

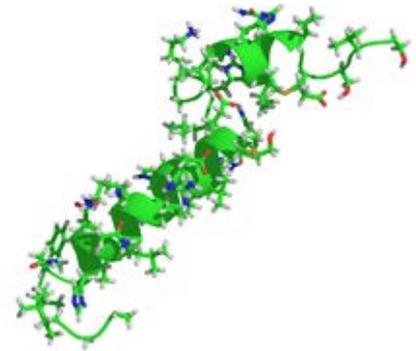
# Therapiestrategien beim postoperativen Hypoparathyreoidismus

Rainer W. Lipp  
Klinische Abteilung für Nuklearmedizin  
Medizinische Universität Graz  
&  
Diagnostikum Graz Südwest

# Postoperativer Hypoparathyreoidismus

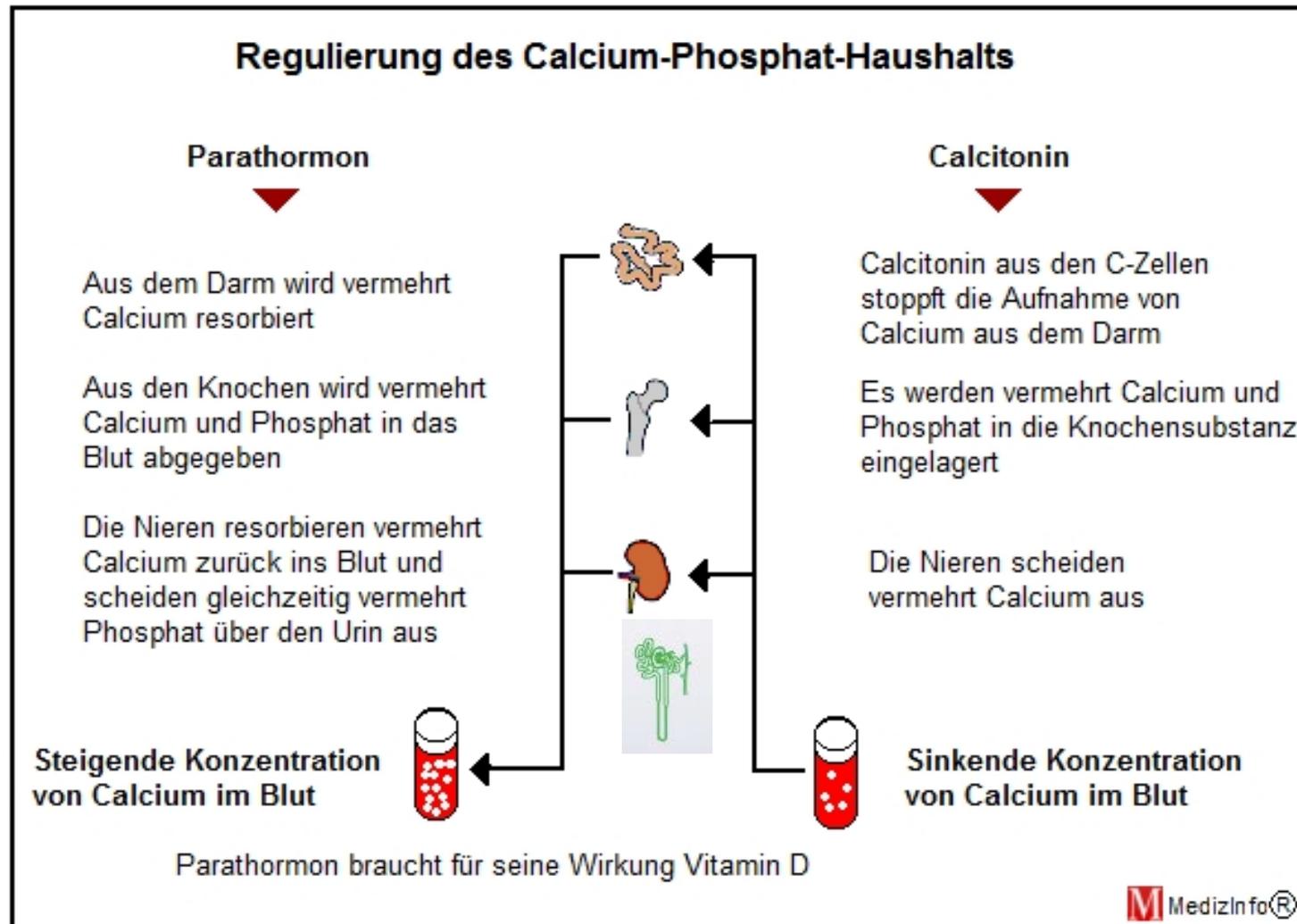
- ... stellt eine der wenigen endokrinen Erkrankungen dar, die gegenwärtig nicht mit einer Ersatztherapie des betroffenen Hormones behandelt wird.
- Standardtherapie: Vitamin D-Analoga und Kalzium-Supplementation
- Keine Guidelines - Therapie basiert auf Erfahrung und klinischer Beurteilung

# Parathormon



- Peptidhormon: 84 Aminosäuren
- Erhöhung der Kalzium-Konzentration im Blutplasma
- Steuerung über Ca-sensitiven Rezeptor
- HWZ: 2 bis 4 Min.
- Messung: intraoperativ und 6 Std nach Operation, Abfall > 65% indikativ für eine drohende Hypokalzämie
- PTH: <10 pg/ml (15-65) = Hypoparathyreoidismus

# Parathormonwirkung



# Begriffdefinition (transient vs. permanent)

- Transienter Hypoparathyreoidismus:  
erniedrigter  $\text{Ca}^{2+}$  und Parathormonspiegel  
< 6 Monate
- Permanenter Hypoparathyreoidismus:  
erniedrigter  $\text{Ca}^{2+}$  und Parathormonspiegel  
> 6 Monate

# Postoperativer Hypoparathyreoidismus



- Häufigkeit: 0,4 - 4%
- Transienter Hypoparathyreoidismus nach ausgedehnter SD-Operation bis 10%
- Kalziumabfall beginnt 1. oder 2. postoperativen Tag
- Maximum: 3. bis 4. postoperativen Tag
- Labor: Serum  $\text{Ca}^{2+}$ :  $< 1,9 \text{ mmol/L}$  ( $< 7,5 \text{ mg/dL}$ )  
Serum  $\text{PO}_4^-$ :  $\uparrow$  oder hochnormal  
Vitamin  $\text{D}_3$ , Mg, Albumin



# Postoperativer Hypoparathyreoidismus

- Niedrige  $\text{Ca}^{2+}$  Werte vor Operation
- Fehlende intraoperative Darstellung aller Epithelkörperchen
- Autotransplantation
- Resektionsausmaß bei SD-Karzinom
- Operation eines Mb. Basedow
- Rezidivoperationen
- Reoperation bei persistierendem Hyperparathyreoidismus

# Labor: Calcium

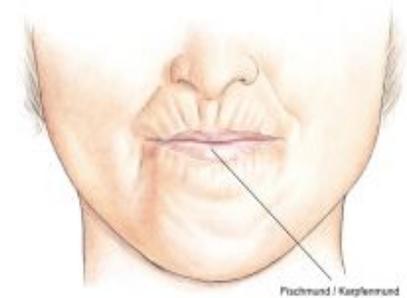
- Bindung
  - Albumin: 40%
  - Sulfat, Lactat, Phosphat: 45%
  - Freies  $\text{Ca}^{2+}$
- Hypoalbuminämie  
(1 g Albumin↓ = ca. Ca 0,8 mg/dl↓)
  - Säure-Basenhaushalt (z.B. respiratorische Alkalose führt zu einer erhöhten Eiweißbindung)
  - Routinemäßig wird meist das Gesamtkalzium bestimmt, entscheidend ist für die Kalziumhomöostase das freie ionisierte  $\text{Ca}^{2+}$ !

# Klinik und Symptome



„Pfötchenstellung“

- Akut:
  - Neuromuskuläre Veränderungen
    - Sensibilitätsstörungen orofacial
    - erhöhte muskuläre Erregbarkeit: „Pfötchenstellung“ der Hände und „Spitzfußstellung“ der Füße
    - Tetanie, Krampfanfall
  - Kardiale
    - Herzrhythmusstörungen (QT-Zeit↑)
    - Bradykardie/Tachykardie
    - Kardiale Dekompensation
  - Lunge
    - Laryngospasmen
    - Bronchospasmen



Fischmundstellung

# Klinische Untersuchungen

- Chvostek Zeichen



Frantisek Chvostek  
1835-1884

# Klinische Untersuchungen

- Trousseau Zeichen

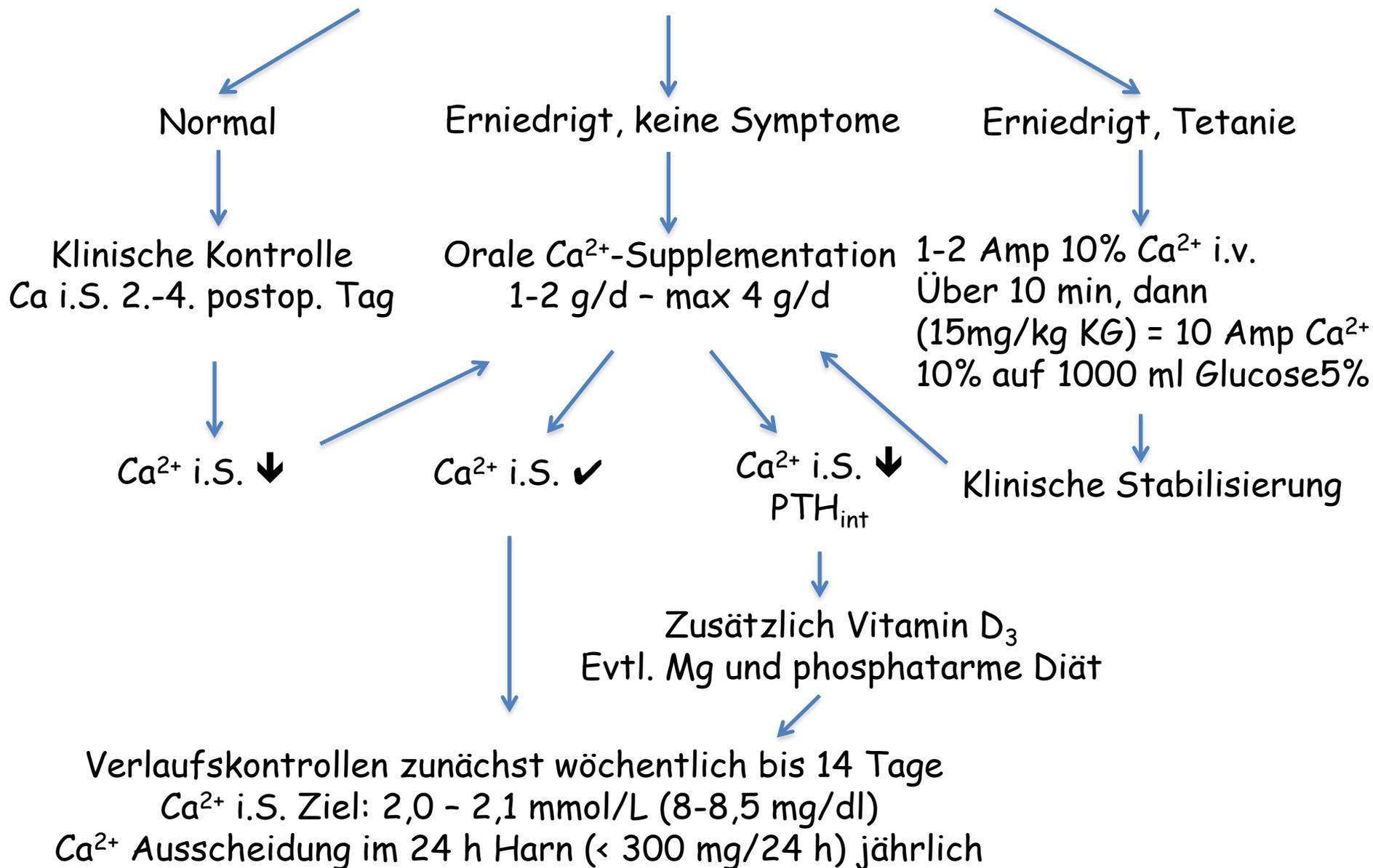


„Pfötchenstellung“



*Armand Trousseau*  
Armand Trousseau  
1801-1867

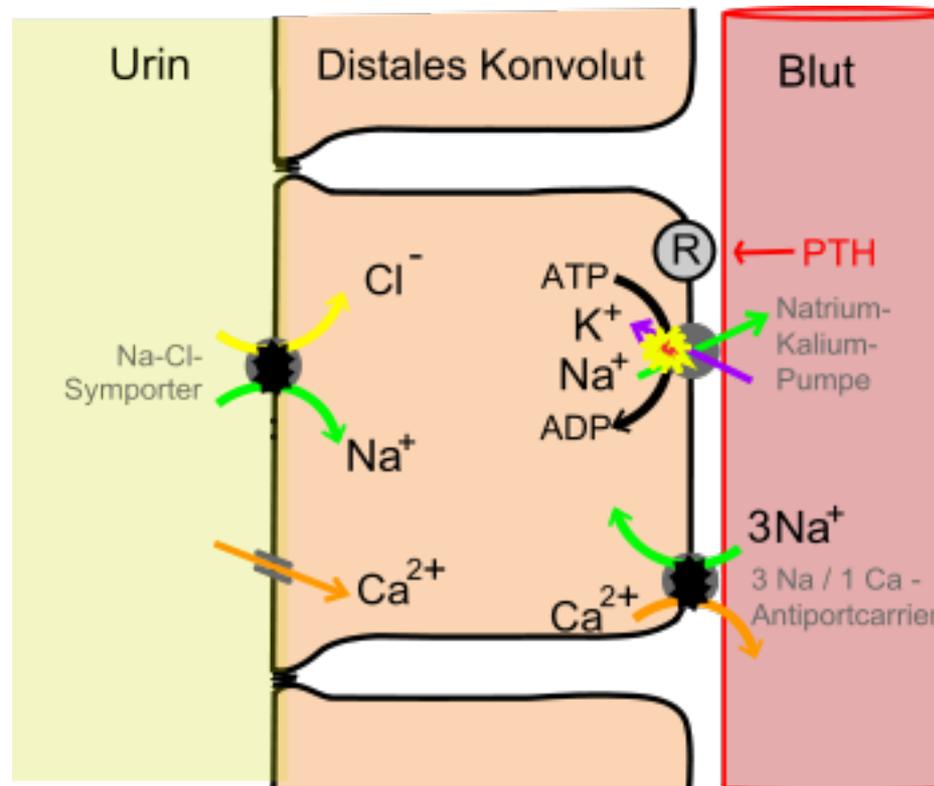
# Kalzium i.S. am 1. postoperativen Tag



# Follow-up nach Entlassung

- Alle 7-14 Tage: Serum  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Po}_4^-$ , Mg, Albumin, Kreatinin, GFR, Vitamin D
- Wenn  $\text{Ca}^{2+}$  niedrig normal dann alle 3 -6 Mo Laborkontrolle
- Vermeidung einer Nephrokalzinose, Nephrolithiasis bei Calciumsupplementation von > 3 g täglich
- Harncalcium < 300 mg / 24 Std Harn
  - Therapie: Thiaziddiuretika (25 bis 100 mg)
  - cave Hypokaliämie

# Thiazididiuretika



Fördern die  $\text{Ca}^{2+}$ resorption aus dem Harn in die Blutbahn

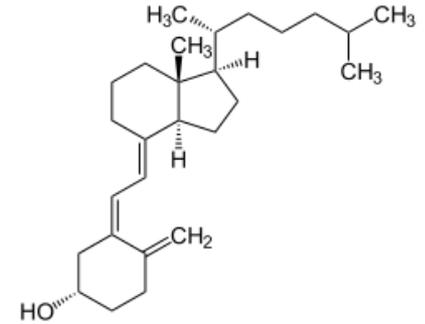


# Calcitriol

- 1,25 Dihydroxy-Vitamin D<sub>3</sub> - Rocaltrol®  
0,25 - 0,5 mcg 2 bis 3 x tgl
- Wirkeintritt innerhalb weniger Stunden
- Biologische HWZ: 4-6 Stunden
- Bessere Steuerbarkeit des Kalziumspiegel



# Oleovit D<sub>3</sub>®



- Vitamin D<sub>3</sub> = Cholecalciferol
- 1 ml = 36 gtt = 14.400 IE
- 1 gtt = 400 IE
- 25.000 bis 100.000 IE p.o. wöchentlich für 8-12 Wochen
- Langsamer Wirkeintritt, lange biologische Halbwertszeit, dadurch schlechte Steuerbarkeit

# Magnesium

- Bei Mg-Mangel kann durch Mg-Ausgleich der PTH-Spiegel angehoben werden
- Magnesiumsulfat alle 8 Std i.v. (2-4 g)
- Magnesiumoxid 400-500 mg p.o. 1 bis 2 x tgl
- Beendigung spätestens wenn  $Mg^{2+}$ : 2 mg/dl

# Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism

Deborah M. Mitchell, Susan Regan, Michael R. Cooley, Kelly B. Lauter, Michael C. Vrla, Carolyn B. Becker, Sherri-Ann M. Burnett-Bowie, and Michael Mannstadt

Endocrine (D.M.M., K.B.L., M.C.V., S.M.B., M.M.) and Pediatric Endocrine (D.M.M.) Units and Departments of Biostatistics (S.R.) and Radiology (M.R.C.), Massachusetts General Hospital, and Endocrine Unit (C.B.B.), Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts 02114

N=120

Retrospective analysis, hypoparathyroidism > 1 a

N=79 postsurgical (66%), Mean follow-up  $7.5 \pm 5.1$  yrs

Calcitriol,  $\text{Ca}^{2+}$  supplementation

Laboratory findings: Serum  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{PO}_4^{+}$ , urinary  $\text{Ca}^{2+}$

30 Tage postoperativ bei 21% der Pat.

Notfallsbehandlung wegen Hypokalzämischer Krise nötig!

Harnkalzium  $\square$  zumindest 1 x bestimmt, bei 38% der Pat.  $\square > 300$  mg/24 h

Thiaziddiuretika bei 20% der Pat.

# Langzeitfolgen einer Vitamin D und Calcium Supplementation

Basalganglienverkalkung: 12-52%



Katarakt: 44%!

Adorni A et al. Neurology 2005;65:1501.

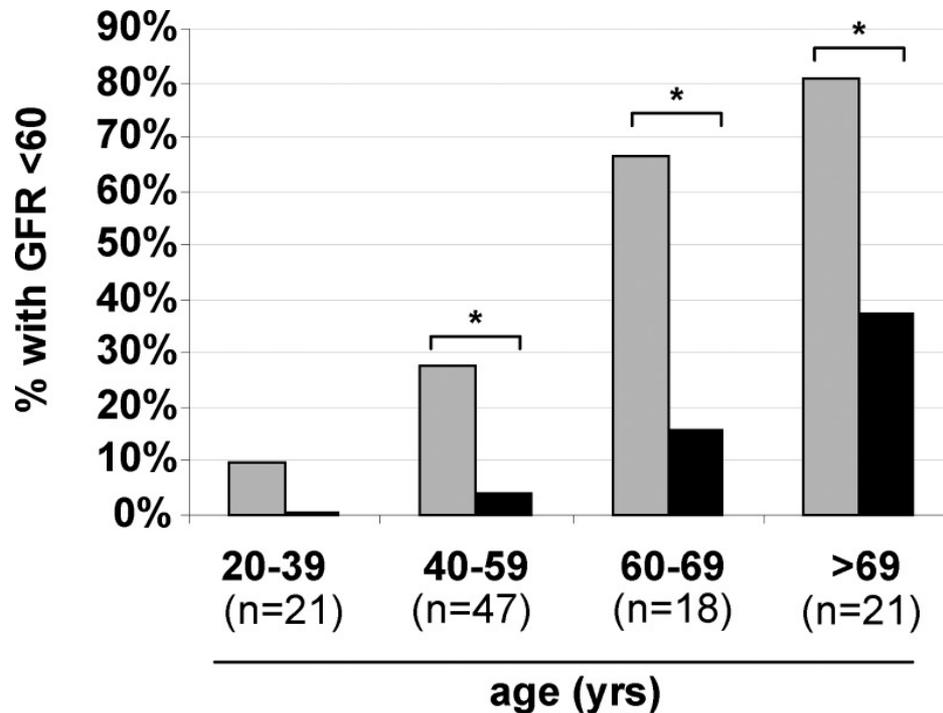
Rubin MR et al. J Bone Mineral Res 2008;23:2018-2024.

Mitchell DM et al JCEM 2012;97:4507-4514.

Arlt W et al Eur J Endocrinol 2002;146::215-222.

# Langzeitfolgen einer Vitamin D und Calcium Supplementation

GFR↓ 33% ,Nephro-kalzinose 41%,  
Nephrolithiasis 31%



Grau = Hypoparathyroidismus  
Schwarz = Kontrollgruppe

Winer KK et al. JCEM 2003;88:4214-4220.

Mitchell DM et al JCEM 2012;97:4507-4514.

# Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: a Danish nationwide controlled historic follow-up study

- N=688 (1988-2012)
- Treatment with Calcium and/or vitamin D supplementation for more than 6 mo.
- Renal complications: HR **3,67** (95% CI: 2,41-5,59)
- Seizures: HR **3,82** (95% CI: 2,41-5,59)
- Cardiac arrhythmias HR 1,11 (95% CI: 0,79-1,57)
- Cardiac disease or death HR 0,89 (95% CI: 0,73-1,09)



# **Long-Term Treatment of Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Study Comparing Parathyroid Hormone-(1–34) *Versus* Calcitriol and Calcium**

KAREN K. WINER, CHIA WEN KO, JAMES C. REYNOLDS, KAREN DOWDY, MEG KEIL, DONNA PETERSON, LYNN H. GERBER, CHARLES MCGARVEY, AND GORDON B. CUTLER, JR.

*Pediatric and Reproductive Endocrinology Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institute of Deafness and other Communication Disorders, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland 20892*

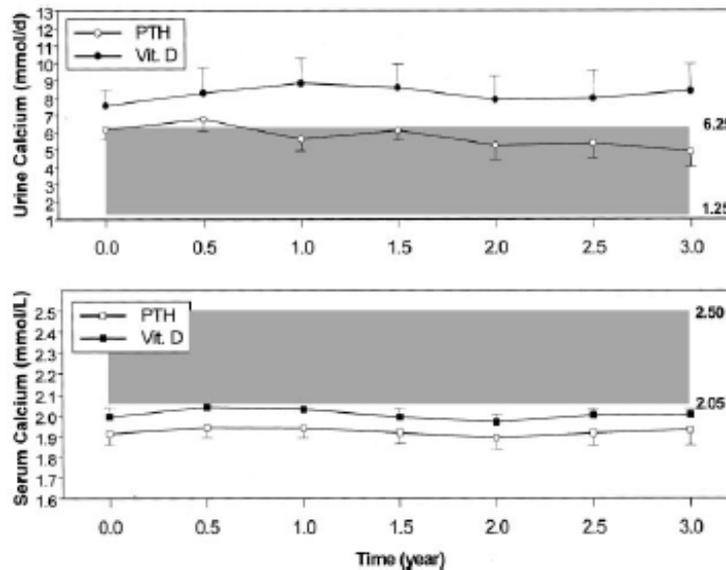
N=27 ( postsurgical N=11)

Randomized, parallel group trial

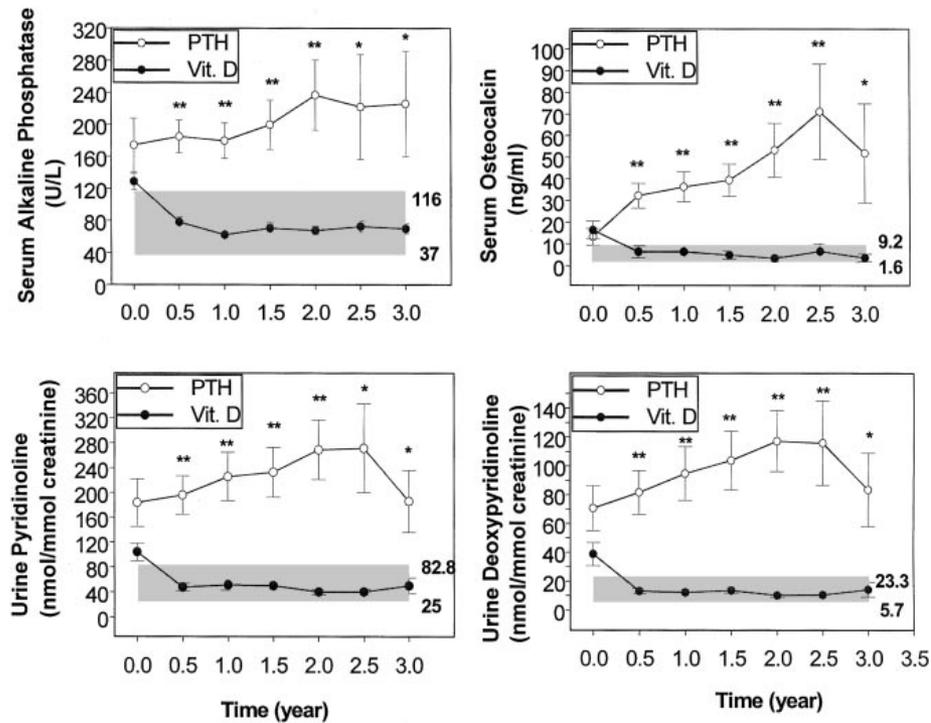
PTH treatment s.c. (twice daily) vs. Calcitriol twice daily and Ca

Calcium 1000 mg daily over 3 a

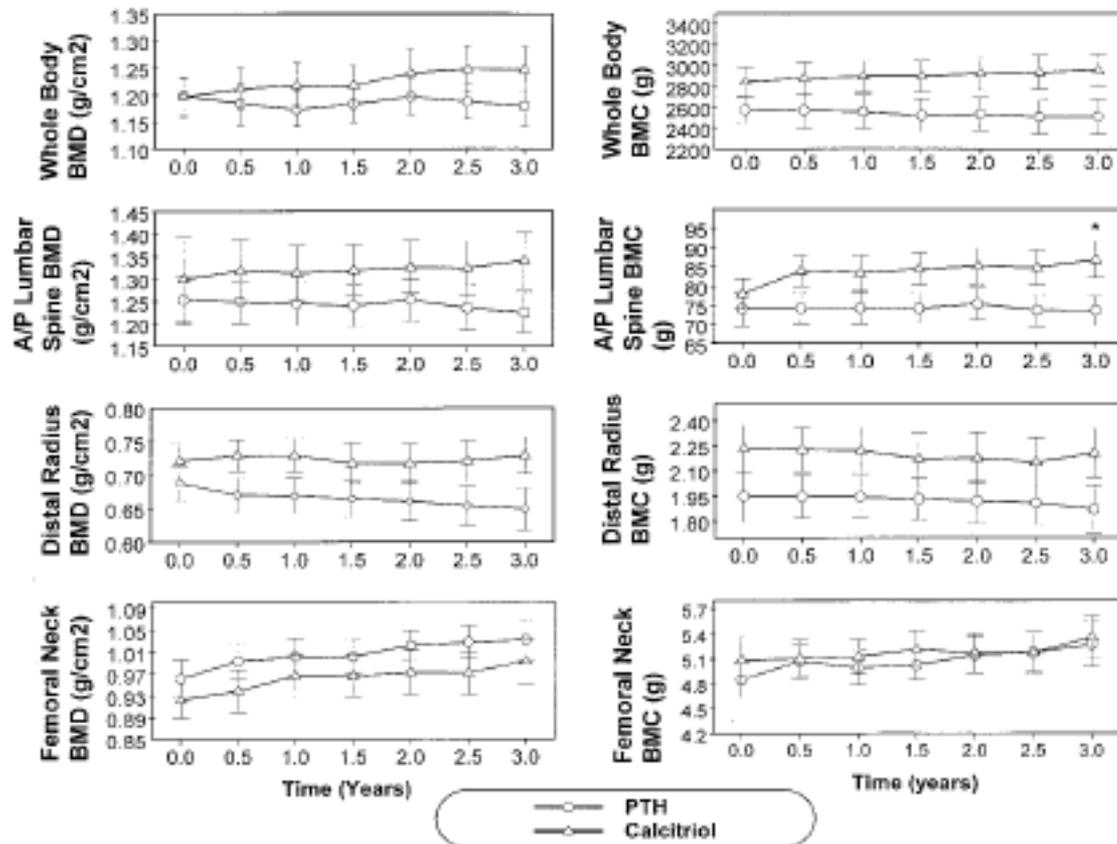
# Therapieeffekte von PTH (1-34) im Vergleich zu Calcitriol Harn und Serum-Kalzium



# Therapieeffekte von PTH (1-34) im Vergleich zu Calcitriol Knochenstoffwechsel



# Therapieeffekte von PTH (1-34) im Vergleich zu Calcitriol DXA



Winer KK et al. JCEM 2003;88:4214-4220.

## Therapy of Hypoparathyroidism with PTH(1–84): A Prospective Four-Year Investigation of Efficacy and Safety

Natalie E. Cusano, Mishaela R. Rubin, Donald J. McMahon, Chiyuan Zhang,  
Rebecca Ives, Amanda Tulley, James Sliney Jr., Serge C. Cremers,  
and John P. Bilezikian

Department of Medicine, Division of Endocrinology, College of Physicians and Surgeons, Columbia  
University, New York, New York 10032

N=27 (postoperativ:16)  
PTH (1-84) 100  $\mu$ g s.c. 1 x tgl

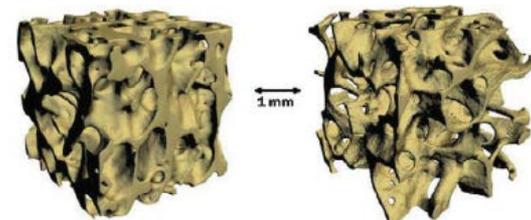
Harnkalzium: - 50% (324 $\pm$ 360 auf 162 $\pm$ 390 mg/d)  
Kalzium-Bedarf: -37% (2,7 $\pm$ 3 auf 1,7 $\pm$ 3 g/d)  
Vitamin D3 Bedarf: - 45% (0,65 $\pm$ 0,7 auf 0,36  $\mu$ g/d)  
Bei 7/27 Pat. kein Vitamin D3 Bedarf!



Control

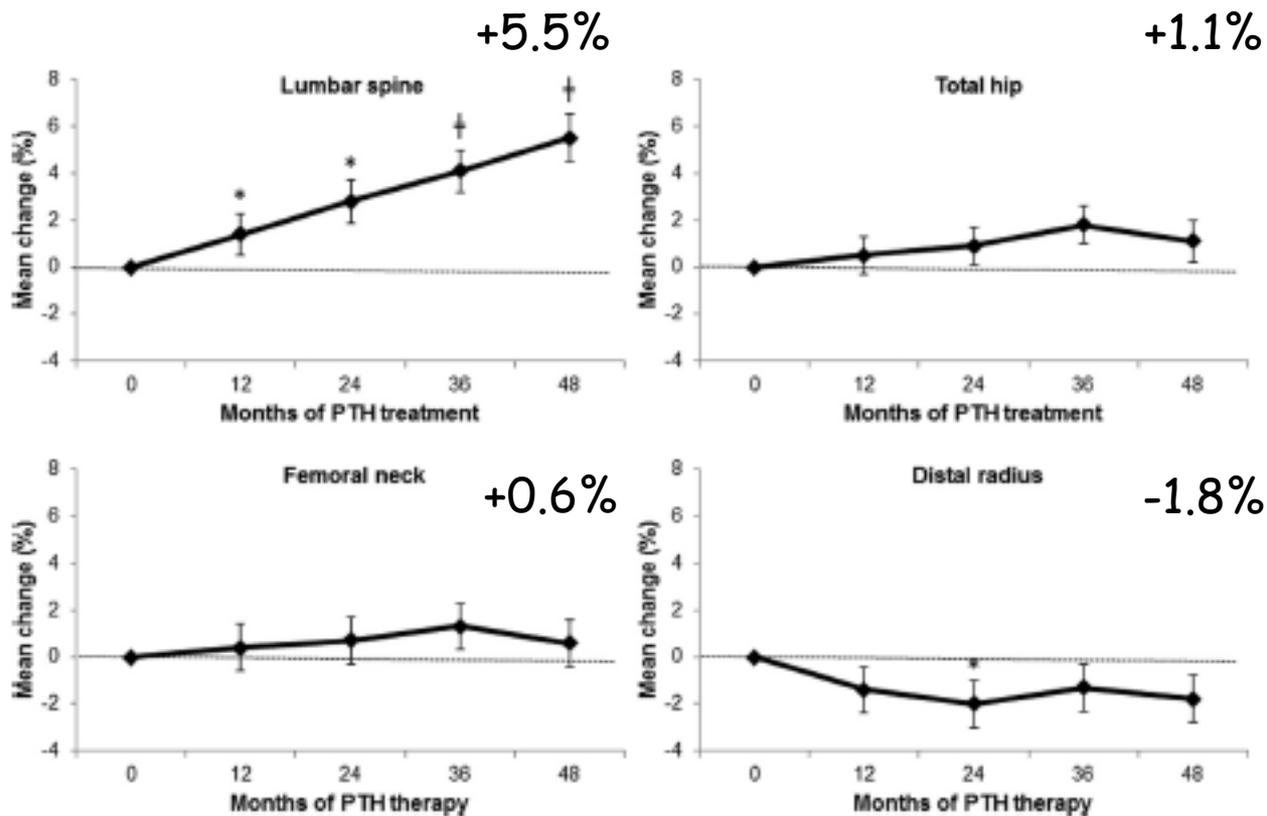
Hypoparathyroid

# BMD



Hypoparathyroid

Control

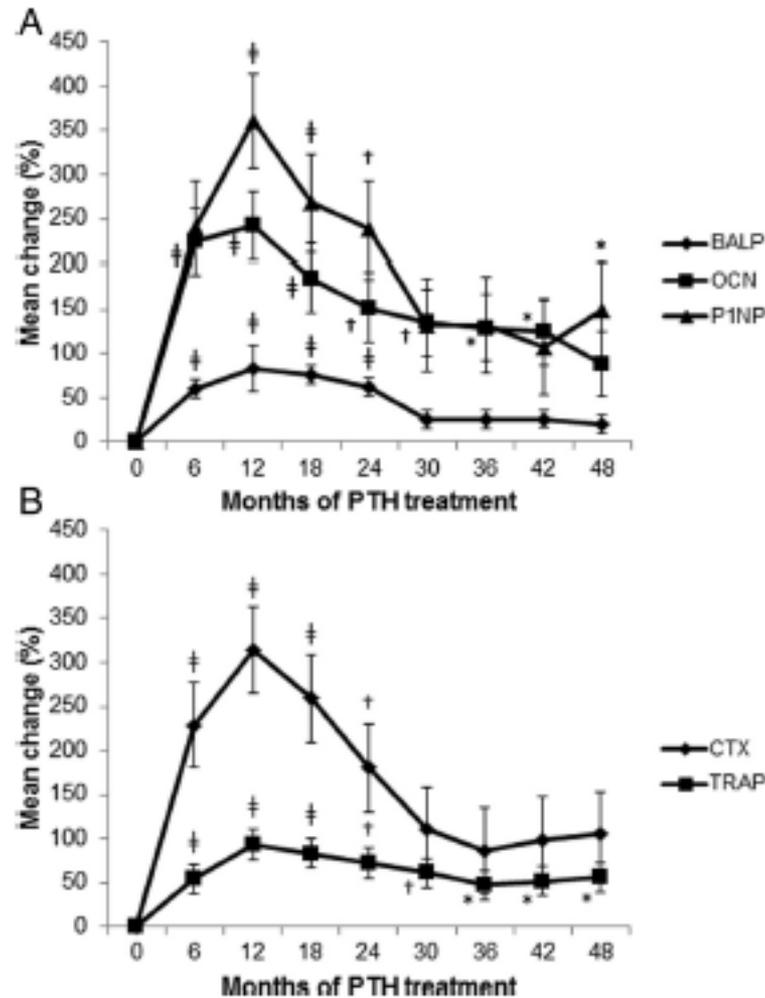


Cusano NE et al JCEM 2013;98:137-144.

Rubin MR et al. JBMR 2008;23:2018-2024.

Rubin MR et al. Bone 2010;21:263-273.

# Knochenumbaumarker



# Zusammenfassung

- Therapieindikation in Abhängigkeit von Klinik und Schweregrad der Elektrolytentgleisung
- Kalzium und Vitamin D evtl. Magnesium
- Engmaschige Laborkontrollen im ersten postoperativen Jahr
- Nierenfunktion überprüfen (Krea, GFR) und Nierensonogramm
- Augenfachärztliche Kontrolle