



Hypoparathyreoidismus bei niereninsuffizienten Patienten

**Helmut Geiger
Goethe-Universität Frankfurt
Medizinische Klinik III / Nephrologie**

Brandenburger Nephrologiekolleg, 14.06.2019

Ursachen des Hypoparathyreoidismus

Fehlen der Nebenschilddrüsen oder Fehlen des PTH

Congenital

- DiGeorge's Syndrome; X-chromosom. oder autosom. Hypoparathyreoidismus
- AIPS Type 1 (AIRE-Mutationen)
- PTH-Gen-Mutation

Postoperativ

- Hals-, Schilddrüsen-, Nebenschilddrüsen-Operationen, v.a. Tumor-Operationen

Metabolisch / Infiltrativ

- Hämochromatose
- M. Wilson
- Metastasen

Radiogen

- Z.n. 131-RJT; Hals-Radiatio

Verminderte PTH-Sekretion

- Hypomagnesiämie
- Akt. Mutationen des Calcium-sensing Receptors

Endorganresistenz

- Pseudohypoparathyreoidismus

Klinik:

- Tetanie, Muskel-Krämpfe, Parästhesien
- Laryngospasmus, Bronchospasmus
- Epileptischer Anfall, psychiatr. Symptome
- QT-Verlängerung, Herzinsuffizienz
- Katarakt, Basalganglienverkalkung
- Hypercalciurie, Nephrolithiasis

Risiko für einen postoperativen Hypoparathyreoidismus

- **Definition:**

Ein postoperativer, permanenter Hypoparathyreoidismus liegt vor, wenn **6 Monate nach OP** die PTH-Wirkung nicht ausreicht, um eine Normocalcämie zu gewährleisten

- **Risiko:**

Ein Hypoparathyreoidismus manifestiert sich

in 0.5 – 6.6 % nach totaler Thyreoidektomie

in 0.9 – 1.6 % an Zentren mit endokriner Chirurgie

80.000 SD-Operationen/Jahr = 1200/Jahr bei 1,5 %*

- **Risikofaktoren:**

- Erfahrung des Chirurgen
- Ausmass der SD-Resektion
- Ausmass der LK-Dissektion (v.a. bilaterale /zentrale LK-Dissektion)
- Karzinom-OP
- M. Basedow / Hashimoto
- Rezidiv-Eingriffe
- Vit D Mangel, Z.n. Roux-en-Y gastric bypass
- Operation einer 4-Drüsenhyperplasie (MEN-I, MEN-II)

- **Robustheit:**

1 normale Neben-SD reicht normalerweise aus, um eine Normocalcämie zu sichern

Epidemiologie

- häufigste Form: postoperativer Hypoparathyreoidismus (Strumaresektion)
- selten: idiopathische Form
- noch seltener: familiäre Form

Leitsymptome

- Hypokalzämie
- Hyperphosphatämie
- Tetanie
- paradoxe Verkalkung (Basalganglien, Augenlinse)
- psychische Veränderung (Depression, Reizbarkeit)

Bei ca. 25% der Patienten mit Hypoparathyreoidismus kommt es nicht zum tetanischen Anfall. Hier besteht eine große Gefahr für die Entwicklung von Organschäden durch Nichterkennung der Erkrankung

Diagnostik

- Hypokalzämie
 - Hyperphosphatämie
 - erniedrigtes PTH
 - normale harnpflichtige Substanzen
-
- Hypomagnesiämie
 - Normale AP
 - Urin: niedriges Ca, PO₄, cAMP

Dauer-Therapie

1. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 = Calcitriol (0,5-2,0 µg/d)
und Calcium oral (1-3 g/d) (evtl. + Colecalciferol)
Kontrolle: Serum-Ca und Urin-Ca
Ziel: Serum-Ca im unteren Normbereich
2. evtl. zusätzlich Phosphatbinder (bei persistierender Hyperphosphatämie)
3. Bei Überdosierung Gefahr der Hyperkalzämie, Nephrokalzinose, Nephrolithiasis und Nierenfunktionsverschlechterung
4. Substitution von PTH bei unzureichender Wirkung von Vit D + Calcium
Natpar[®] 1x tgl s.c. (25 – 100 µg/d)

Welche Vitamin D-Metabolite machen therapeutisch Sinn ?

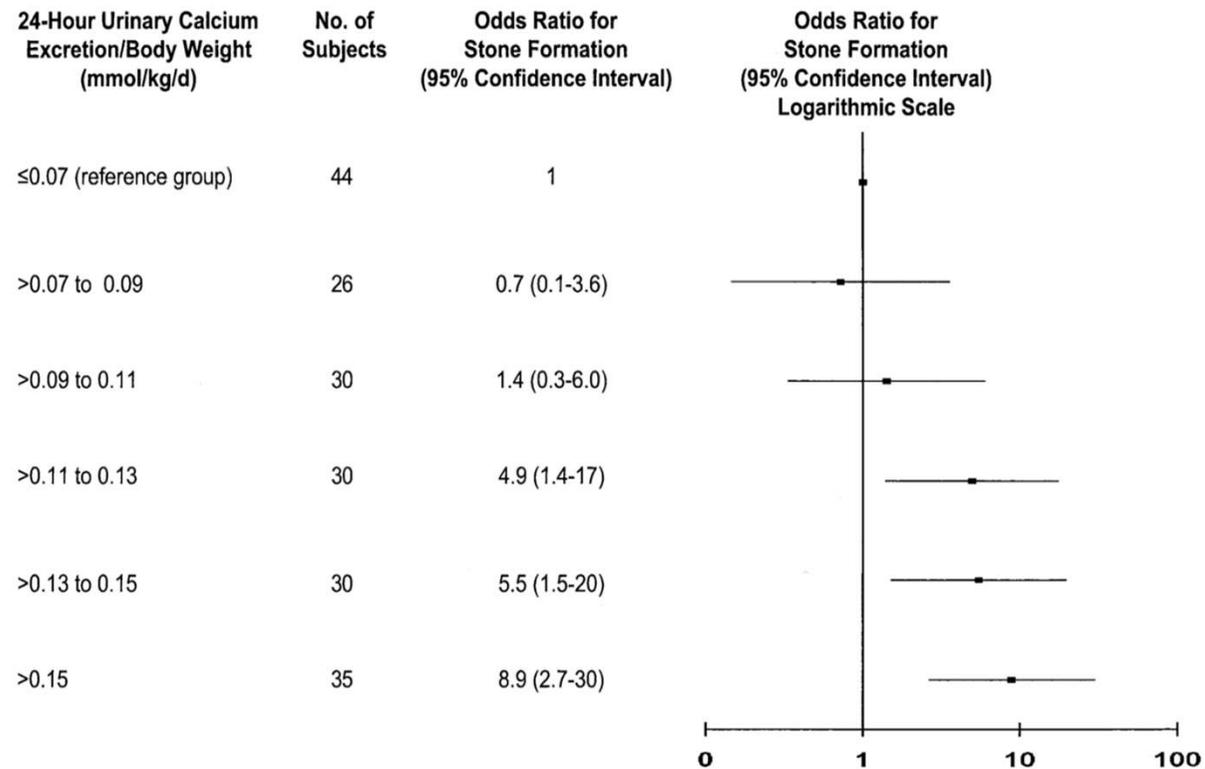
| | Dosis | Beispiel | Kinetik on/off | Bemerkung |
|---|------------------|------------------------|-----------------|---|
| ❖ Ergocalciferol (Vitamin D2) | | | 10-14d / 14-75d | Lange HWZ Intoxikationsgefahr |
| ❖ Cholecalciferol (Vitamin D3) | | | 10-14d / 14-75d | Lange HWZ Intoxikationsgefahr |
| ❖ 1α-Hydroxy-Cholecalciferol (Alpha-Calcidiol) | 0.5 – 4 μ g | EinsAlpha ^R | 1-2d / 5-7d | Schnelle Konversion in 1,25-D3 |
| ❖ 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol (Calcitriol) | 0.25 – 2 μ g | Rocaltrol ^R | 1-2d / 2-3d | Aktivster Metabolit Mittel der Wahl Beste Kinetik |
| ❖ Dihydrotachysterol Synthet. Vit. D-Analogon in d. Leber aktiviert, benötigt keine renale Aktivierung | 0.5 – 1.5 mg | A.T.10 ^R | 4-7d / 7-21d | Perlen verwenden |

Therapierisiken

„Vermeidung einer Hypercalcämie“!
unter der Therapie mit Vit D und Calcium

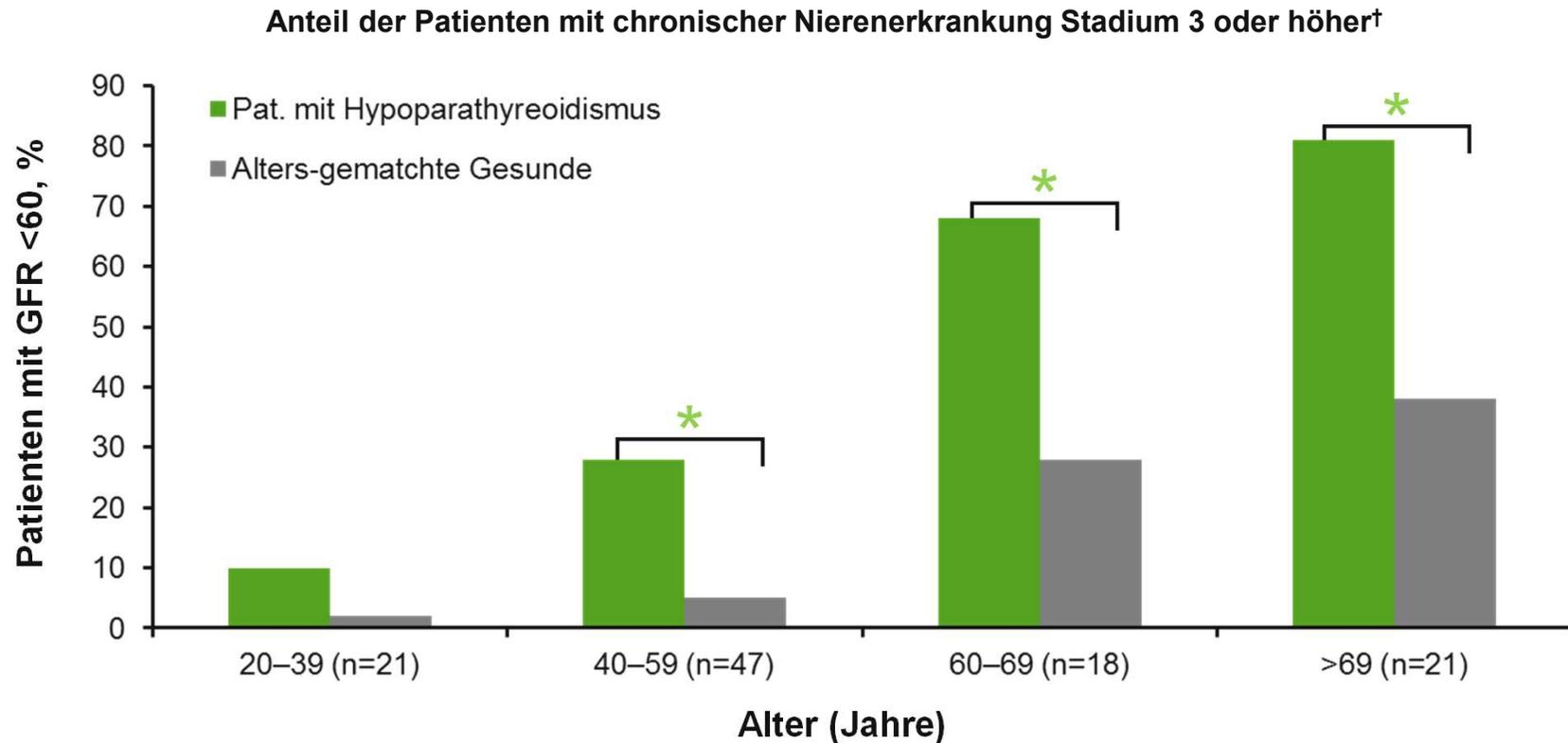
- verminderter stimulatorischer Effekt von PTH auf die tubuläre Calcium-Reabsorption
→ höhere Calciumausscheidung bei Hypoparathyreoidismus verglichen mit Gesunden bei gleicher Serum-Calcium-Konzentration
- Folgen der Hypercalciämie:
 - Nephrolithiasis
 - Nephrocalcinose
 - CKD

Hypercalciuria is a risk factor for calcium nephrolithiasis in general population



Langzeitkomplikationen

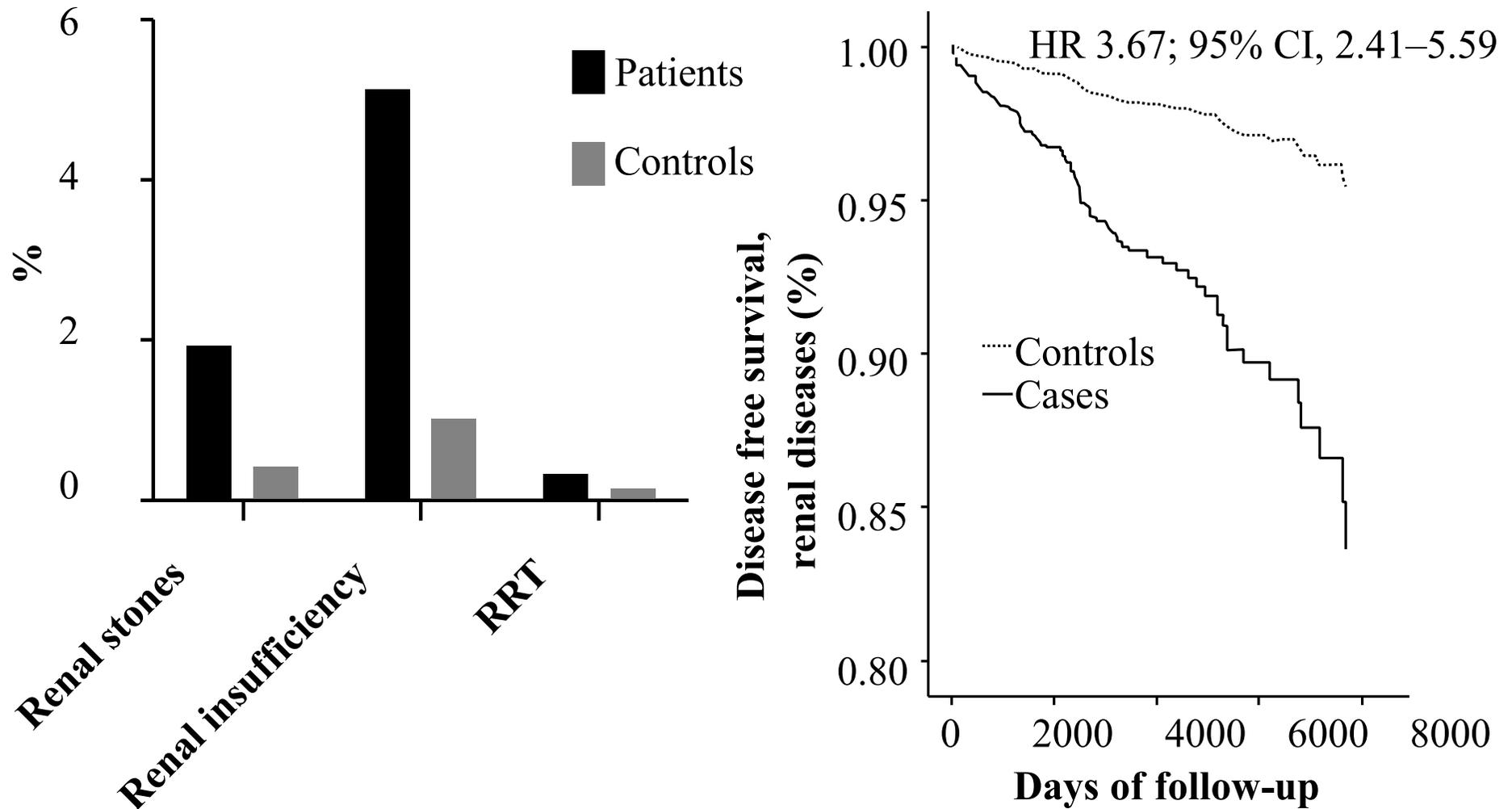
Renale Effekte



* $P < 0,001$ zum Vergleich durch den t -test

†schließt Patienten <18 Jahren und nach vorausgegangener Nierentransplantation (n=13) aus, somit verbleibt eine finale Patientenzahl von 107

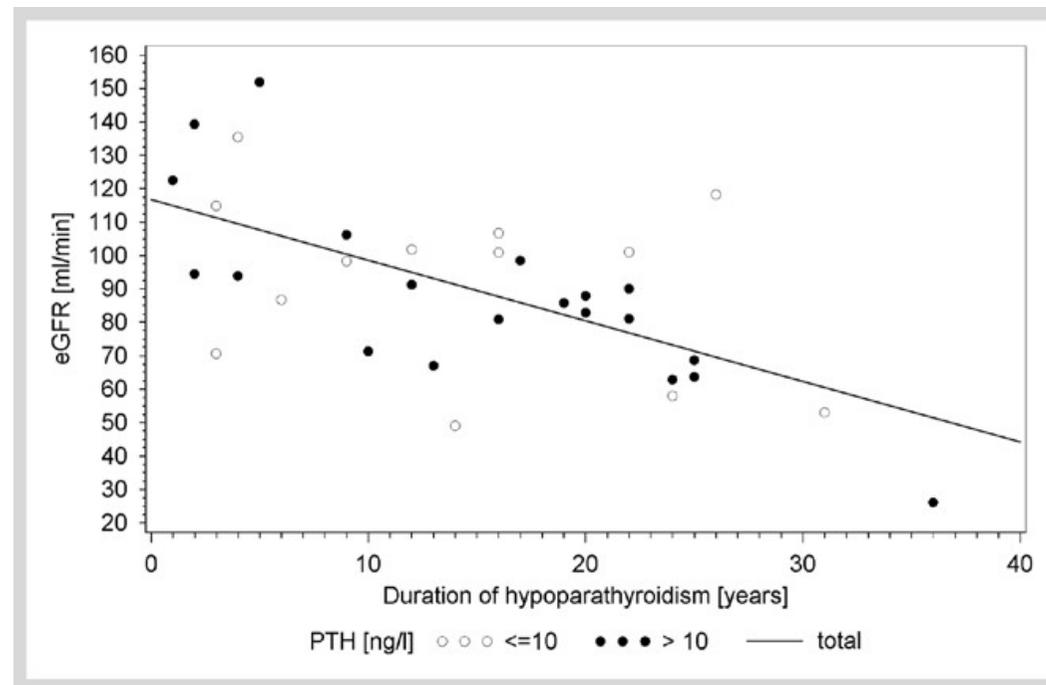
Renal complications in adult patients with hypoparathyroidism



Langzeitkomplikationen

Folgen einer Störung der Calcium-Homöostase: Nierenfunktion

Patienten mit medullärem Schilddrüsenkrebs Korrelation der eGFR mit der Erkrankungsdauer



Offene Kreise: Patienten mit vollständigem Hypoparathyreoidismus, geschlossene Kreise = Patienten mit partiellem Hypoparathyreoidismus. Korrelation: $R = -0,62$, $p = 0,0001$. Partielle Korrelation alters-adjustiert: $R = -0,35$, $p < 0,04$, $n = 33$.

Therapierisiken

Assoziation zwischen Risiko von Langzeitkomplikationen und abweichender Laborparameter anhand einer dänischen Studie bei 431 Patienten mit HPT:

| Biochemische Parameter | | Risiko für Langzeitkomplikation* |
|--|--------|---|
| Niedrige Ca ²⁺ Werte, mmol/L | ≤1,15 | • Erhöhtes Kardiovaskuläres Risiko (OR 3,01; 95% KI 1,03–0,82) |
| Hohe P Werte, mmol ² /L ² | ≥1,28 | • Erhöhtes Mortalitätsrisiko (OR 8,43; 95% KI 2,26–31,53) • Erhöhtes Risiko für Infektionen (OR 2,18; 95% KI 1,12–4,26) |
| Hohe Ca x P Produkt Werte, mmol ² /L ² | ≥2,62 | • Erhöhtes Mortalitätsrisiko [†] (OR 4,47; 95% KI 1,11–17,94) |
| | ≥2,93 | • Erhöhtes Risiko für renale Komplikationen (OR 2,07; 95% KI 1,04–4,14) |
| Anzahl der hypercalcämischen Krisen, n | 1 to 3 | • Erhöhtes Mortalitätsrisiko (OR 3,39; 95% KI 1,05–10,91) • Erhöhtes Risiko für renale Komplikationen (OR 3,05; 95% KI 1,56–5,97) |
| | ≥4 | • Erhöhtes Kardiovaskuläres Risiko (OR 9,69; 95% KI 2,63–35,79) • Erhöhtes Risiko für renale Komplikationen (OR 3,31; 95% KI 1,55–7,08) • Erhöhtes Risiko für Infektionen (OR 2,74; 95% KI 1,19–5,14) |

*Alle $P < 0,05$; [†] Hinweis: für $\text{CaxP}_{\text{tw}} \geq 2,93 \text{ mmol}^2/\text{L}^2$ lag das erhöhte Risiko für Mortalität bei OR 6,85; 95% KI 1,75–28,88.
Ca, Calcium; CaxP, Calcium-Phosphate Product; KI, Konfidenzintervall; CVD, kardiovaskuläre Erkrankung; OR, adjustierte Odds Ratio; P, Phosphat; tw, zeitgewichtete durchschnittliche Konzentrationen; HPT, Hypoparathyreoidismus.

Langzeitkomplikationen

Renale Effekte bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus

- Retrospektive Daten auf der ENDO 2019 und ECE 2019
 - Nephrocalcinose
 - Nephrolithiasis
 - CKD Kategorie > 3
 - CKD Kategorie Progression
- Methode
 - Chronischer Hypoparathyreoidismus versus Kontrollgruppe (kein Hypoparathyreoidismus)
 - Daten erhoben aus der amerikanischen Optum Datenbank (kommerziell)
 - Analyse: Kaplan-Meier (Zeitpunkt des Events), Cox Analyse (Risiko des Events)

Langzeitkomplikationen

Renale Effekte bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus

Table 1. Baseline Characteristics During the 6 Months Before the Index Date Among Patients With and Without Hypoparathyroidism

| Characteristic | HypoPT (n=8,097) | Non-HypoPT (n=40,485) |
|------------------------------------|------------------|-----------------------|
| Age at index date,* mean±SD, years | 59±16.3 | 47±18.0 |
| Women,* % | 76.2 | 54.4 |
| Comorbidities, % | | |
| Gout* | 3.0 | 1.2 |
| Hypercalciuria* | 23.8 | 0.5 |
| Hypertension* | 43.7 | 25.2 |
| Nephrocalcinosis* | 0.6 | <0.1 |
| Nephrolithiasis* | 3.3 | 1.3 |
| Type 1 diabetes* | 2.8 | 1.1 |
| Type 2 diabetes* | 20.6 | 10.8 |
| Medication, % | | |
| Use of oral thiazide diuretics* | 17.1 | 9.9 |

*P<0.01 between cohorts.
HypoPT=hypoparathyroidism.

Figure 2. Time to First Instance of Nephrolithiasis by Patient Cohort During the Study Period

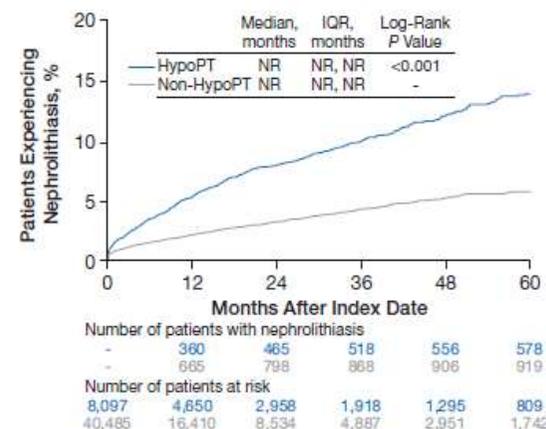
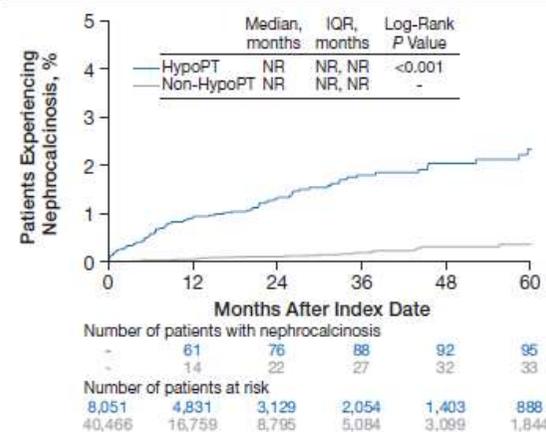


Figure 3. Time to First Instance of Nephrocalcinosis by Patient Cohort During the Study Period Among Patients Without Nephrocalcinosis During the Baseline Period



Langzeitkomplikationen

Renale Effekte bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus

Table 2. Risk of Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis Associated With Chronic Hypoparathyroidism

| Outcome | HR | 95% CI | P Value |
|--------------------------|-------|------------|---------|
| Nephrolithiasis* | | | |
| Unadjusted | 2.44 | 2.20–2.71 | <0.001 |
| Adjusted [†] | 1.81 | 1.60–2.04 | <0.001 |
| Nephrocalcinosis* | | | |
| Unadjusted | 10.37 | 6.96–15.45 | <0.001 |
| Adjusted [†] | 6.94 | 4.41–10.92 | <0.001 |

*Patients without HypoPT served as the reference group for all analyses.
[†]Multivariable Cox models adjusted for demographic (age, sex, race, region, and index year) and clinical (nephrolithiasis, gout, hypercalciuria, hypertension, type 1 diabetes, type 2 diabetes, thiazide diuretic use for nephrolithiasis, and hypercalciuria for nephrocalcinosis) characteristics at baseline.
 HR=hazard ratio, HypoPT=hypoparathyroidism.

Patienten mit chronischen Hypoparathyreoidismus haben ein höheres Risiko für Nephrocalcinose und Nephrolithiasis

Langzeitkomplikationen

Renale Effekte bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus

Table 1. Baseline Characteristics Among the Overall Patient Cohorts and Patients With CKD Stages 3 or 4 Cohorts During the 6 Months Before the Index Date

| Characteristic | Overall Patient Cohort | | Patients With CKD Stages 3 or 4 Cohort | |
|--|------------------------|-----------------------|--|----------------------|
| | HypoPT (n=3,097) | Non-HypoPT (n=40,485) | HypoPT (n=1,100) | Non-HypoPT (n=1,053) |
| CKD, defined by diagnosis codes and eGFR values, % | | | | |
| Stage 3 | 10.9* | 2.3 | 80.4* | 86.7 |
| Stage 4 | 2.7* | 0.3 | 19.6* | 13.3 |
| ESKD† | 2.8* | 0.4 | NA | NA |
| Comorbidities, % | | | | |
| Heart failure | 5.9* | 2.4 | 14.6* | 19.8 |
| Hypertension | 43.7* | 25.2 | 74.1* | 81.7 |
| Type 1 diabetes | 2.8* | 1.1 | 5.5 | 5.4 |
| Type 2 diabetes | 20.6* | 10.8 | 37.4* | 44.9 |

Figure 2. Time to First Instance of CKD Stages 3–5 During the Study Period Among Patients With No CKD During the Baseline Period

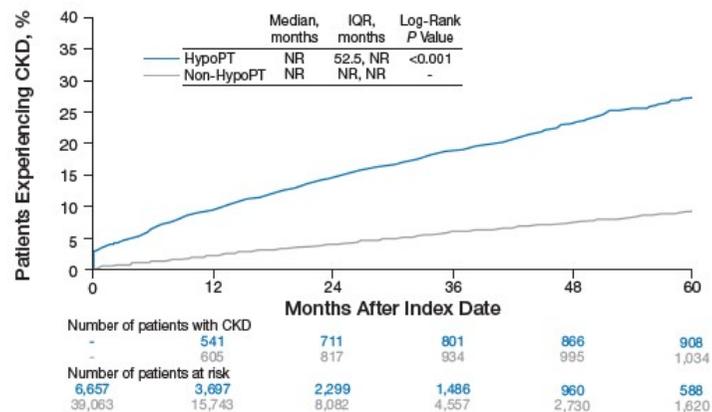


Figure 3. Time to First CKD Stage Progression During the Study Period Among Patients With CKD Stages 3 or 4 During the Baseline Period

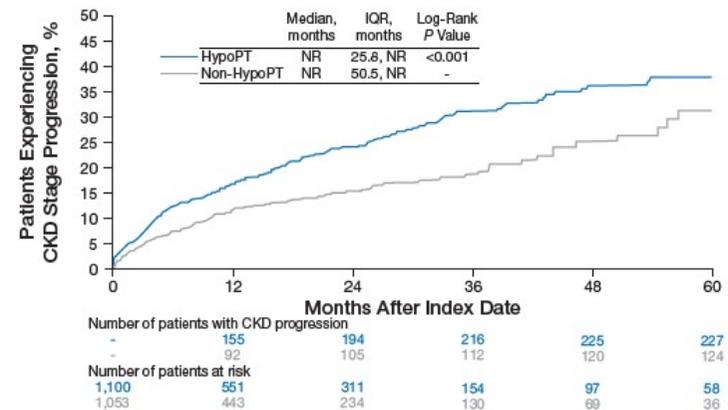
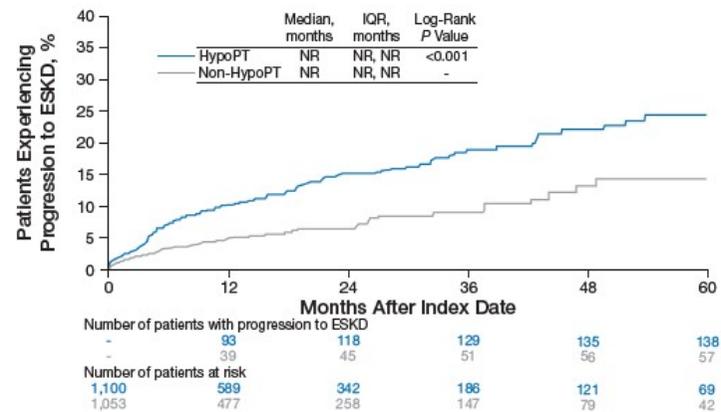


Figure 4. Time to First Progression to ESKD During the Study Period Among Patients With CKD Stages 3 or 4 During the Baseline Period



CKD=chronic kidney disease; ESKD=end-stage kidney disease; HypoPT=hypoparathyroidism; IQR=interquartile range; NR=not reached.

Langzeitkomplikationen

Renale Effekte bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus

Table 2. Cox Proportional Hazards Estimates for Risk of First Instance of CKD Stages 3–5, CKD Stage Progression, and Progression to ESKD in Patients With and Without Chronic Hypoparathyroidism

| Outcome | HR | 95% CI | P Value |
|--|------|-----------|---------|
| First instance of CKD stages 3–5 diagnosis,* estimated effect of diagnosis of HypoPT | | | |
| Unadjusted | 3.89 | 3.56–4.26 | <0.001 |
| Adjusted [†] | 2.57 | 2.35–2.82 | <0.001 |
| CKD stage progression,* estimated effect of diagnosis of HypoPT | | | |
| Unadjusted | 1.57 | 1.26–1.96 | <0.001 |
| Adjusted ^{†,‡} | 1.62 | 1.29–2.03 | <0.001 |
| CKD progression to ESKD,* estimated effect of diagnosis of HypoPT | | | |
| Unadjusted | 2.04 | 1.50–2.78 | <0.001 |
| Adjusted ^{†,‡} | 1.95 | 1.41–2.70 | <0.001 |

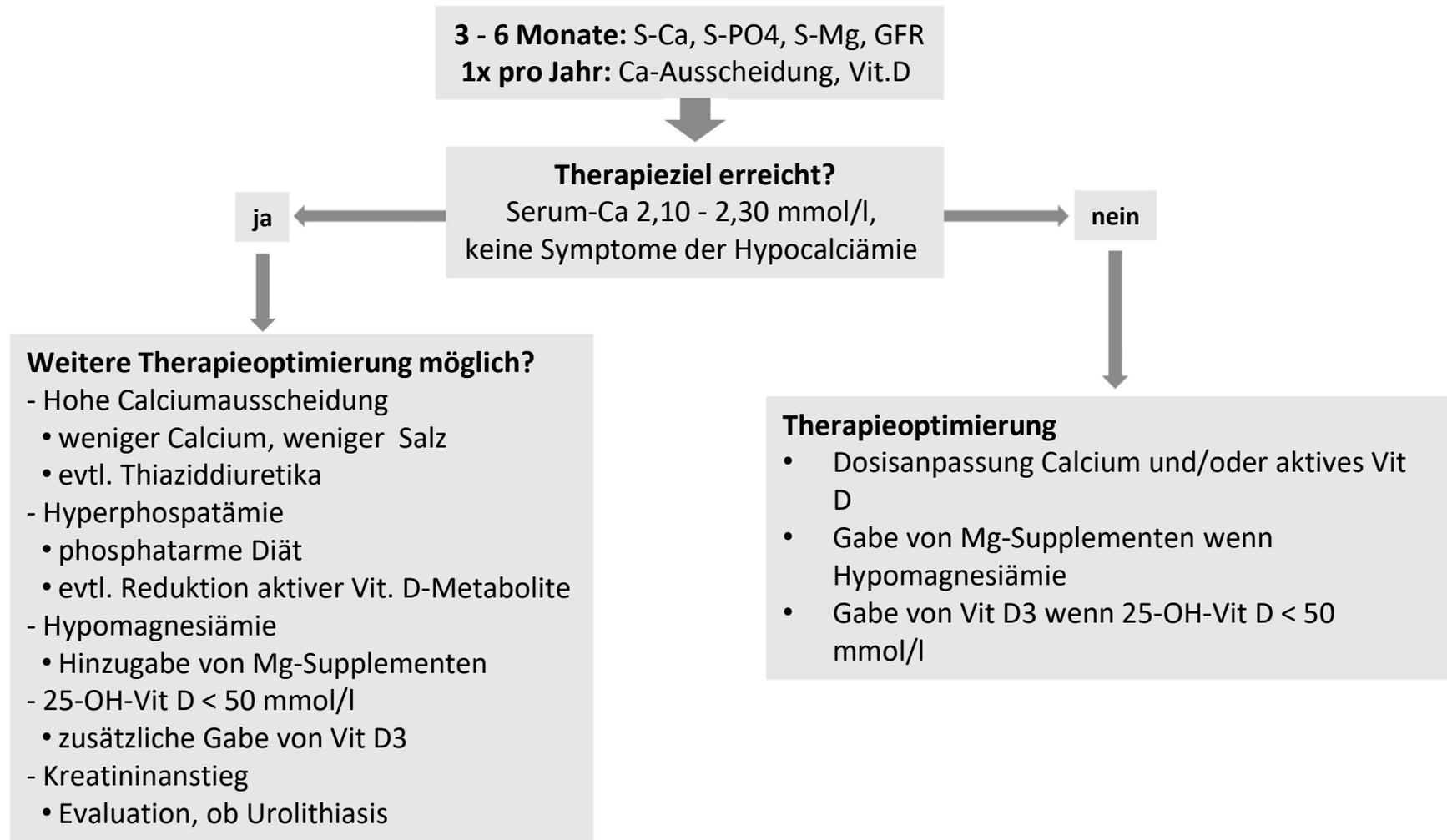
*Patients without HypoPT served as the reference group for all analyses.
[†]Multivariable Cox models adjusted for demographic (age, sex, race, region, and index year) and clinical (heart failure, hypertension, diabetes, and medication use) characteristics at baseline.
[‡]CKD stage progression and progression to ESKD models also adjusted for baseline CKD stage.
 CI=confidence interval; CKD=chronic kidney disease; ESKD=end-stage kidney disease; HR=hazard ratio; HypoPT=hypoparathyroidism.

Chronischer Hypoparathyreoidismus ist mit einem erhöhten Risiko einer eingeschränkte Nierenfunktion und Progression der Niereninsuffizienz assoziiert

Therapierisiken

- Konsequenz: regelmäßige Kontrolle der Urin-Calciumausscheidung
Obergrenze 300mg/24h (7,5 mmol)
- Bei Hypercalciurie
Thiazid (Chlortalidon 25 – 50 mg) \pm Kochsalzrestriktion
Indikation wenn Urincalcium > 250 mg (6,25 mmol)/24h

ESE Guidelines: Behandlung und Nachsorge der Patienten mit Hypoparathyreoidismus



Renal Function Change in Chronic Hypoparathyroidism Patients Treated with Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) and in a Historical Control Cohort Treated with Standard Therapy

Kristina Chen,¹ Taner Cavlar,² Mishaela Rubin,³ Fan Mu,⁴ Elyse Swallow,⁴ Jing Zhao,⁴ Jessie Wang,⁴ Alan Krasner,^{1*} Nicole Sherry,¹ James Signorovitch,⁴ Markus Ketteler,⁵ John Bilezikian³

Hintergrund

1. Standardtherapie mit oralem Kalzium und aktivem Vitamin D kann zu renalen Komplikationen führen
 - Nephrolithiasis
 - Nephrocalcinose
 - GFR-Abfall
2. Rekombinantes rhPTH (1-84) als Ergänzung der Kalzium/Vit D-Therapie
3. Phase-3-Studien: REPLACE, RELAY, RACE TRIAL zur Sicherheit und Wirksamkeit
4. Retrospektive Analyse über 5 Jahre Beobachtungszeit hinsichtlich renaler Effekte

Renal Function Change in Chronic Hypoparathyroidism Patients Treated with Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) and in a Historical Control Cohort Treated with Standard Therapy

Kristina Chen,¹ Taner Cavlar,² Mishaela Rubin,³ Fan Mu,⁴ Elyse Swallow,⁴ Jing Zhao,⁴ Jessie Wang,⁴ Alan Krasner,^{1*} Nicole Sherry,¹ James Signorovitch,⁴ Markus Ketteler,⁵ John Bilezikian³

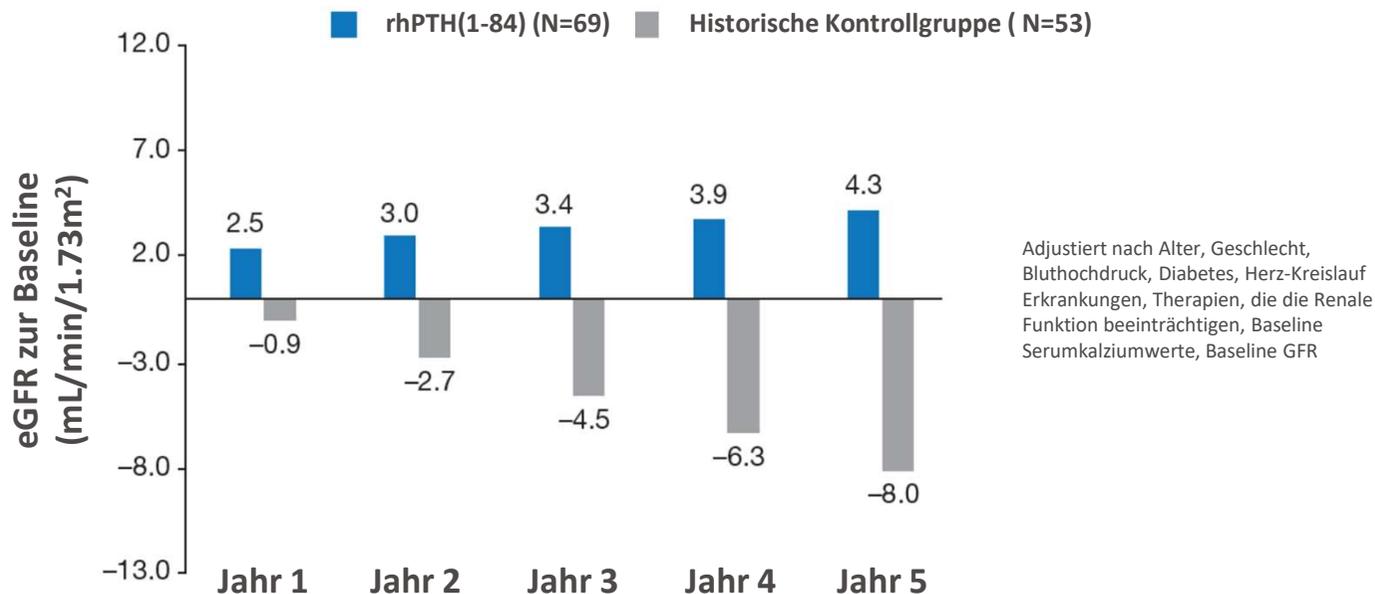
Methodik

- rhPTH(1-84)-Kohorte (n=69): Patienten aus der RACE-Studie und Columbia Studie
- eGFR-Auswertung (CKD-EPI)
- Serum-Kreatinin < 1,5 mg/dl
- Historische Kontroll-Kohorte (n=53): Patientendaten aus Gesundheitdatenbank (USA)

Renal Function Change in Chronic Hypoparathyroidism Patients Treated with Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) and in a Historical Control Cohort Treated with Standard Therapy

Kristina Chen,¹ Taner Cavlar,² Mishaela Rubin,³ Fan Mu,⁴ Elyse Swallow,⁴ Jing Zhao,⁴ Jessie Wang,⁴ Alan Krasner,^{1*} Nicole Sherry,¹ James Signorovitch,⁴ Markus Ketteler,⁵ John Bilezikian³

Retrospektive Analyse und GFR-Hochrechnung



Die geschätzte Veränderung der eGFR nach 5 Jahren betrug +4,3 versus -8,0 mL/min/1.73mm² in der rhPTH(1-84) behandelten vs. der nicht behandelten Kohorte

Schlussfolgerung

- Nephrokalzinose und (symptomatische) Nephrolithiasis
 - durch konventionelle Standardtherapie begünstigt
- Hyperphosphatämie
 - Verlust der phosphaturischen Wirkungen von PTH
 - begünstigt durch Vitamin D-Derivate (intestinale Phosphatabsorption)
 - erhöhtes Risiko für extraossäre Kalzifikationen
- Epidemiologische Studien ergeben Hinweise auf eine schlechtere Nierenfunktion bzw. einen beschleunigten Nierenfunktionsverlust bei Hypoparathyreoidismus
- rhPTH(1-84) reduziert die renale Calciumausscheidung, induziert Phosphaturie und senkt damit die Serum Phosphatspiegel, erhöht die renale 1-alpha-Hydroxylierung von Vitamin D
 - Prognose direkter und indirekter renaler Manifestationen bei Hypoparathyreoidismus wird verbessert