

Journal für

Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Vorgehen bei renal bedingtem Hyperparathyroidismus

Jehle PM

*Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2012; 5 (1), 20-24*



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der



Österreichischen Gesellschaft für
Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the



Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Vorgehen bei renal bedingtem Hyperparathyroidismus

P. M. Jehle

Kurzfassung: Bei chronischer Niereninsuffizienz kommt es durch Hyperphosphatämie, verminderte Spiegel von Vitamin D und die metabolische Azidose zu einem Anstieg von Parathormon (PTH). Ein über längere Zeit bestehender Hyperparathyroidismus verursacht eine Erhöhung des Knochenumsatzes, der zu einer starken Entkalkung des Skeletts, zu Frakturen und zu Gefäß- und Weichteilverkalkungen führen kann. Wirksame Therapieoptionen zur Behandlung des HPT sind Vitamin D und/oder Cinacalcet sowie eine gute Kontrolle der Hyperphosphatämie unter Beachtung der Kalziumbilanz. Unter Beachtung der Zielwerte für Kalzium, Phosphat und PTH gilt es,

den Knochenstoffwechsel in einem leicht gestiegenen Bereich zu halten, um insbesondere eine „Low-turnover“-Osteodystrophie zu vermeiden.

Schlüsselwörter: renaler Hyperparathyroidismus, Vitamin D, Cinacalcet, Phosphatbinder

Abstract: Strategies in Renal Hyperparathyroidism. In chronic kidney disease, hyperparathyroidism develops due to impaired renal phosphate excretion, low levels of vitamin D, and metabolic acidosis. Hyperparathyroidism increases bone turnover which can lead to demineralisation of the skeleton, bone fractures, as well as calcifications of soft tissue and blood vessels. Renal HPT can be treated by administration of vitamin D and/or cinacalcet as well as optimized phosphate control and balanced calcium metabolism. Target levels of phosphate, calcium, and PTH should be considered and bone metabolism should be kept at a slightly elevated level to prevent low turnover osteodystrophy. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (1): 20–4.**

neralisation of the skeleton, bone fractures, as well as calcifications of soft tissue and blood vessels. Renal HPT can be treated by administration of vitamin D and/or cinacalcet as well as optimized phosphate control and balanced calcium metabolism. Target levels of phosphate, calcium, and PTH should be considered and bone metabolism should be kept at a slightly elevated level to prevent low turnover osteodystrophy. **J Klin Endokrinol Stoffw 2012; 5 (1): 20–4.**

Key words: renal hyperparathyroidism, vitamin D, cinacalcet, phosphate binders

Einleitung

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz beeinflusst der renale Hyperparathyroidismus (HPT) nicht nur den Knochenstoffwechsel [1], sondern trägt wesentlich zu der stark erhöhten kardiovaskulären Mortalität chronisch nierenkranker Patienten bei (Abb. 1). So sind in den vergangenen Jahren Studien und Leitlinien veröffentlicht worden, die einen engen Zusammenhang zwischen Veränderungen des Knochenstoffwechsels und kardiovaskulärer Kalzifizierung nachweisen [2–4].

Bereits Virchow postulierte 1877 in seiner Beschreibung von Kalkmetastasen eine Verbindung zwischen Nierenfunktion und Knochenerkrankung [5]. 1883 beschrieb Lucas eine Form der spät auftretenden Rachitis bei einem Adoleszenten mit Albuminurie [6]. Die Vergrößerung der Nebenschilddrüse wurde erstmals 1905 von MacCallum beschrieben [7]. Seit diesen Pionierarbeiten sind > 100 Jahre vergangen. In den vergangenen 20 Jahren wurden wichtige Regulatoren des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels und deren Implikationen für die Pathogenese des renalen HPT identifiziert (Tab. 1).

Pathogenese des renalen HPT

Der renale HPT entsteht bereits im Übergang vom Stadium 2 in das Stadium 3 (GFR 30–59 ml/Min./1,73 m²) der chronischen Niereninsuffizienz. In diesem Stadium kann bei den meisten Patienten schon ein Vitamin-D-Mangel nachgewiesen werden, der bereits zu einem leichten Anstieg des PTH führt. Mit zunehmender Niereninsuffizienz treten dann auch ein Verlust der renalen Calcitriolsynthese und ein weiterer

Anstieg des PTH ein [1, 10–12]. Die im Stadium 3 der Niereninsuffizienz dann ebenfalls nachlassende renale Phosphatausscheidung führt zur Hyperphosphatämie, die in der Pathogenese des renalen HPT eine entscheidende Rolle spielt. Sowohl die Hypokalziämie als auch die Hyperphosphatämie stimulieren jeweils unabhängig voneinander die PTH-Sekretion. Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23) ist eine weitere Einflussgröße, dessen Funktion und Wirkung in den vergangenen Jahren zunehmend Beachtung gefunden hat. Bei steigenden Phosphatspiegeln wird FGF-23 von Osteoblasten vermehrt gebildet. Die steigenden FGF-23-Spiegel vermindern die renale Calcitriolsynthese durch eine Hemmung der 1 α -Hydroxylase und einen gesteigerten Calcitriolabbau durch

Tabelle 1: In den vergangenen 20 Jahren identifizierte Regulatoren des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels

Regulation der Kalziumhomöostase	Calcium-sensing-Rezeptor [8]
Regulation der renalen Phosphatausscheidung	FGF-23 [9]
Hemmung der Kalzium-Phosphat-Präzipitation im Gewebe	Fetuin A [3]

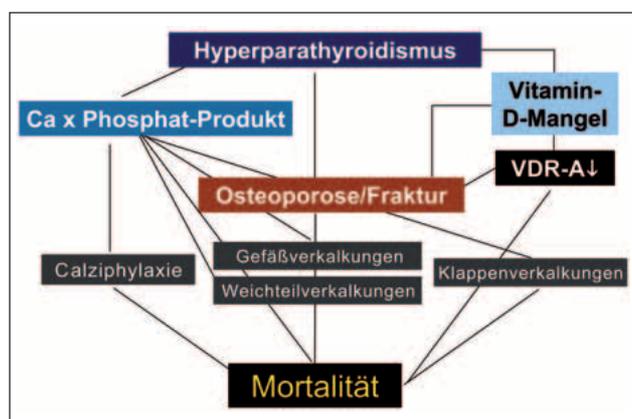


Abbildung 1: Auswirkungen des renalen HPT auf den Knochenstoffwechsel und die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. VDR-A: Vitamin-D-Rezeptoraktivierung

Eingelangt am 7. September 2011; angenommen am 30. Oktober 2011

Aus der Klinik für Innere Medizin I, Ev. Krankenhaus Paul-Gerhardt-Stift, Lutherstadt Wittenberg, Deutschland

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. med. Peter M. Jehle, Klinik für Innere Medizin I, Ev. Krankenhaus Paul-Gerhardt-Stift, D-06886 Lutherstadt Wittenberg, Paul-Gerhardt-Straße 42–45; E-Mail: p.jehle@pgdiakonie.de

Stimulation des Calcitriol-abbauenden Enzyms 24 α -Hydroxylase. Somit wird die renale Rückresorption von Phosphat durch Calcitriol unterbunden [9]. Neben seiner Wirkung als „Phosphatonin“ ist FGF-23 auch an der Ausbildung von Gefäß-, Klappen- und Weichteilverkalkungen beteiligt [13].

Im Verlauf des renalen HPT kommt es bei vielen Patienten bereits vor dem Stadium der Dialysepflichtigkeit zu einem knotigen Umbau der Nebenschilddrüsen (Abb. 2). Diese knotigen Areale weisen eine geringere Dichte an Vitamin-D- und Calcium-sensing-Rezeptoren (CaR) auf und zeigen ein höheres Proliferationspotenzial [14]. Diese Vorgänge erschweren die kalziuminduzierte Inhibierung der PTH-Sekretion in der Nebenschilddrüsenzelle. In den vergangenen Jahren wurden mehrere Substanzen entwickelt, welche die Wirkung von Kalzium nachahmen (Kalzिमimetika) und zum Abfall des PTH führen [15, 16].

■ Renaler HPT, Knochenstoffwechsel, Gefäßverkalkungen und Mortalität

Mit fortschreitender chronischer Niereninsuffizienz und ansteigenden PTH-Spiegeln wird eine Zunahme des Knochenumsatzes mit überwiegendem Knochenverlust beobachtet. Da PTH beim niereninsuffizienten Patienten nicht mehr pulsatil sezerniert wird, sondern eine zunehmende tonische Erhöhung der Spiegel eintritt, überwiegt die osteokatabole Wirkung des PTH. Es resultiert ein gesteigerter Knochenumbau mit erhöhter Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten (histopathologisch: Osteitis fibrosa; klinisch und im Labor: „High-turnover“-Osteopathie [HTO]). Der Serum-Kalziumspiegel liegt durch die gesteigerte Knochenresorption meist im Normbereich, kann aber durch eine verminderte renale Kalziumausscheidung bereits erhöht sein. Die erhöhte Kalzium- und Phosphatmobilisation aus dem Knochen verstärkt die durch die nachlassende Nierenfunktion bedingte Hyperphosphatämie noch weiter. Ein Teil des Kalziums wird vom überschüssigen Phosphat komplexgebunden. Überschreitet das Kalzium-Phosphat-Produkt den Wert von 5,0–5,5 mmol/l², kann es zu Ablagerungen von Kalzium-Phosphat-Komplexen im Gewebe und im Gefäßsystem kommen, die von der Konzentration zirkulierender und gewebsständiger Kalzifizierungsinhibitoren (z. B. Fetuin A) entscheidend moduliert werden [3]. Die Prognose der Patienten wird durch Weichteil- und Gefäßverkalkungen entscheidend verschlechtert [3, 4, 17]. Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist das Risiko für Nierenkranke, an einer kardiovaskulären Komplikation zu versterben, 10–30-fach höher.

■ Klinik des renalen HPT

Drei Leitsymptome weisen anamnestisch und klinisch auf das Vorliegen eines renalen HPT hin:

1. Patienten klagen oftmals über schlecht lokalisierbare Knochenschmerzen im Bereich des Achsenskeletts, der Rippen und der Hüft-, Knie- und Sprunggelenke.
2. Auftreten von Spontanfrakturen an Rippen, Wirbelkörpern und im Bereich der Hüftgelenke.
3. Muskelschwäche vor allem der proximalen Beinmuskulatur (Patient kann nicht ohne Zuhilfenahme der Arme aus dem Sitzen aufstehen).

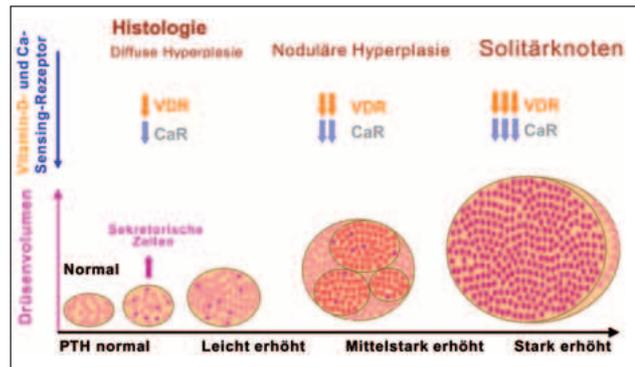


Abbildung 2: Veränderungen der Nebenschilddrüse beim progredienten sekundären Hyperparathyroidismus. Angelehnt an Daten aus [14] und nach eigenen Studiendaten. CaR: Calcium-sensing-Rezeptor; VDR: Vitamin-D-Rezeptor.

Klinisch weist eine disproportionale Abnahme der Körpergröße auf Sinterungsfrakturen von Wirbelkörpern und damit eine manifeste Osteoporose hin. Nach neueren epidemiologischen Erhebungen besteht bei bis zu 70 % der Patienten mit renaler Osteopathie eine signifikante Reduktion der Knochenmasse (sekundäre Osteoporose) [2, 18]. Bei Dialysepatienten stellt die Knochenmasse an der Hüfte einen unabhängigen Prädiktor für die kardiovaskuläre Mortalität dar [19]. Am höchsten ist das Mortalitätsrisiko bei der Calciphylaxie [1, 2] und bei Patienten mit Malnutritions-Inflamations-Anämie-(MIA-) Syndrom [20].

■ „High-turnover“- versus „Low-turnover“-Osteopathie

Im Verlauf der Behandlung des renalen HPT kann sich aus der klassischen „High-turnover“-Osteopathie (HTO) eine „Low-turnover“-Osteopathie (LTO) entwickeln. Die LTO, auch adyname Osteopathie genannt, zeichnet sich durch niedrige PTH-Spiegel (< 3-fache Erhöhung des oberen Normbereichs) aus und ist durch eine verminderte Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität charakterisiert. Die alkalische Phosphatase und die Phosphatkonzentration sind nur marginal erhöht, die Serum-Kalziumkonzentration kann normal bis erhöht sein. Während die LTO noch vor einigen Jahren lediglich auf eine Aluminiumakkumulation im Rahmen der Therapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern zurückgeführt wurde, sind in den vergangenen Jahren weitere Risikofaktoren identifiziert worden (Tab. 2). Am wichtigsten sind die erhöhte Zufuhr von Kalzium (kalziumhaltige Phosphatbinder, zu hohes Dialysatkalzium) sowie die zu hoch dosierte Gabe von aktiven Vitamin-D-Metaboliten [2]. Welche Rolle Strontium im Dialysat spielt, ist noch nicht abschließend geklärt.

Die LTO sollte unbedingt vermieden werden, da der Knochen seine puffernden Eigenschaften im Sinne eines Speichers für Kalzium und Phosphat verliert [2, 10]. Der verminderte Einbau von Kalzium und Phosphat in den Knochen begünstigt dabei die Verkalkung der Gefäße und Weichteile [3, 4]. Die im Jahr 2003 erschienenen „Dialysis Outcome Quality Improvement“- (K/DOQI-) Leitlinien der National Kidney Foundation (NKF) empfehlen deshalb, die Parathormonspiegel im 3–6-Fachen des Normbereichs zu halten (150–300 pg/ml) [21]. Die HTO bzw. LTO sind zu vermeiden, die Serumspiegel von Kalzium und Phosphat sind im unteren Zielbereich zu halten.

Tabelle 2: Risikofaktoren für die Entwicklung einer „Low-turn-over“-Osteopathie (LTO)

- Grunderkrankung, z. B. Diabetes mellitus Typ 1 (Osteoblastendysfunktion)
- Art und Dauer der Dialysebehandlung (Peritonealdialyse: höhere Inzidenz der LTO vs. Hämodialyse: höhere Inzidenz für die HTO)
- Patientenalter (Mangel an Osteoblastenvorläuferzellen)
- Kalziumüberladung (Übertherapie mit Vitamin D oder Kalzium)
- Aluminium- bzw. Strontiumüberladung
- Parathyroidektomie (nicht obligat; s. parathyreopriver Hypoparathyroidismus)
- Medikamente (Kortikosteroide, Immunsuppressiva)

Tabelle 3: Indikationen für die Durchführung einer Knochenbiopsie bzw. die Bestimmung von Knochenmarkern

- Vorliegen und Ausmaß des Hyperparathyroidismus
- Ansprechen des Knochens auf PTH (PTH-Resistenz)
- Vorliegen einer LTO
- Bestimmung der Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität
- Ausschluss eines Vitamin-D-Mangels
- Ausschluss einer Aluminiumüberladung

Die 2009 erschienenen „Kidney Disease Improving Global Outcome“- (KDIGO-) Leitlinien [4] empfehlen bei Dialysepatienten mit renalem HPT, die Parathormonspiegel zwischen 100–600 pg/ml zu halten und Extremwerte zu vermeiden. Die Kalziumspiegel sollten niedrig normal gehalten werden, die Phosphatwerte sogar im Normbereich (< 1,49 mmol/l).

■ Diagnostik

Das sensitivste radiologische Zeichen eines renalen HPT sind subperiostale Erosionen der Phalangen. Weitere Zeichen sind die Aufsplitterung der Kortikalis oder der Nachweis von Knochenzysten. Für Verlaufskontrollen sind die Handaufnahmen diagnostisch wertvoll. Der Nachweis großer Knochenzysten wie bei der Osteitis fibrosa cystica von Recklinghausen (histologisch als „brauner Tumor“ beschrieben) ist zum Glück heute nur noch selten anzutreffen. Eine osteodensitometrische Messung der Knochendichte ist bei Dialysepatienten wegen der Koexistenz von Weichteilverkalkungen mit einem höheren Fehler behaftet [22, 23]. Der diagnostische Goldstandard zur Beurteilung des Knochens bei renaler Osteopathie ist und bleibt die Knochenhistologie [18, 23]. In

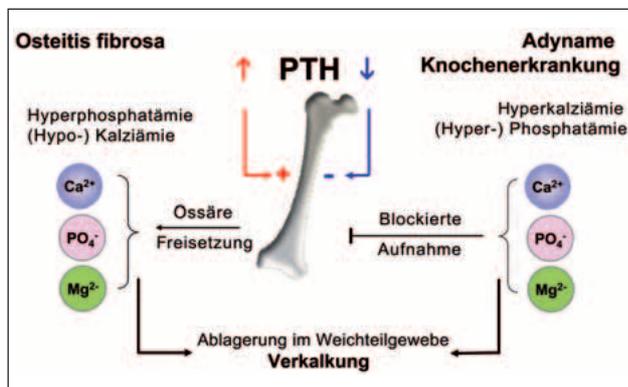


Abbildung 3: Beziehung zwischen Knochenumsatz, Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel, PTH-Status und Weichteilverkalkung. Mod. nach [Drüeke T. ISN-NEXUS Meeting, Kopenhagen, Oktober 2006].

Tabelle 4: Sensitivität, Spezifität, prädiktiver Wert und Grenzwert verschiedener Parameter zur Diagnostik eines renalen HPT (knochenbiopsiekontrollierte Daten [10]).

	Sensitivität (%)	Spezifität (%)	Prädiktiver Wert (%)	Grenzwert
Kreatinin	50	76	85	2,9 mg/dl
Kreatinin-Clearance	6	93	73	49 ml/Min./KOF
Phosphat	27	95	94	1,54 mmol/l
AP	55	76	86	89 IU
PTH	22	93	90	54 pg/ml

AP: Alkalische Phosphatase; PTH: Parathormon; KOF: Körperoberfläche

den vergangenen Jahren wurde eine Reihe von Knochenmarkern entwickelt, deren diagnostische Sensitivität und Spezifität anhand knochenhistologischer Untersuchungen evaluiert wurden. In Tabelle 3 sind verschiedene Indikationen für die Durchführung einer Knochenbiopsie bzw. für die Bestimmung von Knochenmarkern aufgezeigt.

Die Wirkung des PTH auf den Knochenumsatz kann durch die simultane Messung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP, Ostase) und in ausgewählten Fällen auch der tartratesistenten sauren Phosphatase (TRAP-5b) besser abgeschätzt werden. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann die Bestimmung der Gesamt-AP zusammen mit PTH, Phosphat und der Nierenfunktion gute Hinweise auf das Vorliegen eines renalen HPT in der Knochenhistologie liefern (Tab. 4).

■ Therapie

Bei der Therapie des renalen HPT sollte immer die Aufnahmekapazität des Knochens für Kalzium und Phosphat erhalten bleiben. Unter Beachtung der Zielwerte für Kalzium, Phosphat und PTH (KDIGO-Leitlinie [4]) gilt es, extreme Situationen wie die HTO oder LTO zu vermeiden (Abb. 3).

Dialysatkalzium/Phosphatbindung

Die optimale Konzentration des Dialysatkalziums liegt für Langzeitpatienten etwas unterhalb von 1,5 mval/l. In einer eigenen Studie [24] konnten wir zeigen, dass bei Patienten mit LTO durch eine Erniedrigung des Dialysatkalziums von 1,75 auf 1,25 mval/l über 2 Jahre ein Anstieg der PTH-Spiegel bei abfallenden Kalzium- und Phosphatspiegeln induziert werden kann. Bei den meisten Patienten ist die Gabe von oralen Phosphatbindern notwendig. Bei Verschreibung von Phosphatbindern sollte die Zulassungslage beachtet werden. Bei den kalziumhaltigen Phosphatbindern (Kalziumkarbonat, Kalziumacetat) kann der freie, nicht zur Phosphatbindung verwendete Kalziumanteil zum Ausgleich einer bestehenden Hypokalziämie zu Beginn der chronischen Niereninsuffizienz genutzt werden. Sevelamer, ein kalziumfreier kationischer Phosphatbinder, bewirkt eine effektive Senkung des Kalzium-Phosphat-Produkts, eine Senkung der Harnsäure im Serum sowie eine Reduktion des LDL-Cholesterins um ca. 30 %. Mehrere Studien zeigten eine geringere Zunahme der Verkalkung unter der Therapie mit Sevelamer im Vergleich zu kalziumhaltigen Phosphatbindern [25, 26]. Der kalziumfreie Phosphatbinder Lanthankarbonat weist über einen weiten pH-Bereich

(sowohl im sauren als auch alkalischen Milieu) eine hohe Phosphatbindungskapazität auf. Obwohl Lanthan chemisch Ähnlichkeit zu Aluminium besitzt, konnte doch anhand der tierexperimentellen Forschung eine kumulative Toxizität von Lanthancarbonat ausgeschlossen werden [27]. Unter der Therapie mit Lanthan zeigten sich ebenfalls ein günstiger Verlauf auf die Knochenhistologie [28] und eine verminderte Progression extraossärer Verkalkungen [29].

Vitamin-D-Therapie

Die komplexen Veränderungen des Knochens (z. B. Mineralisationsstörungen, Osteopenie bzw. Osteoporose) bedürfen immer einer supportiven Therapie mit Vitamin D. Die Therapie mit nativem Vitamin D (z. B. Cholecalciferol) sollte bereits in den frühen Stadien der Niereninsuffizienz erfolgen, da der Vitamin-D-Mangel ein früher Risikofaktor für die Entstehung eines renalen HPT ist [30]. Mit abnehmender Nierenfunktion kommt es auch zu einem Mangel an Calcitriol, der mit aktiven Vitamin-D₃-Metaboliten (z. B. Alfacalcidol, Startdosis 0,25 µg/Tag) ausgeglichen werden kann. Mit dieser Therapie kann das Entstehen eines renalen HPT und/oder seine Progression bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz vermieden werden [10]. Seit einigen Jahren steht in Österreich auch das in den USA in der Therapie des renalen HPT etablierte Paricalcitol (1- α -hydroxyliertes Vitamin D₂) zur Verfügung. Paricalcitol führt aufgrund seiner geringeren Bindung an den VDR-Rezeptor des Darms im Vergleich zu Calcitriol zu einer signifikanten Verminderung der Zahl und Dauer hyperkalzämischer Episoden. Im Vergleich zu Calcitriol wird nach VDR-Bindung auch eine Reihe von Genen unterschiedlich moduliert [31]. Die Vitamin-D-Therapie wirkt nicht nur am Knochen und an der Nebenschilddrüse, sondern beeinflusst auch andere Gewebe und Organsysteme, wie das Immunsystem, das Myokard, Arterien, endokrine Organe, Leber, Gehirn und Lungen [11]. Alle diese Gewebe weisen Vitamin-D-Rezeptoren auf. Anhand von Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine verminderte VDR-Aktivierung zu einem Anstieg der Plasma-Renin-Konzentration und folglich zu einer Erhöhung des Blutdrucks führt. Die dadurch verursachte myokardiale Hypertrophie fördert die Ausbildung einer chronischen Herzinsuffizienz. Interessant ist, dass klinische Studien eine Korrelation zwischen der zirkulierenden Konzentration von Calcitriol und Renin aufzeigen konnten. So konnte nachgewiesen werden, dass eine VDR-Bindung und -Aktivierung (z. B. durch aktive Vitamin-D-Metabolite) zu einer Abnahme der zirkulierenden Spiegel des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) und von Angiotensin-II führt [31, 32]. Weitere Effekte der VDR-Aktivierung sind ein Anstieg des Apolipoprotein A1 und des HDL-Cholesterins sowie eine Erhöhung der Immunität gegenüber oxidierten Lipoproteinen, die einer Progression der Atherosklerose entgegenwirken. In retrospektiven Studien konnte an einem großen Patientenkollektiv in den USA ein Überlebensvorteil für Paricalcitol im Vergleich zu Calcitriol gezeigt werden, der auch nach Wechsel des aktiven Vitamin-D-Präparats nachweisbar war [33]. Ob dies durch unterschiedliche genomische Wirkungen nach VDR-Aktivierung oder nur durch die geringere enterale Aufnahme von Kalzium und Phosphat bedingt ist, muss in weiteren Untersuchungen geklärt werden. Eine kleinere Studie konnte auch für Alfacalcidol eine Verminderung der kardiovaskulären Mortalität nachweisen [34].

Kalzimimetika

Cinacalcet wurde umfassend in präklinischen und klinischen Studien getestet und führt nicht nur zu einer potenten, dosisabhängigen und zeitlich limitierten Absenkung der PTH-Spiegel, verursacht durch eine Hemmung der PTH-Synthese und -Sekretion, sondern auch zu einer Inhibierung der Nebenschilddrüsenproliferation und Hyperplasie. Über die Senkung des PTH bewirkt Cinacalcet auch eine signifikante Verminderung des Kalzium-Phosphat-Produkts um ca. 20 %. Unter der Therapie mit Cinacalcet war eine signifikante Reduktion der Parathyreoidektomie, der Frakturrate und der Hospitalisationen aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse nachzuweisen [15]. Bei Gabe von Kalzimimetika ist die Substitution mit Cholecalciferol (der Mangel führt unabhängig von Calcitriol zur Entstehung eines sekundären Hyperparathyroidismus) und aktivem Vitamin D (VDR-Aktivierung und kardiovaskuläres System) sinnvoll. Dies gilt insbesondere für Patienten, bei denen aufgrund eines autonomen Hyperparathyroidismus mit kritischem Kalzium-Phosphat-Produkt über längere Zeit keine Vitamin-D-Metabolite gegeben werden konnten. Bei diesen Patienten sind die Vitamin-D-Spiegel pathologisch erniedrigt. Kalzimimetika und Vitamin D ergänzen sich aufgrund ihrer Wirkungs- und Nebenwirkungsprofile in nahezu idealer Weise.

Parathyreoidektomie

Bei Vorliegen eines autonomen HPT, der auf eine medikamentöse Therapie mit Cinacalcet und aktive Vitamin-D-Metabolite nicht mehr anspricht, besteht unverändert die Indikation zur Parathyreoidektomie [4]. Hier haben wir und andere bei Patienten ohne Option auf eine Nierentransplantation mit der totalen Parathyreoidektomie ohne Autotransplantation gute Erfahrungen gemacht [35–37].

■ Relevanz für die Praxis

Der renale HPT führt zu einer erheblichen Zunahme der Morbidität und Mortalität des niereninsuffizienten Patienten. Zur Prävention des renalen HPT sind der Ausgleich des Vitamin-D-Mangels, die Gabe aktiver Vitamin-D-Metabolite und die Therapie der Hyperphosphatämie ab einer dauerhaften Einschränkung der GFR < 50–60 ml/Min. wirksam. Die Vitamin-D-Therapie hat aufgrund ihrer pleiotropen und wahrscheinlich anti-atherogenen Effekte auch einen Stellenwert in der Langzeittherapie. Neue Medikamente wie das Kalzimimetikum Cinacalcet, das aktive Vitamin-D-Analogon Paricalcitol und die kalziumfreien Phosphatbinder Sevelamer und Lanthanumkarbonat haben die Therapie der renalen Osteopathie entscheidend verbessert und tragen dazu bei, dass bei mehr Patienten die in den Leitlinien empfohlenen Referenzwerte für PTH, Serum-Kalzium und Phosphat erreicht werden können [4, 21]. Dadurch wird die Notwendigkeit der Parathyreoidektomie, die bei Patienten mit autonomem HPT immer indiziert ist, in den nächsten Jahren weiter zurückgehen.

■ Interessenkonflikt

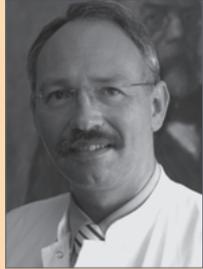
Der Autor hat an mehreren Symposien zur Therapie des renalen HPT teilgenommen und Vortragshonorare der Firmen Abbott, Amgen, Fresenius, Genzyme, Leo und Shire erhalten.

Literatur:

1. Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, et al. Renal osteodystrophy: new insights in pathophysiology and treatment modalities with special emphasis on the insulin-like growth factor system. *Nephron* 1998; 79: 249–64.
2. Brandenburg VM, Floege J. Adynamic bone disease – bone and beyond. *NDT Plus* 2008; 3: 135–47.
3. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003; 361: 827–33.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; 113: S1–S130.
5. Virchow R. Kalk-Metastasen. *Arch Pathol Anat Physiol* 1877; 8: 103–7.
6. Lucas RC. On a form of late rickets associated with albuminuria, rickets of adolescents. *Lancet* 1883; 1: 993–4.
7. MacCallum WG. Tumor of the parathyroid gland. *John Hopkins Hosp Bull* 1905; 16: 87–9.
8. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993; 366: 575–80.
9. White KE, Jonsson KB, Carn G, et al. The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 497–500.
10. Hamdy NA, Kanis JA, Beneton MN, et al. Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure. *BMJ* 1995; 310: 358–63.
11. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357: 266–81.
12. Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 809–13.
13. Bernheim J, Benchetrit S. The potential roles of FGF23 and Klotho in the prognosis of renal and cardiovascular diseases. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 2433–8.
14. Tominaga Y, Takagi H. Molecular genetics of hyperparathyroid disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 336–41.
15. Cunningham J, Danese M, Olson K, et al. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2005; 68: 1793–800.
16. 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.
17. London GM, Marty C, Marchais SJ, et al. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1943–51.
18. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC. Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 1368–76.
19. Taal MW, Roe S, Masud T, et al. Total hip bone mass predicts survival in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: 1116–20.
20. Jehle PM, Rehm K, Jentzsch M. Ernährung bei Niereninsuffizienz: Spagat zwischen Nephroprotektion und Vermeidung einer Malnutrition. *Nephrologe* 2008; 3: 108–17.
21. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 (Suppl 3): S1–S201.
22. Brandenburg V, Fassbender WJ, Karges W, et al. Frakturrisiko bei Dialysepatienten – Welche Therapieoptionen gibt es? *Osteologie forum* 2007; 13: 1–10.
23. Lehmann G, Ott U, Stein G, et al. Renal osteodystrophy after successful renal transplantation: a histomorphometric analysis in 57 patients. *Transplant Proc* 2007; 39: 3153–8.
24. Fiedler R, Deuber HJ, Langer T, et al. Effects of reduced dialysate calcium on calcium-phosphorus product and bone metabolism in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2004; 96: c3–c9.
25. Qunibi WY, Hootkins RE, McDowell LL, et al. Treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients: The Calcium Acetate Renigel Evaluation (CARE Study). *Kidney Int* 2004; 65: 1914–26.
26. Qunibi W, Moustafa M, Muenz LR, et al.; CARE-2 Investigators. A 1-year randomized trial of calcium acetate versus sevelamer on progression of coronary artery calcification in hemodialysis patients with comparable lipid control: the Calcium Acetate Renigel Evaluation-2 (CARE-2) study. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 952–65.
27. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 2217–24.
28. D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol TM) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int* 2003; 63: S73–S78.
29. Toussaint ND, Lau KK, Polkinghorne KR, et al. Attenuation of aortic calcification with lanthanum carbonate versus calcium-based phosphate binders in haemodialysis: A pilot randomized controlled trial. *Nephrology (Carlton)* 2011; 16: 290–8.
30. Ghazali A, Fardellone P, Pruna A, et al. Is low plasma 25-(OH)vitamin D a major risk factor for hyperparathyroidism and Looser's zones independent of calcitriol? *Kidney Int* 1999; 55: 2169–77.
31. Wu-Wong JR, Nakane M, Ma J, et al. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 2006; 186: 20–8.
32. Xiang W, Kong J, Chen S, et al. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288: E125–E132.
33. Teng M, Wolf M, Lowrie E, et al. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med* 2003; 349: 446–56.
34. Shoji T, Shinohara K, Kimoto E, et al. Lower risk for cardiovascular mortality in oral 1alpha-hydroxy vitamin D3 users in a haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 179–84.
35. Hampl H, Steinmüller T, Fröhling P, et al. Long-term results of total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with and without renal failure. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 161–70.
36. Lorenz K, Ukkat J, Sekulla C, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism: experience with a qPTH-controlled protocol. *World J Surg* 2006; 30: 743–51.
37. Stracke S, Jehle PM, Sturm D, et al. Clinical course after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with end-stage renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 304–11.

Prof. Dr. med. Peter M. Jehle

1984–1990 Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm mit Studienaufenthalten in Wien und Ohio/USA. 1990 Promotion summa cum laude zum Doktor der Medizin, 2000 Habilitation im Fach Innere Medizin an der Universität Ulm. 1998 Facharzt für Innere Medizin und Qualifikation als Diabetologe DDG. 1999 und 2000 Teilgebietsbezeichnungen Nephrologie und Endokrinologie. Seit 2002 Chefarzt der Klinik für Innere Medizin I am Evangelischen Krankenhaus der Paul-Gerhardt-Stiftung in Lutherstadt Wittenberg, einem akademischen Lehrkrankenhaus der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, sowie leitender Arzt im KfH-Nierenzentrum Wittenberg.



Erratum

In Ausgabe 4/2011 des *Journals für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel* wurde im Beitrag von G. Finkenstedt zu „Nebennierenerkrankungen mit Blutdruckproblemen: Primärer Hyperaldosteronismus und Phäochromozytom“ auf Seite 17 im 3. Absatz des Abschnitts „Vorbehandlung“ folgender Text angeführt: „Vielfach bewährt hat sich die Verabreichung eines **Betablockers**, entweder Doxazosin oder Phenoxybenzamin, in einschleichender Dosierung“.

Korrekt muss dieser lauten: „Vielfach bewährt hat sich die Verabreichung eines **Alphablockers**, entweder Doxazosin oder Phenoxybenzamin, in einschleichender Dosierung“.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)