Praxis für Endokrinologie

ÄRZTE | LEISTUNGSSPEKTRUM | AKTUELLES | NÜTZLICHE LINKS | SELBSTHILFEGRUPPEN | QUALITÄTSKONTROLLE | KONTAKT | ANFAHRT

# Der primäre Hyperparathyreoidismus – neue Behandlungsoptionen

Mathias Beyer
Praxis für Endokrinologie
Nürnberg

Hormone | Osteoporose | Stoffwechsel | Diabetes

---

## Einstieg: Kasuistik

- 42j. Landwirt mit verhältnismäßig schwerer körperlicher Tätigkeit
- Abgeschlagenheit, unspezifische wandernde Gelenkschmerzen seit Jahren
- Z. n. Nephrolithiasis 2003 (Schlingenextraktion, keine Bestimmung des Serumcalciums in diesem Zusammenhang)
- Vor Jahren „nervöser Magen“
- Verdacht auf zystische Veränderungen im Humeruskopf bds

Dank (!) an Fr. Dr. Beatrix Büschges-Seraphin, Fürth



---

## 42j B.,R, m

- Labor:
  - Ca 3,2 mmol/l  Norm 2,2 – 2,6
  - P  0,75 mmol/l  Norm 0,8 – 1,5
  - Krea 0,74 mg/dl
  - Ca im Urin deutlich erhöht

---

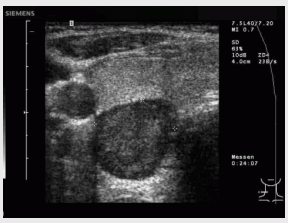
## Diagnose:

- Speziallabor
  - PTH(intakt) 140 pg/ml  Norm 10 – 55
- Gesichert: Primärer Hyperparathyreoidismus
- Sonographie der Halsregion
  - Rechts unten (dorsal) echoarmer Knoten mit kräftiger Binnendurchblutung



---

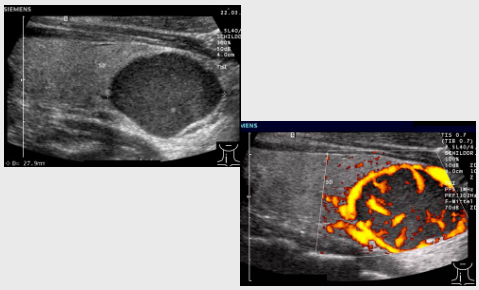
## Sonographie





---

## Sonographie



## Zwischenfazit 1

- Bitte keine Diagnose oder Therapie von Nierensteinen ohne eine Calcium- /Phosphat-Bestimmung zu veranlassen!
- Ggf. Calcium, intaktes PTH, Kreatinin, Ca-Ausscheidung

## Primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT)

- ca. 80 % singuläre Adenome, 5 % mehrere Adenome
- ca. 15 % Hyperplasie aller Nebenschilddrüsen (oft MEN 1 oder 2a)
- ca. 1 % NSD-Carzinome

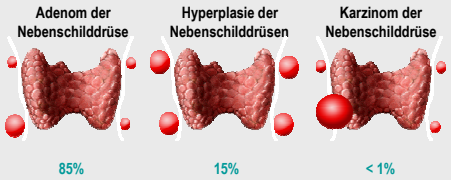



Bild: Amgen® Deutschland



## pHPT im Wandel der Jahrzehnte



## Situation vor 1975

- Typische Konstellationen bei Vollausprägung des damals selten diagnostizierten Krankheitsbildes
  - Nierensteine (80% der Patienten), Nephrocalcinosen, Niereninsuffizienzen
  - Osteodystrophia fibrosa generalisata (25%)
  - Peptische Ulcera (20%)
  - Häufige hypercalcämische Krisen z.B. bei Exsikkose und Infekten
- Therapie
  - Aufsuchen sämtlicher 4 NSD-Körperchen ohne vorherige Lokalisationsdiagnostik (Risiko…)
  - Klinisch oft eindrucksvolle Besserung postoperativ



## Ostitis fibrosa cystica generalisata bei pHPT

(„Braune Tumore“)

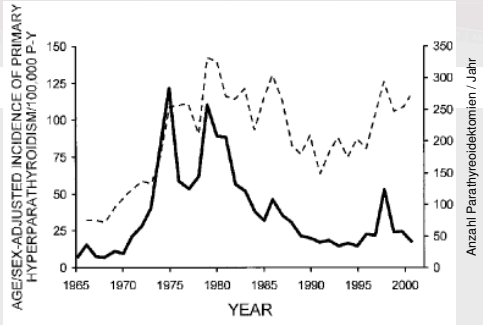
Fibula mit Einblutung

Fingerkuppe



## Seit 1975

- Zunehmende Häufigkeit von routinemäßigen Calciumbestimmungen in Laborautomaten
- Parathormon konnte bestimmt werden
  - anfangs nur Fragmente, später intaktes PTH
- Inzidenz bis zu 130 neue Erkrankungen / Jahr / 100.000 P
  - Derzeit eher 20 / 100.000 Personen (16.000 / Jahr / in Deutschland)
- Prävalenz 100– 500 / 100.000 Pers. (240.000 in Deutschland)




Age- and sex-adjusted (to 2000 U.S. whites) incidence (per 100.000 person-years) of definite plus possible primary hyperparathyroidism among Rochester residents (solid line) compared with all Mayo Clinic parathyroidectomies, including nonresident referral patients (dashed line). Wermers et al. J. of Bone and mineral research 21, 171- 177 (2005)

MB 6_2009

## pHPT: Häufigkeiten

- Inzidenz des pHPT
  - Männer : Frauen: 1:3[3]
  - Männer : Frauen > 55 Jahre: 1:5[1]
- Prävalenz
  - Bei Frauen mit 55-75 Jahren: 2,1%[1,2]
  - In der Gesamtbevölkerung: 0,3%[1]
- Maximale Inzidenz: im Alter von 50–60 Jahren[3]

[1] Adami S et al. *J Bone Min Res* 2002;17 (Suppl 2):N18-N23
[2] Lundgren E et al. *Surgery* 1997;121:287-294
[3] Bilezikian JP et al. *J Intern Med.* 2005;257:6-17

MB 6_2009

## pHPT: Symptome und Beschwerden

| System | Symptome |
|---|---|
| Neuropsychiatrisch[3,4] | Müdigkeit, Schwäche, leichte kognitive Schwächen, Stimmungs-schwankungen, Reizbarkeit, Ängste, Depression, schlechte Konzentrationsfähigkeit, Gedächtnisstörungen, Schlafstörungen |
| Niere[1] | Nierensteine, verringerte glomeruläre Filtrationsrate (GFR) |
| Skelett[1] | Verringerte Knochendichte (vorwiegend Compacta), möglicherweise erhöhtes Frakturrisiko, Osteodystrophie (Ostitis fibrosa cystica) |
| Kardiovaskulär[2,4,5] | Bluthochdruck, linksventrikuläre Hypertrophie, Kalzifizierung der Aorten- und/oder Mitralklappe |
| Neuromuskulär[5] | Muskelschwäche |

[1] Boonen S et al. *Eur J Endocrinol.* 2004; 151: 297-304
[2] Lendel I et al. *Otolaryngol Clin North Am.* 2004; 37: 737-749
[3] Mack LA et al. *Surg Clin North Am.* 2004; 84: 803-816
[4] Perrier ND *Surgery.* 2005; 137: 127-131
[5] Sosa JA, Udelsman R *Curr Probl Surg.* 2003; 40: 812-849

MB 6_2009

## pHPT: Symptome und Beschwerden

aber…

- Häufig Patienten mit nur geringen Beschwerden und diskreter klinischer Symptomatik
- Häufig Patienten mit nur gering ausgeprägten pathologischen Laborwertveränderungen

MB 6_2009

## Wie asymptomatisch ist ein asymptomatischer primärer Hyperparathyreoidismus?

- Hasse, C ……. Rothmund, M, 2000:
  Exp. Clin. Endokrinol.Diabetes 108,265
  - Unter 10 % der Patienten mit asymptomatischem pHPT sind wirklich asymptomatisch
  - Postoperativ fühlten sich 81,4 % gebessert.
  - Schlussfolgerung hier: Patienten mit asymptomatischem pHPT sollten operiert werden, sobald die Diagnose gestellt ist.
- Erläuterung: “Asymptomatisch” heißt in dieser Publikation: keine “klassischen Symptome”
  - Keine Nephrolithiasis, Kolik
  - Keine radiol. Zeichen einer Ostitis fibrosa cystica
  - Kein Ulcus, keine Pankreatitis
  - Aber: Calcium im Serum 2,9 ± 0,2 mmol/l

MB 6_2009

## DD: (benigne) familiäre hypocalciurische Hypercalcämie („FHH“)

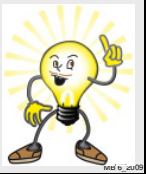
- 1972 erstmals beschrieben[1]
- Mutation des humanen CaSR-Gens[2]
- Autosomal dominant vererbt, Penetranz fast 100%
- Häufigkeit 1 % in Relation zum pHPT
- Durch niedrige Ca-Ausscheidung charakterisiert
- Hohe Serumcalciumwerte meist asymptomatisch, keine Spätfolgen, keine Therapie

[1] Foley T P et al. Familial benign hypercalcemia (1972) J Pediat. 81: 1060-1067
[2] Pollak M R et al. Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism (1993) Cell 75:1297-1303

MB 6_2009

## Zwischenfazit 2

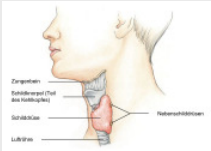
- Patienten mit pHPT haben heutzutage oft subjektiv weder Beschwerden noch Symptome (trotzdem oftmals bessere Lebensqualität nach definitiver Behandlung)
- Calciumausscheidung im Urin messen zum Ausschluss einer „familiären hypocalciurischen Hypercalcämie“



MB 6_2009

## Ursachen des pHPT

- Spontan
- Genetisch
  - bei fast 100 % der MEN 1-Patienten
  - bei fast 50 % der MEN 2a-Patienten
- Vitamin D-Mangel?
  - evtl. doch mehr tertiäre Formen als früher gedacht?




MB 6_2009

## Risikofaktoren

- Gendefekte
  - Inaktivierung des *MEN1* Gens[1]
  - Aktivierung des *Cyclin D1/PRAD1* Onkogens[1]
- Vorausgegangene Bestrahlungen des Halses[3]
- Lithiumtherapie[2]
- Calcium- und Vitamin D-Mangel[4]
- Beginn der Menopause[5]

*MEN1* = Multiple endokrine Neoplasie Type 1
*Cyclin D1/PRAD1* = Parathyreoidales Adenom 1

[1] Miedlich S et al. *Clin Endocrinol.* 2003;59:539-554; [2] Schneider AB et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:254-257;
[3] Bendz H et al. *J Intern Med.* 1996;240:357-365; [4] Rao DS et al. *J Bone Miner Res.* 2002;17(suppl 2):N75-N80;
[5] Bilezikian JP et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5353-5361

MB 6_2009

## Dreh- und Angelpunkt beim pHPT

$Ca^{+}$-Sensing Rezeptor (CaSR)

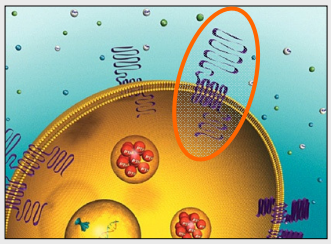


Bild: Amgen® Deutschland

MB 6_2009

## Calcium Sensing Receptor

(bekannt seit 1993)[1]

- Lokalisation (G-Protein gekoppelter Rezeptor)[1]
  - Oberfläche der Hauptzellen der Nebenschilddrüsen
  - Nierentubuli
  - Schilddrüse
- Hat an der NSD eine etwa 100mal stärkere Wirkung als an den anderen Positionen
- Reagiert innerhalb von Minuten auf Anstiege des Serum-Ca mit einer Verringerung der PTH-Sekretion

[1] Brown EM et al. *Nature* 1993;366:575-580

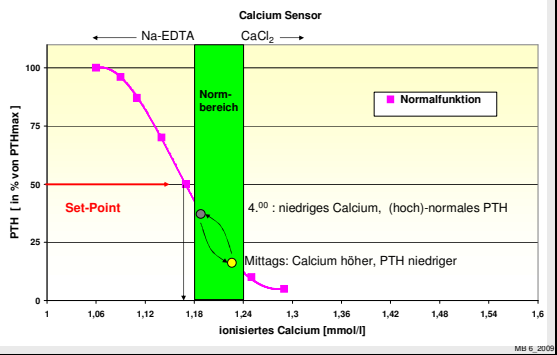
MB 6_2009

## Calcium Sensing Receptor

- Das Verhältnis von Calcium und PTH lässt sich experimentell darstellen
- Es ergibt sich eine invers sigmoide Kurve …

MB 6_2009

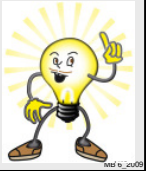
## Effekte des Calcium-Sensors




MB 6_2009

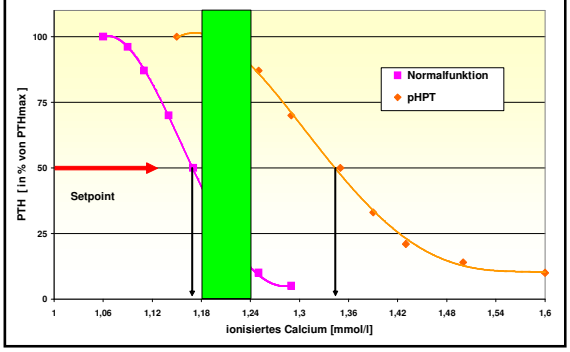
## Zwischenfazit 3

- Calcium und PTH immer aus der gleichen Probe bestimmen!
- Normales Calcium oder normales PTH schließt letztendlich einen pHPT nicht aus



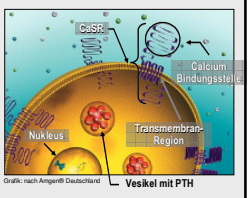
MB 6_2009

## Calcium-Sensor und pHPT




## Was passiert am CaSR?

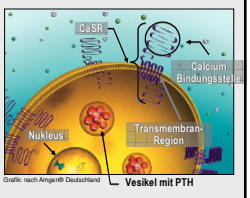
- **Calcium Bindungsstelle:** Extrazelluläre Domäne des CaSR, die Calciumionen bindet.
- **Transmembran-Region:** Region, die den CaSR in der Zellmembran verankert.
- **Nukleus:** beinhaltet DNA, die für die PTH-Synthese codiert.
- **Vesikel mit PTH:** bereits gebildetes PTH (dargestellt als rote Kügelchen) wird in Vesikeln in der Zelle gespeichert.




MB 6_2009

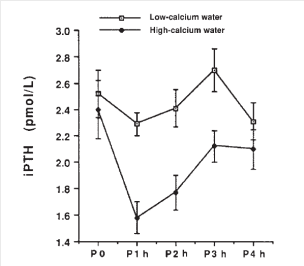
## Was passiert am CaSR?

- Calcium wird an der hydrophilen extrazellulären Domäne gebunden
- Dadurch werden verschiedene Second-Messenger intrazellulär aktiviert
- Innerhalb von Minuten wird die PTH-Synthese verringert




MB 6_2009

## Einfluss von Calcium-haltigem Mineralwasser (172 mg) auf das intakte PTH




Guillemant, J. et al, 2000; Am J Nutr. 2000; 71, 999

MB 6_2009

## Probleme beim pHPT

- PTH-Wirkung
  - Knochenstoffwechsel, Osteoklastenstimulation
  - Phosphatausscheidung
- Hypercalcämie
  - Hypercalciurie, Nephrolithiasis, Exsikkose
  - EKG-Veränderungen (QT-Zeit, Rhythmusstörungen)
  - Müdigkeit, Abgeschlagenheit etc.



## Therapieformen bisher

- Konservativ
  - Furosemid, Flüssigkeit
  - Bisphosphonate (ggf. per infusionem)
  - Ca-Reduktion (ohne Erfolg)
  - Vitamin D-Gabe unter Beobachtung des Serumcalciums?
- Chirurgie
  - Sonographie und Sestamibi-Szintigramm zur Lokalisation
  - Minimal invasives Vorgehen, soweit möglich
  - Intraoperative PTH-Messung
  - Evtl. intraoperative Nuklidsonde (nach Sestamibi-Infusion)
  - Ggf. Reimplantation einzelner NSD-Anteile



## Probleme und Risiken

- Konservativ
  - Weiterhin meist erhöhte Ca-Werte
  - PTH steigt unter Bisphosphonaten eher an
  - Ca-Reduktion ändert meist nichts am hohen Calcium
  - Vitamin D-Gabe reduziert PTH, Ca bleibt hoch
- Chirurgie
  - Risiko Recurrensparese wie bei Strumaresektion (bei minimal invasivem Vorgehen geringer)
  - Nicht in jeder Chirurgischen Abteilung möglich
  - Postoperativer Hypoparathyreoidismus unterschiedlicher Dauer und Intensität



## NIH-Kriterien zur Parathyreoidektomie 2004

**TABLE 2.** NIH Criteria for Parathyroidectomy

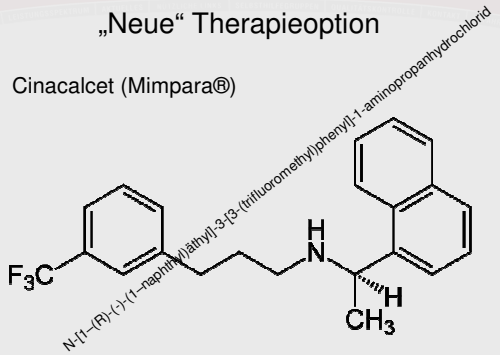
| |
|---|
| Markedly elevated serum calcium (1–1.6 mg/dL above normal, ie, >12 mg/dL (3 mmol/l) |
| History of an episode of life-threatening hypercalcemia |
| Creatinine clearance reduced by 30% with age-matched normal subjects |
| Markedly elevated 24-hour urine calcium (>400 mg/d) |
| Nephrolithiasis |
| Age < 50 |
| Osteitis fibrosa cystica |
| Substantially reduced bone mass as determined by direct measurement (eg, Bone mass > 2 SD below controls matched for age, gender, and ethnic group) |
| Neuromuscular symptoms: documented proximal weakness, atrophy, hyper-reflexia, and gait disturbance |

*Aus: Eigelberger et al, Ann Surg* 2004;239: 528–535



## „Neue“ Therapieoption

- Cinacalcet (Mimpara®)

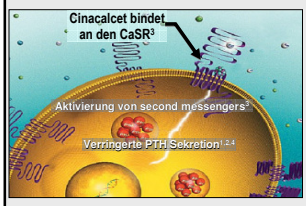


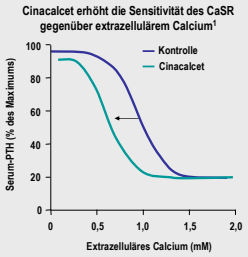



## Cinacalcet (Mimpara®)

- Ändert die Tertiärstruktur des CaSR durch Bindung an der Transmembran-Region und erhöht damit die Empfindlichkeit für Calcium
- Wirkung auf den CaSR der Nebenschilddrüsen ist ca. 100mal stärker als auf den Rezeptor anderer Gewebe (C-Zellen, Nierentubuli)
- Deswegen nur geringe Dosen erforderlich, geringe Wirkung an anderen Organen mit CaSR

## Wirkung von Cinacalcet




[1] Nemeth EF et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:627-63
[2] Rodriguez M et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F253-F264
[3] Goodman WG Turner SA. *Adv Renal Replace Ther* 2002:9:200-208
[4] Brown EM et al. *Nature* 1993;366:575-580
Grafik mit Einverständnis angepasst an Nemeth EF et al. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308:627-635

MB 6_2009

## Pharmakologie

- Nach oraler Applikation weist Cinacalcet-HCl nüchtern eine absolute Bioverfügbarkeit von 20–25% auf, welche durch Nahrungsaufnahme relativ um 50–80% steigerbar ist.
- Nach der Absorption zeigt die Substanz einen biphasischen Verlauf mit einer initialen T1/2 von 6 und einer terminalen T1/2 von 30–40 Stunden.
- «Steady state»-Konzentrationen sind nach ca 7 Tagen erreicht.

MB 6_2009

## Zulassung Cinacalcet

- Bisher:
  - Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit dialysepflichtigem Nierenversagen in Verbindung mit Phosphatbindern und Vitamin D,
  - Behandlung der Hypercalcämie beim Nebenschilddrüsencarcinom
- Neuheit:
  - Behandlung der Hypercalcämie des primären HPT, wenn eine Operation nicht möglich ist

MB 6_2009

## Cinacalcet: Studien

- Einjährige Dosis-Titrationsstudie (Peacock et al. JCEM 2005)
- Vierjährige offene Anschlussstudie (Peacock et al., Publikation in JCEM noch in Vorbereitung)

MB 6_2009

*1-jährige Cinacalcet Dosis-Titrationsstudie (990120)*

## Studiendesign

**Randomisierung 14 Wo Einschlussphase** → **Titrationsphase Wo 1 bis 12** → **Erhaltungsphase Wo 13 bis 24** → **Follow-up Phase Wo 25 bis 52**

**Studienpopulation**
- pHPT
- Serum-Calcium > 2,6 mmol/l und < 3,1 mmol/l
- Plasma-iPTH > 45 pg/ml
- CrCl ≥ 50 ml/min

**Cinacalcet n = 40**

**Primärer Endpunkt:**
Patienten, die ein mittleres Serum-Calcium ≤ 2,6 mmol/l und eine Reduktion von Serum-Calcium von mindestens 0,15 mmol/l gegenüber Baseline während der Erhaltungsphase erreichen

**Placebo n = 38**

**Die Patienten erhielten initial 30 mg Cinacalcet oder Placebo 2x täglich. Die Dosis wurde in Studienwoche 4 und 8 auf 40 und 50 mg 2x täglich erhöht, wenn die Patienten immer noch hypercalcämisch waren (Serum-Calcium > 2,6 mmol/l).**

Peacock M et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-141

MB 6_2009

## Demographie und Laborwerte zu Studienbeginn

| | Placebo Mittel ± SD (n = 38) | Cinacalcet Mittel ± SD (n = 40) |
|---|---|---|
| Alter (Jahre) | 62 ± 13 | 62 ± 12 |
| Männer/Frauen (%) | 24/76 | 30/70 |
| Serum-Calcium (mmol/l) | 2,7 ± 0,1 | 2,7 ± 0,12 |
| Plasma-iPTH (pg/ml) | 120 ± 54 | 105 ± 36 |
| Serum-Phosphat (mg/dl) | 2,8 ± 0,4 | 2,7 ± 0,5 |
| 24-Std.-Urin Ca/Cr Rate (mg) | 0,27 ± 0,10 | 0,31 ± 0,13 |
| Nüchtern-Urin Ca/Cr Rate (mg) | 0,22 ± 0,10 | 0,26 ± 0,14 |

Mittelwert ± SD

Peacock M et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-141

MB 6_2009

## Knochenmarker und Urin Laborwerte zu Studienbeginn

| | Placebo Mittel ± SD (n = 38) | Cinacalcet Mittel ± SD (n = 40) |
|---|---|---|
| Serum-1,25$(OH)_2D_3$ (pg/ml) | 82 ± 32 | 81 ± 29 |
| Serum-BALP (ng/ml) | 20,4 ± 12,2 | 18,7 ± 7,3 |
| Serum-NTx (nM) | 21 ± 10 | 18 ± 6 |
| Urin NTx/Cr Rate (nmol/mmol) | 64 ± 53 | 48 ± 22 |
| Urin DPD/Cr Rate (nmol/mmol) | 9,1 ± 4,4 | 8,9 ± 4,1 |
| TmCa (mg/100 ml GF) | 8,8 ± 0,7 | 8,8 ± 0,7 |
| TmP (mg/100 ml GF) | 2,7 ± 1,1 | 2,7 ± 0,8 |

Mittelwert ± SD

DPD = Desoxypyridinolin
TmCa = tubuläre Reabsorption von Calcium
TmP = tubuläre Reabsorption von Phosphat

Peacock M et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-141

MB 6_2009

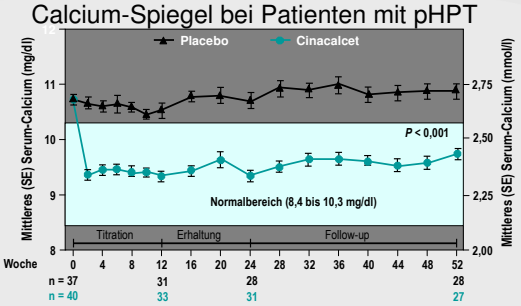
## Knochendichte zu Studienbeginn

| Knochendichte-Parameter | Placebo Mittel ± SD (n = 38) | Cinacalcet Mittel ± SD (n = 40) |
|---|---|---|
| ***Z*-Score** | | |
| Lendenwirbel (g/cm²) | –0,10 ± 2,27 | 0,15 ± 2,20 |
| Femur gesamt (g/cm²) | –0,33 ± 0,96 | –0,31 ± 0,91 |
| 1/3 distaler Radius (g/cm²) | –0,31 ± 1,38 | –0,46 ± 1,41 |
| ***T*-Score** | | |
| Lendenwirbel (g/cm²) | –1,22 ± 1,57 | –0,90 ± 1,55 |
| Femur gesamt (g/cm²) | –1,32 ± 1,07 | –1,20 ± 1,02 |
| 1/3 distaler Radius (g/cm²) | –1,79 ± 1,62 | –1,61 ± 1,58 |

Peacock M et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-141

MB 6_2009

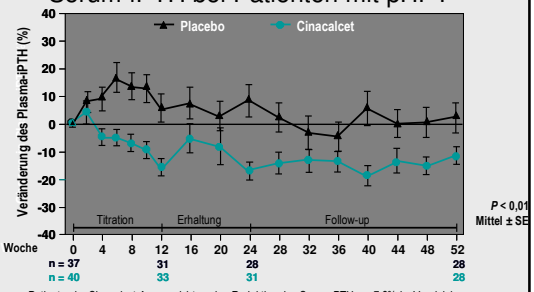
## Cinacalcet verringerte signifikant die Serum-Calcium-Spiegel bei Patienten mit pHPT




73% der Patienten im Cinacalcet-Arm erfüllten den primären Endpunkt (Serum-Calcium ≤ 10,3 mg/dl) und eine Verringerung von 0,5 mg/dl zur Baseline) im Vergleich zu 5% im Placebo-Arm

MB 6_2009

## Cinacalcet verringerte signifikant das Serum-iPTH bei Patienten mit pHPT




Patienten im Cinacalcet-Arm erreichten eine Reduktion des Serum-PTH um 7,6% im Vergleich zu einem Anstieg um 7,7% im Placebo-Arm

MB 6_2009

## Parameter für den Knochenumbau waren in der Cinacalcet-Gruppe im Vergleich zu Placebo erhöht

| | Placebo (n = 38) | | Cinacalcet (n = 40) | |
|---|---|---|---|---|
| | Woche 24 | Woche 52 | Woche 24 | Woche 52 |
| Serum-1,25$(OH)_2D_3$ (pg/ml) | 68 ± 20 | 80 ± 23 | 69 ± 19 | 79 ± 24 |
| Serum-BALP (ng/ml) | 17,7 ± 9,0 | 21,3 ± 15,9 | 23,2 ± 10,5 | 25,3 ± 11,1† |
| Serum-NTX (nM) | 22 ± 10 | 21 ± 11 | 24 ± 10 | 23 ± 9† |
| Urin NTx/Cr Rate (nmol/mmol) | 59 ± 49 | 61 ± 40 | 72 ± 35 | 77 ± 55† |
| Urin DPD/Cr Rate (nmol/mmol) | 9,3 ± 4,2 | 9,7 ± 5,1 | 10,9 ± 4,6 | 11,0 ± 4,8 |
| TmCa (mg/100 ml GF) | 8,8 ± 0,8 | 8,8 ± 0,6 | 7,8 ± 0,9 | 8,3 ± 0,9‡ |
| TmP (mg/100 ml GF) | 2,8 ± 1,0 | 2,7 ± 0,8 | 3,7 ± 1,0 | 3,5 ± 1,0‡ |

Mittelwert ± SD

†*P* < 0,05 im Vergleich zu Placebo in Woche 52
‡*P* < 0,001 im Vergleich zur Baseline

Peacock M et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-141

MB 6_2009

## In der Veränderung der Knochendichte gegenüber Baseline bestand kein Unterschied in beiden Gruppen

| Knochendichte-Parameter | Placebo Mittel ± SD | Cinacalcet Mittel ± SD |
|---|---|---|
| ***Z*-Score Woche 24** | | |
| Lendenwirbel (g/cm²) | 0,05 ± 0,23 | - 0,08 ± 0,20* |
| Femur gesamt (g/cm²) | 0,03 ± 0,16 | - 0,03 ± 0,28 |
| 1/3 distaler Radius (g/cm²) | 0,02 ± 0,24 | 0,01 ± 0,17 |
| ***Z*-Score Woche 52** | | |
| Lendenwirbel (g/cm²) | 0,03 ± 0,29 | 0,00 ± 0,21 |
| Femur gesamt (g/cm²) | - 0,02 ± 0,18 | - 0,01 ± 0,22 |
| 1/3 distaler Radius (g/cm²) | - 0,01 ± 0,36 | - 0,05 ± 0,32 |

**P* < 0,05

Peacock M et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:135-141

MB 6_2009

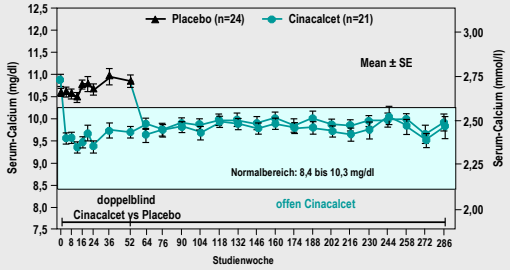
## Cinacalcet: Studien

- Vierjährige offene Anschlussstudie (Peacock et al., Publikation in JCEM 2009 in Vorbereitung)
- Ziel: bei leichtem bis mäßigem pHPT Beibehaltung der Ca- und PTH-Werte ohne Knochenmasseverlust bei größtmöglicher Therapiesicherheit

Peacock M et al.: 28th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research; September 14-19, 2006; Philadelphia/USA. Abstract 1137

MB 6_2009

## Cinacalcet verringerte den Serum-Calcium-Spiegel bei Patienten mit pHPT über 5 Jahre




Angepasst nach Peacock M et al.: 28th Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research; September 14-19, 2006; Philadelphia/USA. Abstract 1137

MB 6_2009

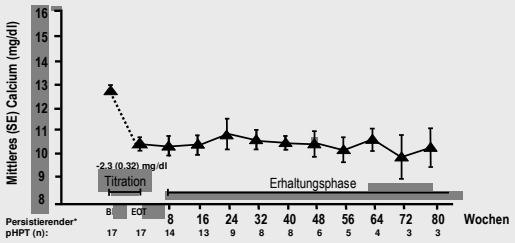
## Cinacalcet: Studien

- Offene Dosis-Titrations-Studie bei Patienten mit persisitierendem pHPT, parathyreoidalem Carcinom[1]
- 30 mg Cinacalcet 2 x tgl. bis maximal 90 mg 4 x tgl.
- n = 38

[1] Marcocci C et al. beim: 10th European Congress of Endocrinology; 3.-7. Mai 2008; Berlin. Abstract 244 und Poster

MB 6_2009

## Cinacalcet verringerte das Serum-Calcium bei Patienten mit persistierendem*, primärem HPT



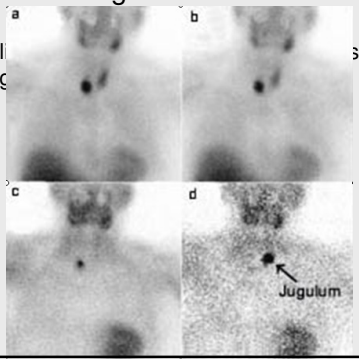

*Persisterender pHPT war definiert als bestehender primärer HPT nach fehlgeschlagener Parathyreoidektomie oder Kontraindikation für eine Parathyreoidektomie

Marcocci C et al. 10th European Congress of Endocrinology; 3.-7. Mai 2008; Berlin. Abstract 244 und Poster

MB 6_2009

## Fortsetzung unserer Kasuistik…

- Lokali… st zum sonog…




MB 6_2009

## Fortsetzung unserer Kasuistik…

- Patient stand wegen des Berufs unter starkem Zeitdruck
- Über 1 Woche Gabe von Cinacalcet (30 mg/die) darunter Calcium 2,7 mmol/l (normal bis 2,65)
- Operation (minimal invasiv)
  - NSD-Körperchen rechts unten entfernt
  - Intraoperativer Abfall des PTH
- Postoperativ normales Serumcalcium (2,4 mmol/l), Entlassung beschwerdefrei nach drei Tagen

MB 6_2009

## Eigentlich hört die Geschichte hier auf, aber…

- Nach 12 Wochen Wiederanstieg des Calciums, 2,9 mmol/l bei PTH 79 ng/ml (bis 43 normal)
- Was tun?
- Erneute Lokalisationsdiagnostik
- MEN-Diagnostik
- Re-OP, vorher je nach Höhe des Serumcalciums wieder Cinacalcet-Gabe

MB 6_2009

## Cinacalcet: Nebenwirkungen

- Übelkeit, Erbrechen (mit niedrigen Dosierungen anfangen, z. B. 30 mg morgens), Paraesthesien bei sehr hohen Dosen
- Blutdruckabfall (vorwiegend bei behandelten Hypertonikern)
- Aus unserer Praxis eine Meldung über eine 81j. Patientin mit Durchfällen, generalisiertem Juckreiz
- Anfangs relativ kurze Halbwertszeiten, zyklische Muster des PTH werden aufrecht erhalten (bei Kontrollen der PTH-Spiegel zu wissenschaftlichen Zwecken beachten)

MB 6_2009

## Ein Wort zum Vitamin D3

- Bei vielen Patienten mit einem pHPT und einem Vit D-Mangel lässt sich die Knochendichte durch Vitamin D-Gabe steigern[1]
- Fließende Übergänge zwischen eindeutig sekundärer und „primärer" Störung, unterscheidbar an der Normalisierung des PTH
- Serum-Calcium bleibt dabei bei den meisten Patienten konstant, dadurch ist hier durchaus eine Therapieoption gegeben.
- Ist manch ein primärer HPT dann doch ein tertiäres Geschehen nach jahrelangem sekundären HPT?

[1] *Kantorovich V* et al. *J Clin Endocinol Metab 2000*, 85: 3541-3543

MB 6_2009

## Kasuistik 2 (S., M.)

- 67j. männl.
- Z. n. OP eines 1,8 cm durchmessenden papillären SD-Carcinoms 1998
- Anschließend ablative Radiojodtherapie, seither kein Rezidivhinweis
- Seit Mitte 2007 Darstellung eines kleinen echoarmen Knotens in der rechten SD-Loge
- Laborchemisch Thyreoglobulin negativ, Entwicklung eines prim. Hyperparathyreoidismus

MB 6_2009

## 67j. männl.

- Seit ca 1 Jahr
  - Serum-Ca unbehandelt bis 3,5 mmol/l,
  - PTH bis 134 pg/ml (normal bis 65)
  - Knochendichte unauffällig
- Sonographisch Wachstums des kleinen Knotens rechts, zurzeit etwa 0,3 ml groß
- Was tun?

MB 6_2009

## Therapie

- Cinacalcet anfangs 30 mg, später 2 x 30 mg
  - Ca-Werte darunter 2,9 – 3,1 mmol/l
  - gut vertragen
- Zusätzlich Bondronat-Infusion (3 mg)
  - Ca-Werte darunter jeweils 1 bis 2 Wochen bei 2,6 – 2,8 mmol/l (normal bis 2,7)
  - PTH rückläufig bis in den leicht erhöhten Bereich
  - nach dieser Zeit Wiederanstieg des Calciums und des PTH
- Operation geplant …

MB 6_2009

## „Erfahrung“?

- Zurzeit bei uns etwa 15 bis 20 Patienten mit einem pHPT, die mit Cinacalcet behandelt werden
- Indikation:
  - Bedenken gegen Operation
  - „Zeit schinden“
  - OP-Vorbereitung
- Relativ gute Erfahrung mit der Verträglichkeit
- Eher niedrigere erforderliche Dosierungen
- Langfristig keine Ersatz für eine nach heutigen Kriterien optimal durchgeführte Operation

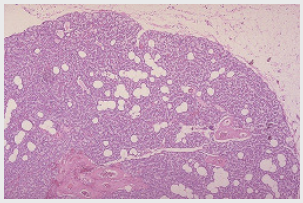
MB 6_2009

## Vortragsthema „Neue Optionen“

- Vitamin D-Mangel ist auch beim pHPT ein bedenkenswertes Thema
- Calciumwerte und PTH durch Cinacalcet oft gut einstellbar bei geringen Nebenwirkungen
- Bisher noch wenig Studien mit Cinacalcet, eher mit relativ mildem pHPT
- Dauerhafte konservative Erfolge im Sinne einer Remission?

MB 6_2009

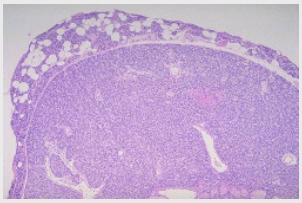
## Histologie



Normales Nebenschilddrüsengewebe mit Fettzellen und parathyreoidalen Zellen in einer „übersichtlichen Mischung“.

MB 6_2009

## Histologie



Nebenschilddrüsenadenom, praktisch keine Fettzellen, das normale Gewebe ist an die Randbereiche verdrängt.

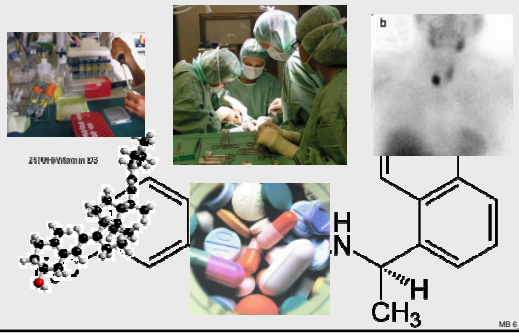
MB 6_2009

## Cinacalcet-Fragen

- Größenverlauf der Adenome unter langfristiger Gabe
- Veränderungen der Histologie
- Frakturraten als Endpunktbestimmung
- Beeinflussung anderer CaSR langfristig
- Zusammenspiel mit Vitamin D
- …

MB 6_2009

## Praktisches Vorgehen




MB 6_2009

## Symptomatischer pHPT

- 80 – 90 % im Ultraschall darstellbar
- Sestamibi-Szintigraphie als zusätzliche Sicherheit
- Praeoperativ ggf. Cinacalcet-Gabe zur Normalisierung des Serum-Calciums
- Wichtig: erfahrene Chirurgie mit entsprechender technischer Ausstattung (intraoperative PTH-Bestimmung, ggf. lokaler Sestamibi-Scan)
- Minimal invasive Chirurgie, kurzer stationärer Aufenthalt (aber auch optionale Thoraxchirurgie)
- Postoperatives Ca-Monitoring (wegen bis dahin unterdrückter Funktion der gesunden NSD), endokrinologische Betreuung
- Vitamin D-Mangel ausgleichen …

MB 6_2009

## Asymptomatischer pHPT

- Ultraschall-Lokalisation, wenn möglich
- Osteodensitometrie (auch im Verlauf)
- Bestimmung des Vitamin D3, evtl. Mangel ausgleichen
- Wenn Calcium darunter nicht ansteigt, und sich evtl. das PTH leicht reduziert, abwarten
- Nierensteinentwicklung, Knochendichte-Abfall, Magen-Darm-Probleme sprechen für eine Operation
- Individuelle Überlegung mit den Patienten, nur schwer durch Leitlinien oder generalisierte Kriterien abzubilden

MB 6_2009

Praxis für Endokrinologie

ÄRZTE | LEISTUNGSSPEKTRUM | AKTUELLES | NÜTZLICHE LINKS | SELBSTHILFEGRUPPEN | QUALITÄTSKONTROLLE | KONTAKT | ANFAHRT

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Hormone Osteoporose Stoffwechsel www.hormone-nbg.de