes Calcium (ggf. Serumcalcium und Serumalbumin), Magnesium, Parathormon (PTH), Vitamin D (25-Hydroxycholecalciferol) sowie Kreatinin und Phosphat [8, 9].

Da ausschließlich ionisiertes Calcium der Regulation durch PTH unterliegt, nicht jedoch alle anderen Formen, kann eine Störung der Calciumhomöostase durch Messung des Gesamtcalciums nicht sicher erfasst werden. Falls keine Bestimmung von ionisiertem Calcium erfolgen kann, muss grundsätzlich das Albumin-korrigierte Calcium gemäß der Calciumkorrekturformel nach Payne bestimmt werden [24] (● Abb. 3).

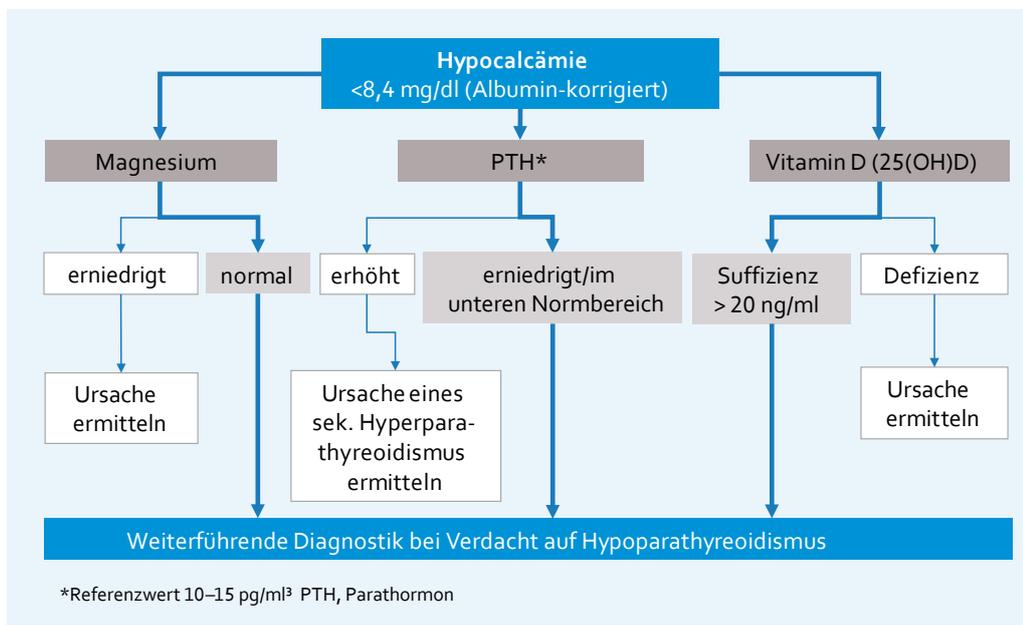


Abbildung 3
Algorithmus zur Diagnostik des Hypoparathyreoidismus

Bei Patienten mit subnormalem, Albumin-korrigiertem Gesamtcalcium ($\leq 8,4$ mg/dl bzw. $\leq 2,1$ mmol/l) kann HypoPT diagnostiziert werden, wenn intaktes Parathormon erniedrigt oder im unteren Normbereich liegt (Normbereich 10 bis 65 pg/ml bzw. 1,06 bis 6,89 pmol/l) [4]. Da bei insuffizienter PTH-Sekretion auch die renale Phosphatausscheidung vermindert ist, findet sich neben der Hypocalcämie häufig auch eine Hyperphosphatämie. Erhöhte PTH-Werte weisen auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus hin. Bei einer Hypocalcämie mit erhöhten PTH-Werten ist ein Vitamin-D-Mangel oder eine Niereninsuffizienz in Betracht zu ziehen. Normale Vitamin-D-Werte (> 20 ng/ml) stützen den Verdacht auf HypoPT. Eine Hypomagnesiämie sollte ausgeschlossen worden sein. Ergänzend dazu lässt sich bei HypoPT ein erhöhter Phosphatspiegel im Blut nachweisen, da die Ausscheidung von Phosphat über die Niere vermindert ist.

Ein Hypoparathyreoidismus ist wahrscheinlich, wenn bei vorliegender Hypocalcämie intaktes PTH erniedrigt ist oder im unteren Normbereich liegt.

WEITERFÜHRENDE DIAGNOSTIK

Bei Verdacht auf HypoPT gehört zur weiterführenden Diagnostik die gründliche und umfassende Erhebung der medizinischen Vorgeschichte einschließlich operativer Eingriffe am Hals sowie einer Familienanamnese [8, 9, 25]. Es sollte auch nach möglichen vorliegenden Komplikationen, wie Herzerkrankungen und Häufigkeit von Infektionen gefragt werden.

Bei der körperlichen Untersuchung ist auf OP-Narben am Hals sowie auf Anzeichen neuromuskulärer Reizbarkeit (Chvostek- oder Trousseau-Zeichen) zu achten [9, 25]. Da Hypocalcämie zu therapierefraktären Candida-Infektionen führen kann, sind auch Finger- und Fußnägel sowie Schleimhäute auf Symptome einer Candidiasis zu untersuchen [9, 25]. Es sollte eine Augenuntersuchung auf Katarakte und Verkalkungen erfolgen [9, 25]. Geistige Retardierung und Kleinwuchs können auf genetische Formen des HypoPT hinweisen [9, 25].

Zu den bildgebenden Untersuchungen bei HypoPT zählen die DXA-Messung der Knochendichte, CT-Untersuchungen des Gehirns und Sonografie der Nieren, um Kalzifikationen aufzuspüren [25].

Liegt aufgrund der Familienanamnese und/oder des Nachweises von Autoimmunkrankheiten eine genetische Ursache des HypoPT nahe, sollten molekulargenetische Untersuchungen sowie eine genetische Beratung in Betracht gezogen werden [9, 25]. Ein Hörtest und weitere nephrologische Untersuchungen dienen dem Ausschluss des HDR*-Syndroms, eines kongenitalen HypoPT, der mit Innenohrschwerhörigkeit und Niereninsuffizienz assoziiert ist.

THERAPIEZIELE – VORSCHLÄGE UND EMPFEHLUNGEN GEMÄSS ESE

Da nur wenige Studien zum HypoPT vorliegen und die Patientenzahlen begrenzt sind, basieren die Therapieziele bei chronischem HypoPT weitgehend auf den Erfahrungen von Experten [1, 19, 25].

Auch die Empfehlungen der *European Society of Endocrinology* (ESE) zu Therapiezielen und Management des HypoPT konnten nur auf Grundlage sehr geringer Evidenz formuliert werden [19]:

1. Die Leitlinienautoren empfehlen eine Behandlung, die darauf abzielt, den Calciumspiegel im Serum (Albumin-angepasstes Gesamtcalcium oder ionisiertes Calcium) im unteren Normalbereich oder minimal unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereiches zu halten, sodass die Patienten frei von Symptomen oder Anzeichen einer Hypocalcämie sind [19].
2. Die 24-Stunden-Sammelurin-Calciumausscheidung sollte innerhalb des geschlechtsspezifischen Intervalls liegen [19].
3. Der Serumphosphatspiegel sollte im Referenzbereich liegen [19].
4. Das Calcium-Phosphat-Produkt im Serum sollte $<55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ bzw. $<4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ betragen [19].
5. Der Magnesiumwert im Serum sollte innerhalb des Referenzbereichs liegen [19].
6. Es sollte ein adäquater Vitamin-D-Spiegel angestrebt werden [19].

Darüber hinaus wird empfohlen, die Behandlung individuell zu gestalten und sich bei den therapeutischen Maßnahmen auf das Wohlbefinden und die Lebensqualität des Patienten zu fokussieren [19]. Der Patient soll über seine Erkrankung und die Therapie aufgeklärt werden, so dass er in der Lage ist, mögliche Symptome einer Hypo- oder Hypercalcämie und/oder Komplikationen seiner Krankheit zu erkennen [19].

*HDR = Akronym für Hypoparathyreoidismus – Schwerhörigkeit (Deafness) – Renale Fehlbildung

Die Therapie des Hypoparathyreoidismus zielt darauf ab, den Serum-Calciumspiegel im unteren Normbereich bzw. knapp darunter zu halten.

VITAMIN-D-STOFFWECHSEL

Die angestrebten Therapieziele können durch eine bedarfsgerechte Substitution mit den verschiedenen Vitamin-D-Formen in Kombination mit Calcium erzielt werden [19]. Warum zur Behandlung des HypoPT Vitamin D eingesetzt werden muss, kann ein Blick auf den Vitamin-D-Stoffwechsel verdeutlichen:

- Cholecalciferol (Vitamin-D₃) wird in der Haut aus 7-Dehydrocholesterol (Provitamin D₃) durch Einwirkung von UV-Licht gebildet. Nur zu einem geringen Teil stammt Vitamin D₃ aus der Nahrung.
- Cholecalciferol (Vitamin D₃) wird in der Leber über P450-abhängige Enzymsysteme zu 25-Hydroxycholecalciferol (Calcidiol), der Speicherform von Vitamin D₃, umgewandelt.
- Bedarfsabhängig wird es anschließend in der Niere zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol), der hormonell aktivsten Form, hydroxyliert.
- PTH stimuliert die Hydroxylierungsrate in der Niere und damit die Biosynthese von Calcitriol.

Bei einem Mangel an PTH sinkt die Hydroxylierungsrate in der Niere oder kommt vollständig zum Erliegen und damit die Bildung von Calcitriol. Würde man nur Calcium ohne aktives Vitamin D substituieren, ginge Calcium über den Darm wieder verloren, da zur Rückresorption von Calcium aus dem Darm Vitamin D benötigt wird.

THERAPIE DES HYPOPARATHYREOIDISMUS

Das Ziel der Therapie ist es, den Calciumspiegel im Serum im Bereich von 8,0 bis 9,0 mg/dl bzw. 2,0 bis 2,25 mmol zu halten und gleichzeitig das Calcium im Urin zu normalisieren. Die konventionelle Therapie besteht aus einer Kombination von möglichst niedrigen Dosen von oralem Calcium und aktivem Vitamin D [19]. Unterschiedliche Präparate beider Arzneimittel stehen dafür zur Verfügung.

Die i. v.-Gabe von Calcium erfolgt nur bei akuter Hypocalcämie [26]. In der oralen Calciumsubstitution sind Calciumcarbonat und Calciumcitrat die am häufigsten eingesetzten Calciumsalze [26]. Diese werden meist in Dosen von 500 bis 1.000 mg täglich, verteilt über den Tag, verabreicht [26]. Für Patienten unter säuresuppressiver Therapie, z. B. mit Protonenpumpenhemmern, sowie für ältere Patienten mit geringer Magensäuresekretion ist Calciumcitrat oder Calciumgluconat zu bevorzugen, da es auch ohne saures Milieu leicht aufgenommen wird [26, 27]. Calciumcarbonat benötigt hingegen den sauren Magensaft für die Aufnahme in das Blut [26, 27].

Ein häufig verwendetes und günstiges Vitamin-D-Präparat ist Cholecalciferol (Vitamin D₃), das jedoch aufgrund der langen Halbwertszeit zu Intoxikationen führen kann [28, 29].

Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) bietet aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit von vier bis sechs Stunden eine bessere Steuerbarkeit des Calciumspiegels [8, 28, 30, 31].

Bei ausgeprägten Beschwerden sollten möglichst schnell und kurz wirksame Präparate zur Anwendung kommen wie Calcitriol und Alphacalcidol [32]. Eine längerfristige Einstellung erfolgt häufig auch mit dem Vitamin-D-Analogen Dihydro-tachysterol.

MONITORING DER THERAPIE

Zur Therapie des HypoPT gehören regelmäßig durchgeführte Kontrolluntersuchungen (● Tab. 1). In den europäischen Leitlinien wird ein Monitoring der Calcium-, Phosphat-, Magnesium- und Kreatininwerte sowie die Erfassung von Hypo- bzw. Hypercalcämiesymptomen in regelmäßigen Abständen, z. B. alle drei bis sechs Monate unter stabiler Substitutionstherapie, empfohlen [19]. Nach einer Therapieänderung sollte das Monitoring wöchentlich oder alle zwei Wochen erfolgen [19]. Auch während Schwangerschaft und Stillzeit sollten die Calciumwerte häufiger, etwa alle zwei oder drei Wochen, erhoben werden [19].

Die konventionelle Therapie besteht aus einer Kombination von möglichst niedrigen Dosen von oralem Calcium und aktivem Vitamin D.

Unter stabiler Substitutionstherapie sollte in regelmäßigen Abständen ein Monitoring der Calcium-, Phosphat-, Magnesium- und Kreatininwerte erfolgen.

Monitoring gemäß Leitlinien der ESE (2015)	
✓ Regelmäßige Kontrolle der Ca ²⁺ /Mg ²⁺ /Kreatininwerte	alle 3 bis 6 Monate
✓ Untersuchung auf Symptome der Hypo- und Hypercalcämie	alle 3 bis 6 Monate
✓ Laborkontrollen nach Therapieänderung	alle 1 bis 2 Wochen
✓ Kontrolle Serum Ca ²⁺ während Schwangerschaft und Stillzeit	alle 2 bis 3 Wochen
✓ Subjektive Beschwerden und Komorbiditäten	jährlich
✓ Kontrolle der 24-h-Calcium-Ausscheidung im Urin	alle 1 bis 2 Jahre
✓ Sonografie Niere bei V. a. Nierensteine oder steigenden Serum-Kreatininwerten	nach Bedarf
✓ Keine regelmäßigen DXA-Scans	

Tabelle 1
Monitoring der Therapie des
Hypoparathyreoidismus

Einmal jährlich sollten die Patienten hinsichtlich neu aufgetretener subjektiver Beschwerden und Symptome für Komorbiditäten untersucht werden [19]. Die Kontrolle der 24-Stunden-Calciumausscheidung im Urin ist ebenfalls einmal im Jahr oder alle zwei Jahre in Betracht zu ziehen [19]. Sonografische Untersuchungen der Niere sollten bei Verdacht auf Nierensteine oder steigendem Serumkreatininspiegel durchgeführt werden [19]. Eine routinemäßige Überwachung der Knochenmineraldichte durch DXA-Scans ist hingegen nicht erforderlich, da Osteoporose keine typische Folgeerkrankung darstellt [19].

PROBLEMATIK DER KONVENTIONELLEN THERAPIE

Die Substitution von Calcium und Vitamin D (Calcitriol) ist kein vollständiger Ersatz für das fehlende PTH beim Hypoparathyreoidismus. Während PTH dazu führt, dass Calcium im Serum ansteigt und Phosphat über die Niere vermehrt ausgeschieden wird, hebt Calcitriol den Calciumspiegel zwar ebenfalls an, jedoch auch den Phosphatspiegel. Doch gerade ein zu hohes Calcium-Phosphat-Produkt kann zur Ablagerung von Calcium-Phosphat-Kristallen im Gefäßsystem und zur Bildung von Nierensteinen beitragen [25]. Daher bestehen schon seit einiger Zeit Bedenken hinsichtlich einer anhaltenden Anwendung von Calcium und aktivem Vitamin D in höheren Dosierungen, insbesondere wegen des erhöhten Risikos einer Hypercalciurie mit den Folgen von Nephrolithiasis und Nephrocalcinose [26]. Weiterhin ist unklar, ob die kürzlich beschriebenen Komplikationen wie Infektionen und die erhöhte Mortalität durch die Erkrankung oder die durchgeführte Therapie verursacht sind [22, 23].

PROBLEMATIK: BEEINTRÄCHTIGUNG DER NIERENFUNKTION

Eine retrospektive Kohortenstudie des Massachusetts General Hospital in Boston hat eine Problematik der Erkrankung offenbart: Patienten unter konventioneller Therapie mit Calcium und Vitamin D zeigten im Beobachtungszeitraum von ca. 7,4 Jahren im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine erhöhte renale Komplikationsrate [33]. Die Serumcalciumspiegel lagen bei über einem Viertel der Patienten außerhalb des Zielbereiches der Studie [33]. Bei 41 % der Patienten trat eine chronische Niereninsuffizienz Stadium 3 oder höher auf, entsprechend einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) ≤ 60 ml/min/1,73m² [33]. Bereits 10 % der jüngeren Patienten (20 bis 39 Jahre) und 80 % der über 69-Jährigen waren von Niereninsuffizienz betroffen [33].

RISIKEN FÜR KOMORBIDITÄTEN TROTZ THERAPIE

Die dänische Forschergruppe um Lars Rejnmark hat die vom Nationalen Gesundheitsdienst erfassten Gesundheitsdaten aller dänischen Staatsbürger ausgewertet, um die Patienten mit HypoPT zu identifizieren und deren Risiken für Komor-

Bei zu hohem Calcium-Phosphat-Produkt kann es zur Ablagerung von Calcium-Phosphat-Kristallen im Gefäßsystem und zur Bildung von Nierensteinen kommen.

biditäten zu ermitteln [13, 14, 21, 34]. Für jeden Patienten mit HypoPT wurden altersgerechte und geschlechtsspezifische Kontrollen aus der allgemeinen Bevölkerung ausgewählt.

Wie in Tabelle 2 gezeigt, haben Patienten mit HypoPT, die konventionell behandelt werden, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöhte Risiken für verschiedene Erkrankungen [34] (● Tab. 2). Aufgeführt sind die Hazard Ratios (HR), d. h. die Komorbiditätsrisiken, unterteilt nach Ursache des HypoPT (postoperativ und nicht chirurgisch) [34]. Risiken, die signifikant erhöht waren, sind hier rot unterlegt, signifikant verringerte Risiken grün.

	postoperativ	nicht chirurgisch
Sterblichkeit	0,98 (0,76–1,26)	1,25 (0,90–1,73)
Niereninsuffizienz	3,10 (1,73–5,55)*	6,01 (2,45–14,75)*
Nephrolithiasis	4,02 (1,64–9,90)*	0,80 (0,17–3,85)
Ischämische Herzerkrankung	1,09 (0,83–1,45)	2,01 (1,31–3,09)*
Schlaganfall	1,09 (0,73–1,64)	1,84 (0,95–3,54)
Herzrhythmusstörungen	1,11 (0,79–1,57)	1,78 (0,96–3,30)
Krampfanfälle	3,8 (2,15 – 6,79)*	10,05 (5,39–18,72)*
Katarakt	1,17 (0,66–2,09)	4,21 (2,13–8,34)*
Neuropsychiatrische Störungen	2,01 (1,16–3,50)*	2,45 (1,78–3,35)*
Infektionen	1,42 (1,20–1,67)*	1,94 (1,55–2,44)*
Frakturen	1,03 (0,83–1,29)	1,40 (0,93–2,11)
Frakturen oberer Extremitäten	0,69 (0,49–0,97)*	1,93 (1,31–2,85)*
Maligne Erkrankungen	0,83 (0,61–1,13)	0,44 (0,24–0,82)*
Gastrointestinale Tumore	0,63 (0,42–0,92)*	0,29 (0,07–1,25)

Tabelle 2

Risiken für Komorbiditäten bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus unter konventioneller Therapie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [34]. Die Werte werden als Hazard Ratio (95 % Konfidenzintervall) ausgedrückt. *p<0,05

Patienten mit HypoPT hatten kein höheres Sterberisiko als gleichaltrige Personen aus der Allgemeinbevölkerung [34]. Patienten mit postoperativem HypoPT hatten jedoch signifikant erhöhte Risiken für renale Komplikationen, Krampfanfälle, neuropsychiatrische Störungen und Infektionen [34]. Die kardiovaskulären Risiken waren nicht signifikant erhöht, und Frakturen der oberen Extremitäten sowie gastrointestinale Tumore traten sogar signifikant seltener auf [34].

Bei Patienten mit nicht chirurgischem HypoPT war das Risiko für Niereninsuffizienz stark erhöht, jedoch nicht für Nierensteine [34]. Diese Gruppe hatte auch signifikant erhöhte Risiken für ischämische Herzerkrankungen, Krampfanfälle, Katarakte, neuropsychiatrische Störungen, Infektionen sowie Frakturen oberer Extremitäten. Krebserkrankungen, einschließlich des GI-Traktes, waren hier seltener als in der Normalbevölkerung. Wodurch die Betroffenen vor maligner Entartung offenbar geschützt waren, ist nicht bekannt.

ASSOZIATION DER LANGZEITKOMPLIKATIONEN MIT LABORBEFUNDEN

Welche Zusammenhänge zwischen den biochemischen Befunden und dem Risiko verschiedener Komplikationen bestehen, untersuchte die dänische Forschergruppe um Lars Rejnmark innerhalb einer Subpopulation der zuvor identifizierten dänischen Patienten [23].

Niedrige Calciumwerte waren mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbunden. Hohe Phosphatwerte hingegen waren mit einer signifikant erhöhten Mortalität und dem Risiko von Infektionen assoziiert [23].

Ein hohes Calcium-Phosphat-Produkt ging mit einer erhöhten Mortalität und einem erhöhten Risiko für Nierenerkrankungen einher [23].

Die Sterblichkeit und das Risiko von Infektionen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Nierenerkrankungen nahmen mit der Anzahl der Episoden der Hypercalcämie zu [23]. Vier oder mehr hypercalcämische Krisen in der Vorgeschichte waren mit einem fast zehnfach erhöhten kardiovaskulären Risiko sowie einem 3,3-fach erhöhten renalen und 2,7-fach erhöhten Infektionsrisiko verbunden [23].

REKOMBINANTES HUMANES PARATHORMON (RHPTH(1-84))

Eine weitere Option zur Substitution ist die Hormonersatztherapie, bei der ein rekombinantes humanes Parathormon (rhPTH(1-84)) subkutan verabreicht wird [26]. Bisherige Studienergebnisse zeigen eine Verbesserung der Calciumhomöostase bei verringertem Substitutionsbedarf mit der Standardtherapie, und es gibt Hinweise, dass auch die Lebensqualität verbessert wird [26]. Allerdings bleibt die rhPTH(1-84)-Therapie aktuell Patienten vorbehalten, die unter Standardtherapie nicht zufriedenstellend eingestellt werden können [26].

Das rekombinante humane Parathormon verfügt über dieselbe Sequenz von 84 Aminosäuren wie das körpereigene PTH. In der EU ist rhPTH(1-84) als zusätzliche Therapie für erwachsene Patienten mit chronischem HypoPT zugelassen, deren Erkrankung sich durch die Standardtherapie mit Calcium und Vitamin D allein nicht hinreichend kontrollieren lässt [35].

ANWENDUNG RHPTH(1-84)

rhPTH(1-84) steht in Dosierungen zu 25, 50, 75 und 100 µg zur Verfügung und wird einmal täglich subkutan in den Oberschenkel verabreicht [35]. Die Doppelkammerpatrone enthält das Arzneimittelpulver und das Lösungsmittel, mit dem das Pulver zuvor gemischt wird.

Die Anfangsdosis beträgt in der Regel 50 µg und kann zu Therapiebeginn alle zwei bis vier Wochen um jeweils 25 µg auf die individuelle Zieldosis – maximal 100 µg täglich – titriert werden [35]. Der Bedarf an rhPTH(1-84) orientiert sich dabei am Serumcalciumspiegel, der regelmäßig kontrolliert werden muss. Gegebenenfalls sind Calcium- und Vitamin-D-Präparate in ihren Dosierungen anzupassen [35].

HORMONERSATZTHERAPIE MIT RHPTH(1-84) – WANN BERÜCKSICHTIGEN?

Eine internationale Expertengruppe empfiehlt die zusätzliche Gabe von rhPTH(1-84), wenn mit oral verabreichtem Calcium und Vitamin D allein keine ausreichende Kontrolle der Serumcalciumkonzentration erfolgt [25]. Die Gründe dafür können Begleiterkrankungen, fehlende Compliance oder eine gestörte Calciumaufnahme sein.

Werden sehr hohe Dosen des oral verabreichten Calciums (>2,5 g) und/oder des aktiven Vitamin D (>1,5 µg) bzw. 1α-Vitamin D (>3,0 µg) benötigt, um den Serumcalciumspiegel aufrechtzuerhalten und eine Hypocalcämie zu vermeiden, sollte ebenfalls eine Hormonersatztherapie in Betracht gezogen werden [25].

Das Gleiche gilt für Patienten, die unter der Standardtherapie renale Probleme entwickeln, z. B. eine Hypercalciurie, Nierensteine, eine Nephrocalcinose oder eine reduzierte Kreatinin-Clearance bzw. eine geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <60 ml/min [25]. Tritt eine Hyperphosphatämie auf, die nicht leicht korrigiert werden kann, oder liegt das Calcium-Phosphat-Produkt >55 mg²/dl² (>4,4 mmol²/l²), kann ebenfalls eine Therapie mit rhPTH(1-84) sinnvoll sein [25]. Patienten mit Störungen im Gastrointestinaltrakt, die mit Malabsorption einhergehen, z. B. nach einer Adipositas-OP, können von einer Hormonersatztherapie

Eine Hormonersatztherapie mit rekombinantem humanem Parathormon (rhPTH(1-84)) wird empfohlen, wenn mit oral verabreichtem Calcium und Vitamin D allein keine ausreichende Kontrolle der Serumcalciumkonzentration erfolgt.

profitieren [25]. Darüber hinaus sollte bei Patienten mit eingeschränkter Lebensqualität die zusätzliche Gabe von rhPTH(1-84) erwogen werden [25].

PK-/PD-PROFIL VON RHPATH(1-84)

Zur Bestimmung der Pharmakokinetik (PK) und -dynamik (PD) von rhPTH(1-84) wurden sieben Patienten mit HypoPT einzelne subkutane Dosen von 50 bzw. 100 µg rekombinantem humanen PTH (rhPTH(1-84)) verabreicht, mit jeweils einer siebentägigen Auswaschphase zwischen den Anwendungen [35, 36] (● Abb. 4).

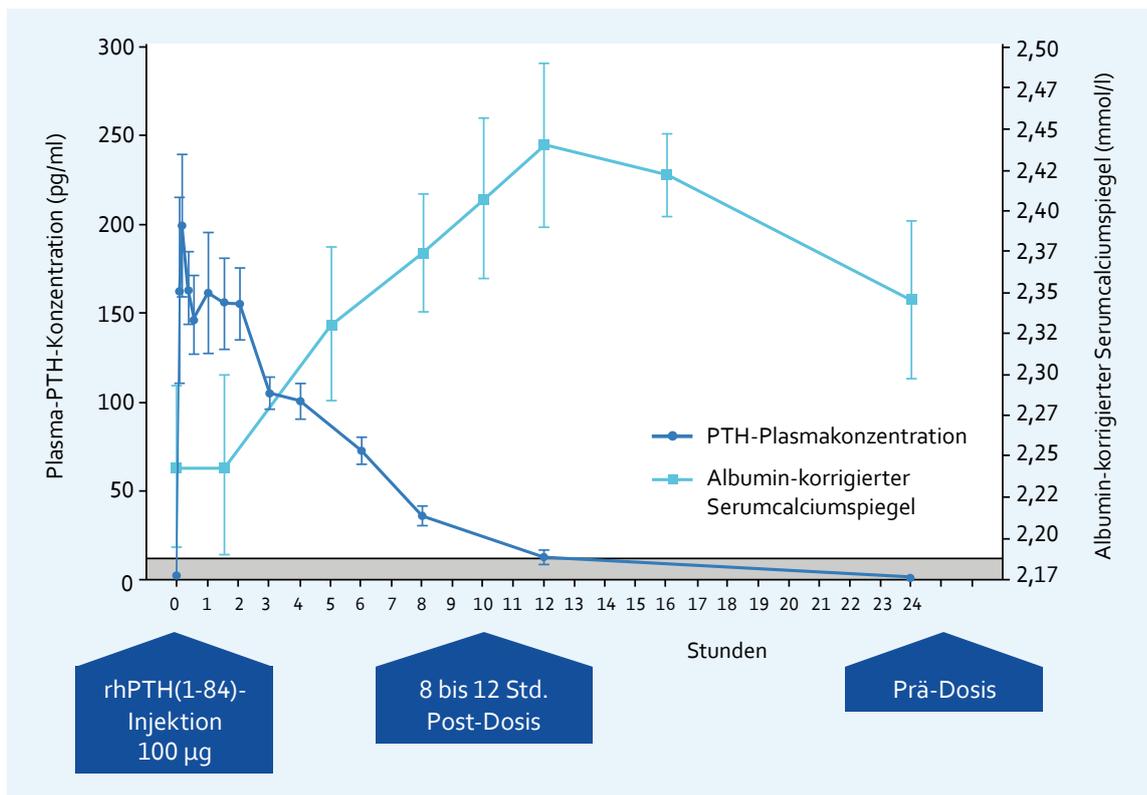


Abbildung 4
Pharmakokinetik und -dynamik von rhPTH(1-84); mod. nach [41]

Spitzenplasmakonzentrationen wurden innerhalb von fünf bis 30 Minuten nach Injektion von 100 µg rhPTH(1-84) erreicht, wobei ein zweiter, kleinerer Peak nach ein bis zwei Stunden auftrat (dunkelblaue Kurve) [35, 36]. Die apparente terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) betrug 3,02 bzw. 2,83 Stunden bei einer Dosis von 50 bzw. 100 µg rhPTH(1-84) [35]. Der durchschnittliche maximale Serumcalciumspiegel wurde zwischen zehn und zwölf Stunden nach einer einzigen subkutanen Injektion von 100 µg rhPTH(1-84) erreicht [35]. Die Erhöhung des Serumcalciums über den Ausgangswert wurde für mehr als 24 Stunden nach der Verabreichung aufrechterhalten [35]. Die nach zwölf Stunden auftretenden maximalen Erhöhungen des Serumcalciums betrug durchschnittlich etwa 0,125 mmol/l bzw. 0,175 mmol/l bei einer Dosis von 50 µg bzw. 100 µg rhPTH(1-84) [35].

Ziel der Behandlung mit rhPTH(1-84) ist ein kontrollierter Blutcalciumspiegel und die Verminderung der Symptome. Die Optimierung der Parameter des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels sollte im Einklang mit den aktuellen Leitlinien zur Behandlung von HypoPT erfolgen [35]. Zur Kontrolle sollten dementsprechend Messungen der Serumcalciumkonzentration erfolgen [35].

REPLACE-STUDIE: WIRKSAMKEIT VON RHPATH(1-84)

Die Wirksamkeit von rhPTH(1-84) wurde bei 134 Patienten mit HypoPT in der doppelblinden, placebokontrollierten Zulassungsstudie REPLACE untersucht [37]. Den Patienten wurde zusätzlich zu ihrer Medikation aus oralem Calcium und

Die apparente terminale Halbwertszeit von rhPTH(1-84) betrug 3,02 bzw. 2,83 Stunden bei einer Dosis von 50 bzw. 100 µg.

Unter rhPTH(1-84) erzielten 53 % der Patienten eine mind. 50%ige Reduktion der täglich benötigten Calcium- und Calcitrioldosis verglichen mit nur 2 % in der Placebogruppe.

Calcitriol entweder rhPTH(1-84) oder Placebo über 24 Wochen verabreicht. Der primäre Endpunkt war die Aufrechterhaltung des Serumcalciumspiegels mit rhPTH(1-84) bei gleichzeitiger Dosisreduktion von oralem Calcium und Calcitriol um ≥ 50 % in Woche 24 gegenüber dem Ausgangswert [38].

Unter rhPTH(1-84) erzielten 53 % der Patienten eine mindestens 50%ige Reduktion der täglich benötigten Calcium- und Calcitrioldosis verglichen mit nur 2 % in der Placebogruppe [38].

In Langzeitstudien blieben die Serumcalciumspiegel unter der Behandlung mit rhPTH(1-84) über einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren stabil [39].

RACE-STUDIE: LANGZEIT-SICHERHEIT UND -WIRKSAMKEIT VON RHPATH(1-84)

In der offenen Langzeitstudie RACE wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von rhPTH(1-84) bei 49 Patienten mit HypoPT über einen Zeitraum von fünf Jahren untersucht [40]. Bei 48 Patienten wurden unerwünschte Ereignisse unter Behandlung dokumentiert (Hypocalcämie 36,7 %; Muskelkrämpfe 32,7 %; Parästhesien 30,6 %; Sinusitis 30,6 %; Übelkeit 30,6 %). Bei 13 Patienten (26,5 %) wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse berichtet, wobei keines davon vom Studienarzt auf die Behandlung mit rhPTH(1-84) zurückgeführt werden konnte. Insgesamt beurteilten die Forscher die langfristige Anwendung von rhPTH(1-84) als gut verträglich und wirksam [38].

ZUSAMMENFASSUNG

Hypoparathyreoidismus (HypoPT) ist eine seltene Erkrankung (Orphan Disease), die durch einen Mangel an Parathormon (PTH) gekennzeichnet ist. PTH wird in den Nebenschilddrüsen gebildet und regelt den Calcium-, Magnesium-, Phosphat- und Vitamin-D-Spiegel im Blut. In 75 % der Fälle wird HypoPT verursacht durch eine operative Entfernung oder Verletzung der Nebenschilddrüsen. Der Mangel an PTH führt unbehandelt zu Hypocalcämie, Hypercalciurie sowie Hyperphosphatämie. Das Spektrum klinischer Manifestationen ist breit und umfasst u.a. neuromuskuläre und zentralnervöse Störungen, renale und kardiovaskuläre Komplikationen, ossäre und dermatologische Veränderungen sowie eine massive Beeinträchtigung der Lebensqualität. Die Diagnostik erfolgt im Wesentlichen anhand laborchemischer Parameter (Calcium, Vitamin D, PTH, Magnesium, Phosphat).

Die konventionelle Therapie besteht aus der bedarfsgerechten Substitution von Calcium und Vitamin D, die gemäß den Empfehlungen der *European Society of Endocrinology* erfolgen sollte. Auch unter der Therapie können Komplikationen wie Hypercalciurie, Hypocalcämie und Hyperphosphatämie auftreten, die Komorbiditäten verursachen. Risiken für renale Komplikationen, Krampfanfälle, neuropsychiatrische Störungen und Infektionen und auch die Mortalität sind bei Patienten mit HypoPT unter Standardtherapie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht. Eine Ergänzung zur Substitution ist die Hormonersatztherapie, bei der ein rekombinantes humanes Parathormon (rhPTH(1-84)) subkutan verabreicht wird. Bisherige Studienergebnisse zeigen eine Verbesserung der Calciumhomöostase bei signifikant verringertem Substitutionsbedarf mit Calcium und Vitamin D und es gibt Hinweise, dass auch die Lebensqualität verbessert wird. Die rhPTH(1-84)-Therapie ist bei Patienten indiziert, die unter Standardtherapie nicht zufriedenstellend eingestellt werden können.

QUELLEN

1. Khan AA, Koch C, van Uum SHM, et al. Standards of Care for Hypoparathyroidism in Adults. *Eur J Endocrinol* 2018.
2. Murray TM, Rao LG, Divieti P, et al. Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands. *Endocr Rev* 2005;26(1):78–113.
3. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000;343(25):1863–75.
4. Fischbach F, Dunning MB. *Manual of Laboratory and Diagnostic Tests*. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. Verfügbar unter gbv.eblib.com/patron/FullRecord.aspx?p=3417779.
5. Pagana KD, Pagana TJ. *Mosby's manual of diagnostic and laboratory tests*. St. Louis: Elsevier; 2018.
6. Horwitz MJ, Stewart AF. Hypoparathyroidism: is it time for replacement therapy? *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(9):3307–9.
7. Levine MA. Normal mineral homeostasis. Interplay of parathyroid hormone and vitamin D. *Endocr Dev* 2003;6:14–33.
8. Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008;359(4):391–403.
9. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011;26(10):2317–37.
10. Edafe O, Antakia R, Laskar N, et al. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014;101(4):307–20.
11. Lorente-Poch L, Sancho JJ, Ruiz S, et al. Importance of in situ preservation of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Br J Surg* 2015;102(4):359–67.
12. European Medicines Agency. EU/3/13/1210. Verfügbar unter www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3131210. [26.08.2019].
13. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res* 2013;28(11):2277–85.
14. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res* 2015;30(9):1738–44.
15. Loyo M, Tufano RP, Gourin CG. National trends in thyroid surgery and the effect of volume on short-term outcomes. *Laryngoscope* 2013;123(8):2056–63.
16. Mao Y, Xing M. Recent Incidences and Differential Trends of Thyroid Cancer in the United States. *Endocr Relat Cancer* 2016;23(4):313–22.
17. Nouraei SAR, Virk JS, Middleton SE, et al. A national analysis of trends, outcomes and volume-outcome relationships in thyroid surgery. *Clin Otolaryngol* 2017;42(2):354–65.
18. Wiltshire JJ, Drake TM, Uttley L, et al. Systematic Review of Trends in the Incidence Rates of Thyroid Cancer. *Thyroid* 2016;26(11):1541–52.
19. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, et al. European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015;173(2):G1-20.
20. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2300–12.
21. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, et al. Postsurgical hypoparathyroidism – risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res* 2014;29(11):2504–10.
22. Almquist M, Ivarsson K, Nordenström E, et al. Mortality in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2018;105(10):1313–8.
23. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res* 2018;33(5):822–31.
24. Payne RB, Little AJ, Williams RB, et al. Interpretation of Serum Calcium in Patients with Abnormal Serum Proteins. *Br Med J* 1973;4(5893):643–6.
25. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2273–83.
26. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, et al. Management of Hypoparathyroidism: Present and Future. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(6):2313–24.

27. Abate EG, Clarke BL. Review of Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2016; 7:172.
28. Schäffler A. Hormone replacement after thyroid and parathyroid surgery. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(47):827–34.
29. Flockerzi V. 30 Calciumstoffwechsel. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 659–68.
30. Schilling T, Ziegler R. Current therapy of hypoparathyroidism – a survey of German endocrinology centers. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997;105(4):237–41.
31. Woenckhaus U, Büttner R, Bollheimer LC. Entfernung von Schilddrüse und Nebenschilddrüsen. *Internist (Berl)* 2007;48(6):569–77.
32. Siggelkow H. Standardtherapie und Ausblick bei der Behandlung des Hypoparathyreoidismus. *Endokrinologie Informationen* 2017(Sonderheft):11–4.
33. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(12):4507–14.
34. Rejnmark L, Underbjerg L, Sikjaer T. Hypoparathyroidism: Replacement Therapy with Parathyroid Hormone. *Endocrinol Metab (Seoul)* 2015;30(4):436–42.
35. Fachinformation Natpar, Stand Juli 2019.
36. Clarke BL, Kay Berg J, Fox J, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study. *Clin Ther* 2014;36(5):722–36.
37. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2013; 1(4):275–83.
38. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019.
39. Rubin MR, Cusano NE, Fan W-W, et al. Therapy of Hypoparathyroidism With PTH(1-84): A Prospective Six Year Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(7):2742–50.
40. Clarke BL, Shoback DM, Bilezikian JP, et al. Five-year efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone 1-84 (rhPTH[1-84]) for the treatment of adults with chronic hypoparathyroidism: analysis from the open-label race study. *EJEA* 2018.
41. Prescribing Information Natpara, 12/2015.

Autorin

Prof. Dr. med. Heide Siggelkow
Fachärztin für Innere Medizin, Endokrinologie und Diabetologie (DDG), Osteologin DVO
MVZ ENDOKRINOLOGIKUM Göttingen
Zentrum für Hormon-, Knochen- und Gelenkerkrankungen
Endokrinologie, Osteologie, Rheumatologie
Nuklearmedizin und Humangenetik
Ambulantes Osteologisches Schwerpunktzentrum DVO
In Kooperation mit der Universitätsmedizin Göttingen
Von-Siebold-Str. 3
37075 Göttingen

Fortbildungspartner

Shire Deutschland GmbH
Shire ist jetzt ein Teil von Takeda

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

Bildnachweis

Titelbild: © Kateryna_Kon – Adobe Stock Photo

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 2 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Aussage zum Hypoparathyreoidismus (HypoPT) ist falsch?

- HypoPT ist eine komplexe endokrine Störung, die durch einen Mangel an Parathormon (PTH) gekennzeichnet ist.
- HypoPT ist eine seltene Erkrankung, die als „Orphan Disease“ eingestuft wurde.
- Die meisten Patienten entwickeln einen transienten HypoPT.
- HypoPT ist meistens autoimmun oder genetisch bedingt.
- Es sind mehr Frauen als Männer von HypoPT betroffen.

? Welche physiologischen Hauptwirkungen hat Parathormon (PTH)?

- PTH erhöht die Calciumausscheidung im Urin.
- PTH steigert die Calciumkonzentration im Serum.
- PTH verringert die Phosphatausscheidung im Urin.
- PTH hemmt die Synthese von aktivem Vitamin D.
- PTH erhöht die Phosphatkonzentration im Serum.

? Welches sind keine klinischen Manifestationen von HypoPT?

- Nephrokalzinose und Nephrolithiasis
- Morbus Alzheimer
- Depressionen, Angstzustände und Schlaflosigkeit
- Broncho- oder Laryngospasmen
- Parästhesien

? Die Diagnostik von HypoPT erfordert unter anderem die Bestimmung von ...

- Serumalbumin, 25-Hydroxycholecalciferol, Kalium.
- Thyroxin, TSH, PTH.
- Ionisiertem Calcium, Magnesium, PTH.
- Kreatinin, Phosphat, Harnstoff.
- Albumin-korrigiertes Calcium, PTT, PSA.

? Was sind keine Therapieziele bei HypoPT gemäß Empfehlungen der European Society of Endocrinology?

- Einstellung des Calciumspiegels im Serum im unteren Normalbereich oder minimal unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereiches.
- Die 24-Stunden-Sammelurin-Calciumausscheidung sollte innerhalb des geschlechtsspezifischen Intervalls liegen.
- Der Serumphosphatspiegel sollte im Referenzbereich liegen.
- Das Calcium-Phosphat-Produkt im Serum sollte $>75 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$ betragen.
- Der Magnesiumwert im Serum sollte innerhalb des Referenzbereiches liegen.

? Die konventionelle Therapie eines chronischen HypoPT besteht aus der ...

- Substitution von oralem Calcium und aktivem Vitamin D.
- i. v.-Gabe von Calcium.
- i. v.-Gabe von PTH.
- Substitution von Vitamin D und Magnesium.
- Gabe von Phosphatbindern.

? In den europäischen Leitlinien wird ein Monitoring der Therapie des HypoPT empfohlen. Dazu gehören jedoch nicht ...

- regelmäßige Kontrollen der Calcium-, Magnesium- und Kreatininwerte.
- Untersuchungen auf Symptome der Hypo- und Hypercalcämie alle drei bis sechs Monate.
- Kontrollen der 24-Stunden-Calciumausscheidung im Urin alle ein bis zwei Jahre.
- sonografische Untersuchungen der Niere bei Verdacht auf Nierensteine oder bei steigenden Serumkreatininspiegeln.
- regelmäßige DXA-Scans zur Messung der Knochenmineraldichte.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? Was sind *keine* Risiken und Probleme der konventionellen Therapie bei HypoPT gemäß den Daten einer dänischen Kohortenstudie?

- Hypercalciurie
- Nephrolithiasis
- Nephrokalzinose
- Neuropsychiatrische Störungen
- Maligne Erkrankungen

? Was zeichnet rekombinantes humanes Parathormon (rhPTH(1-84)) aus?

- rhPTH(1-84) hat eine andere Aminosäuresequenz als das körpereigene PTH.
- rhPTH(1-84) ist als alleinige Therapie für erwachsene Patienten mit chronischem Hypoparathyreoidismus zugelassen.
- rhPTH(1-84) kann den Serumcalciumspiegel nach subkutaner Injektion über 24 Stunden steigern.
- rhPTH(1-84) wird einmal wöchentlich subkutan appliziert.
- rhPTH(1-84) wird einmal täglich oral eingenommen.

? Welche Aussage zur Indikation und zur Wirksamkeit von rhPTH(1-84) ist *falsch*?

- Bei Auftreten einer Hypophosphatämie sollte die zusätzliche Gabe von rhPTH(1-84) erwogen werden.
- Wenn Patienten zur Aufrechterhaltung des Serumcalciumspiegels täglich mehr als 2,5 g Calcium und/oder mehr als 1,5 µg aktives Vitamin D benötigen, kann eine Therapie mit rhPTH(1-84) in Betracht gezogen werden.
- Patienten, die unter der Standardtherapie renale Probleme entwickeln, können mit rhPTH(1-84) behandelt werden.
- In der REPLACE-Studie konnten 53 % der Patienten durch Therapie mit rhPTH(1-84) ihre täglich benötigten Calcium- und Calcitrioldosen um mindestens 50 % reduzieren vs. 2 % Placebo.
- In Langzeitstudien blieben die Serumcalciumspiegel unter der Behandlung mit rhPTH(1-84) über einen Zeitraum von bis zu sechs Jahren stabil.