

# Hypoparathyreoidismus

## Was ist gesichert in der Therapie

Prof. Dr. Roland Gärtner  
Med IV der LMU



**KLINIKUM**  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS INNENSTADT  
MEDIZINISCHE KLINIK

DIREKTOR:  
PROF. DR. MED. MARTIN REINCKE



# Ursachen des erworbenen Hypoparathyreoidismus

- **Postoperativ**
  - ca. 20% transient, abhängig vom Ausmaß der Thyrex
  - ca 0,8-3% permanent
- **Autoimmun (im Rahmen einer polygland. AID)**
  - destruierende AK = nicht reversibel
  - Aktivierende AK gegen den CaSR = möglicherweise reversibel
- **Selten: nach Bestrahlung, Hämochromatose, Wilson D, HIV**

# Definition postop. Hypopara

Transient:

< 12 Monate postop

Permanent:

> 12 Monate postop persistierend

Problem:

viele Pat. bekommen Ca und Vit D, wenn postop Ca und iPTH niedrig

Daher Auslaß-Versuch spätestens 12 Monate postop

# Klinik **akute** Hypokalzämie

---

- Parästhesien an den Extremitäten und perioral
- Tetanien, Muskelkrämpfe
- Müdigkeit, Ängstlichkeit, Depressionen
- Laryngospasmus,
- Cerebrale Krampfanfälle
- Cvošek'sches Zeichen
- Trousseau'sches Zeichen
- Verlängerte QT- Zeit
- Herzinsuffizienz unter Belastung
- Erholungszeit der Somatosensorische-evozierte Potentiale sind verlängert

# Klinik **chronische** Hypokalzämie

---

## **erworben:**

trockene Haut, struppiges Haar, brüchige Nägel

schlechte Zähne

Kalzifizierung des Basalganglien und Frontalhirn (M. Fahr)  
(Parkinson und Chorea)

Katarakt

Osteomalazie, Rachitis

Diarrhoe

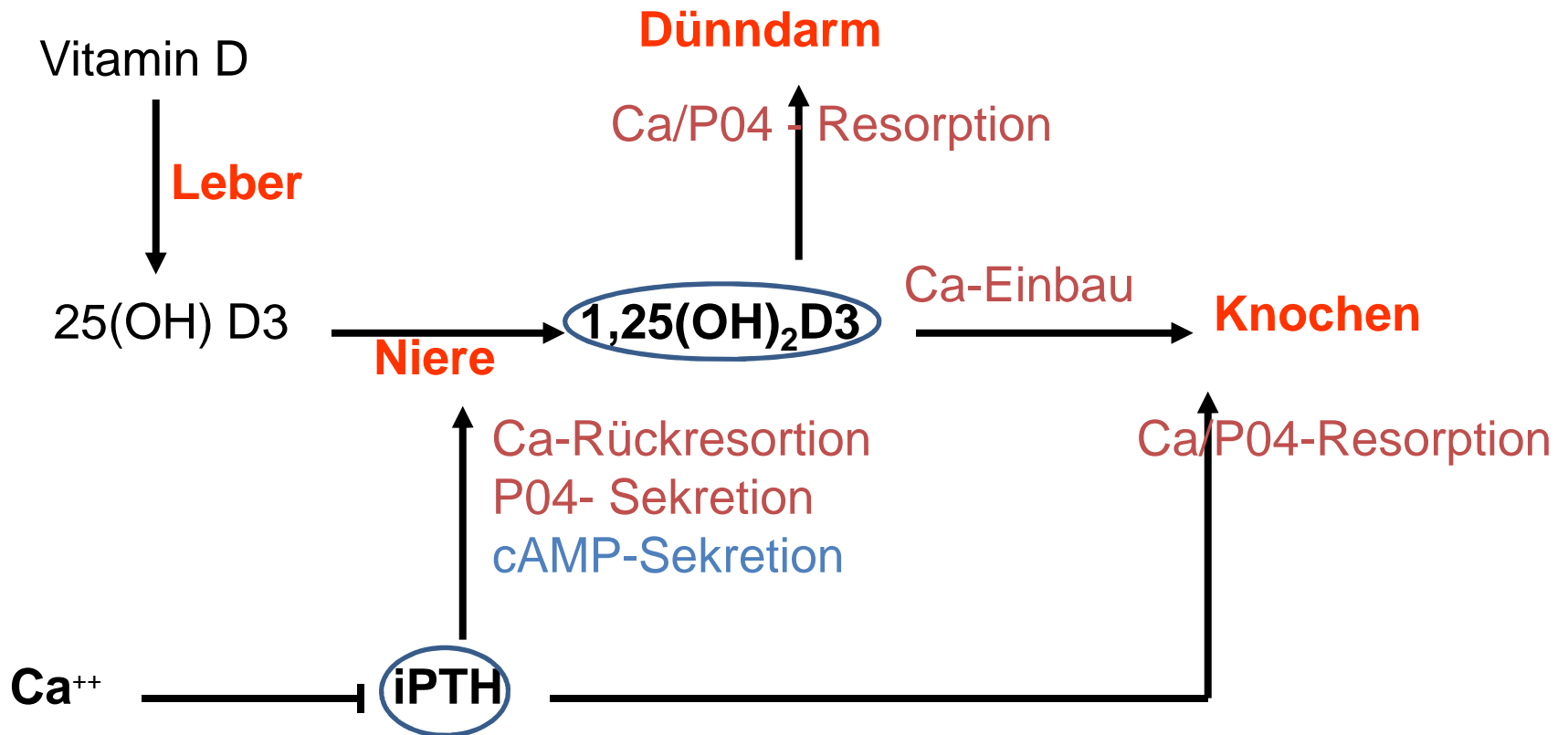
## **angeboren:**

cerebrale Krampfanfälle

keine 2. Zähne

+ siehe oben

# Hormonelle Kontrolle der Kalzium - Homöostase



# PTH – Biologische Wirkungen

---

- Aktivierung der 1 $\alpha$ -Hydroxylase in der Niere
  - Direkte Wirkung auf Ca-Rückresorption in der Niere
  - Inhibiert Phosphat-Rückresorption an der Niere
  - Knochen – anabol in normaler/pulsatiler Konzentration
  - Knochen – katabol in path. hohen Konzentrationen
- } Schnelle Reaktion

# Therapie des Hypoparathyreoidismus

**TABLE 2 | Calcium and vitamin D metabolites in the management of chronic hypoparathyroidism.**

Medication	Typical dose
Calcium carbonate	1,000–9,000 mg elemental calcium/day in 2–4 divided doses
Calcium citrate	1,000–9,000 mg elemental calcium/day in 2–4 divided doses
<b>Vitamin D preparation</b>	
Ergocalciferol (D <sub>2</sub> ) or cholecalciferol (D <sub>3</sub> )	Total 25-hydroxyvitamin D level $\geq$ 30 ng/ml ?
Calcitriol [1,25(OH) <sub>2</sub> D <sub>3</sub> ]	0.25–2.0 µg/day
Alfacalcidol (1-alphaOH-vitamin D <sub>3</sub> )	0.5–4.0 µg/day (not available in U.S.)
<b>Thiazide diuretics/other</b>	
Hydrochlorothiazide	12.5–100 mg/day
Chlorthalidone	25–100 mg/day longer duration
Indapamide	1.25–5 mg/day
Amiloride	5 mg daily (alone or combined with hydrochlorothiazide)

?

?

Keine kontrollierten Studien, nur Expertenmeinung



# Typischer Fall

Pat. G.A. geb.1971

## Vorgeschichte:

M. Basedow ED 1987, thyreostatische Behandlung  
Subtotale Thyreoidektomie 1988

postop: parathyreopriver Hypopara (iPTH 19 pg/ml, Calcium 1,5)

Behandlung mit Vitamin D 1000 U und Calcium 2 x 1000 mg  
Persistierende Hypokalzämie, immer wieder Calcium i.v.

1992 Rezidiv M. Basedow, 2 Op (Thyrex)

Danach mehrfach tetanische Anfälle, iPTH < 15 ng/ml

Erhöhung der Calcium Einnahme auf 3-4 x 1000 mg, darunter Diarrhoen  
Calcium weiter niedrig (1,6 – 1,9 mmol/l)

Vorstellung bei 3 verschiedenen Endokrinologen

Empfehlungen: Vitamin D3 50 000 U i.m. einmal pro Woche  
+ 2-6 g Calcium oral

oder

Vitamin D3 2000 U pro Tag  
+ 3-4 g Calcium pro Tag

oder

Calcitriol 0,5 µg 3x pro Tag  
+ 2 x wöchentlich Calcium i.v.

oder

Calcium Frubiase 4 x täglich  
+ Antioxidantien und Multivitamine

Seit 1988 nie normale Calcium-Werte  
maximal 1,9 mmol/l

Unter der hohen Calciumzufuhr häufig Diarrhoen

2/ 2008 Vorstellung mit Frage PTH Substitution

### **Therapie-Vorschlag:**

Bondiol (1-alpha Calcidol) 3 µg pro Tag für 4 Wochen, kein zusätzliches Calcium

Nach 4 Wochen Calcium 2,0 mmol/l, Phosphat 2,4 mg%

Reduktion von Bondiol auf 2 µg pro Tag + Hydrochlorothiazid 12,5 mg/d  
+ Dekristol 20 000/Wo

4/2008 erstmals normale Calcium-Spiegel, keine tetanischen Anfälle mehr

Ca-Ausscheidung im 24h Urin normal

Ca-PO<sub>4</sub> Produkt < 45 (normal < 55 mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> )

Seither stabil unter jährlichen Kontrollen

# Hypokalzämie - Therapie

**in Abhängigkeit der Erkrankung:**

<b>Medikament</b>	<b>Dosis</b>	<b>Wirkdauer</b>
<b>iPTH &gt; 15 ng/ml</b>		
Vitamin D3	2-4000 U/d	6 Wochen
<b>iPTH &lt; 15 ng/ml</b>		
<b>1<math>\alpha</math> Calcidol</b>	<b>1-2 <math>\mu</math>g/d</b>	<b>24 Std</b>
1,25 (OH) <sub>2</sub> D3	0,25-2 $\mu$ g/3x/d	6 Std
Dihydrotachysterol	1-3 mg/d	8 Tage

Calcium 0,5-1 g/d, **in der Regel nicht notwendig**, nie mehr als 500 mg als Einzeldosis !!

-> Besser: Hydrochlorothiazid 12.5-25 mg

Vitamin D3, zB 20 000U/Woche

# Unerwünschte Wirkungen der Substitution mit aktivem VitaminD

## Hyperphosphatämie

- >Reduktion der  $\alpha$ -Calcidol Dosis
- >diätetische Maßnahmen
- >Phosphatbinder

## Hypercalciurie

- >Thiazid-Diuretika
- >Reduktion der  $\alpha$ -Calcidol Dosis



# Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D

European Journal of Endocrinology (2002) 146 215–222

**Table 2** GBB-24 scores and quartile values (means±s.d.) in female patients with postsurgical hypoparathyroidism (*n* = 25) and in sex- and age-matched controls (*n* = 25).

Scales	Score	Patients	Controls	<i>P</i> -value
Exhaustion tendency	Score	8.9±5.6	5.6±4.9	0.027
	Quartile value	3.1±1.1	2.3±1.3	0.069
Gastric symptoms	Score	4.2±3.6	2.6±2.7	0.084
	Quartile value	3.2±1.1	2.5±1.3	0.066
Pain in the limbs	Score	10.1±6.3	6.9±4.4	0.039
	Quartile value	3.1±1.0	2.6±1.2	0.097
Heart complaints	Score	6.8±5.2	3.8±3.1	0.021
	Quartile value	3.2±0.8	2.7±1.0	0.048
Global score of discomfort (GSD)	Score	30.0±17.5	18.9±11.6	0.011
	Quartile value	3.1±1.0	2.5±1.1	0.036

GBB = Giessen Complaint List

# Neu: rhPTH (1-84)

Erste Versuche Teriparatid (1-34) rPTH keine überzeugende Wirkung

-> kurze Halbwertszeit

Daher rhPTH (1-84) einmal s.c. 25-50-75 und 100 µg/d



**Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study** www.thelancet.com/diabetes-endocrinology Vol 1 December 2013

International, multizentrisch  
N=90 rhPTH, N=44 Placebo

Dauer des Hypopara 10-29 Jahre (mean 13 Jahre)

Mittlere Calcium Dosis 1286 mg/d (1000-12000 mg/d)

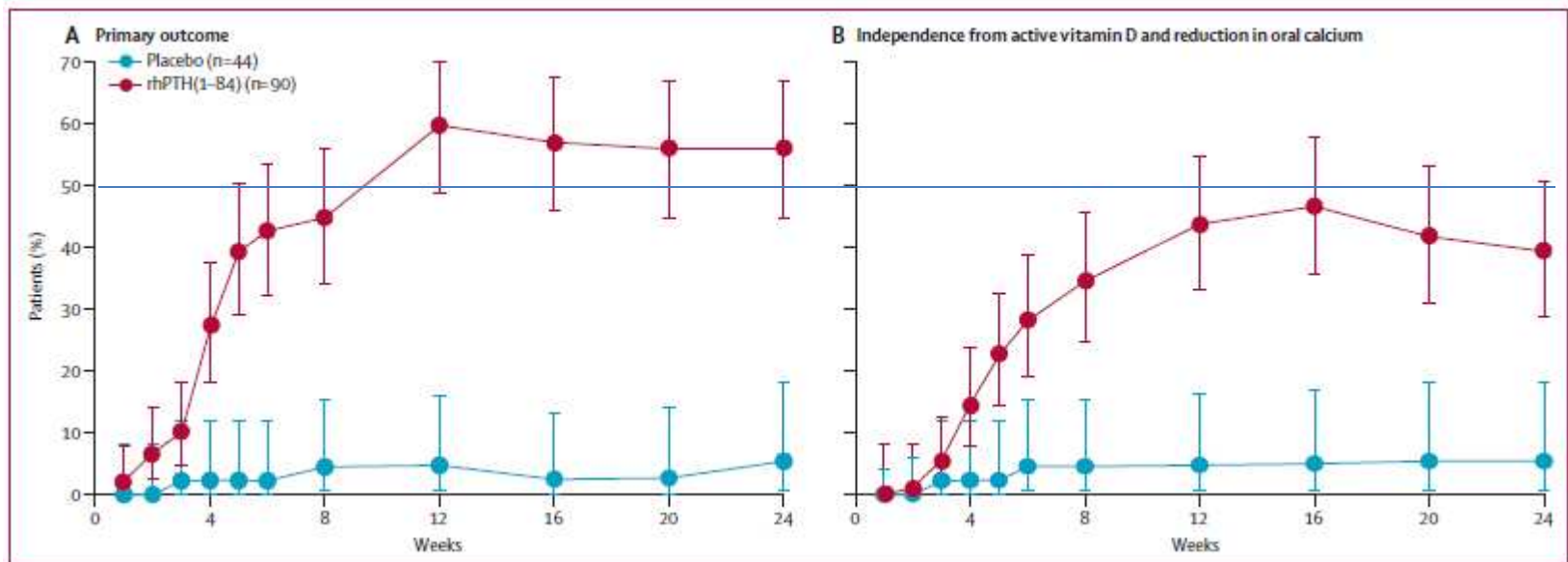
Mittlere Calcitriol Dosis 0,89 µg/d (0,25-3 µg/d)

Intervention: rhPTH 50-75-100 µg/d Titration beginnende mit niedrigster Dosis

Endpoint: > 50% Reduktion der Calcium und Vitamin D Substitution

# Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study

[www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology) Vol 1 December 2013

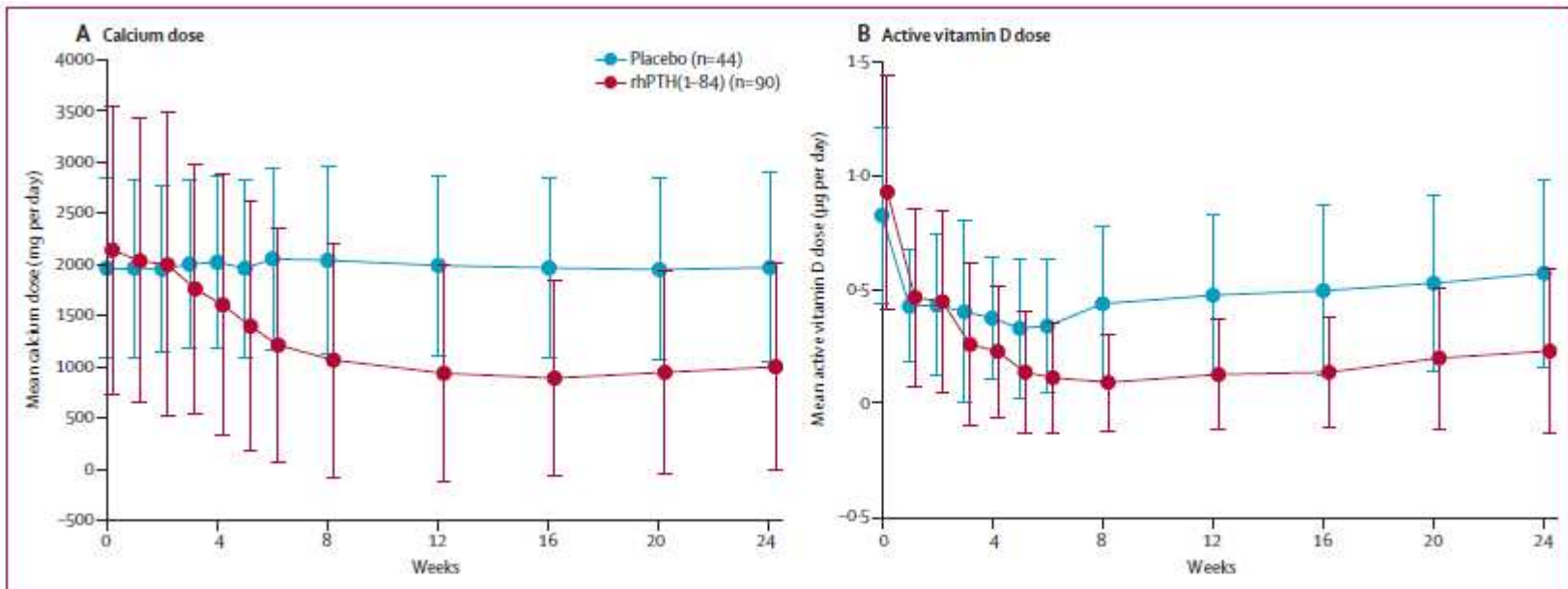


Intervention: rhPTH 50-75-100 µg/d

Endpoint: > 50% Reduktion der Calcium und Vitamin D Substitution

# Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study

[www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology) Vol 1 December 2013



Intervention: rhPTH 50-75-100  $\mu\text{g/d}$

Endpoint: > 50% Reduktion der Calcium und Vitamin D Substitution

# Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study

[www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology) Vol 1 December 2013

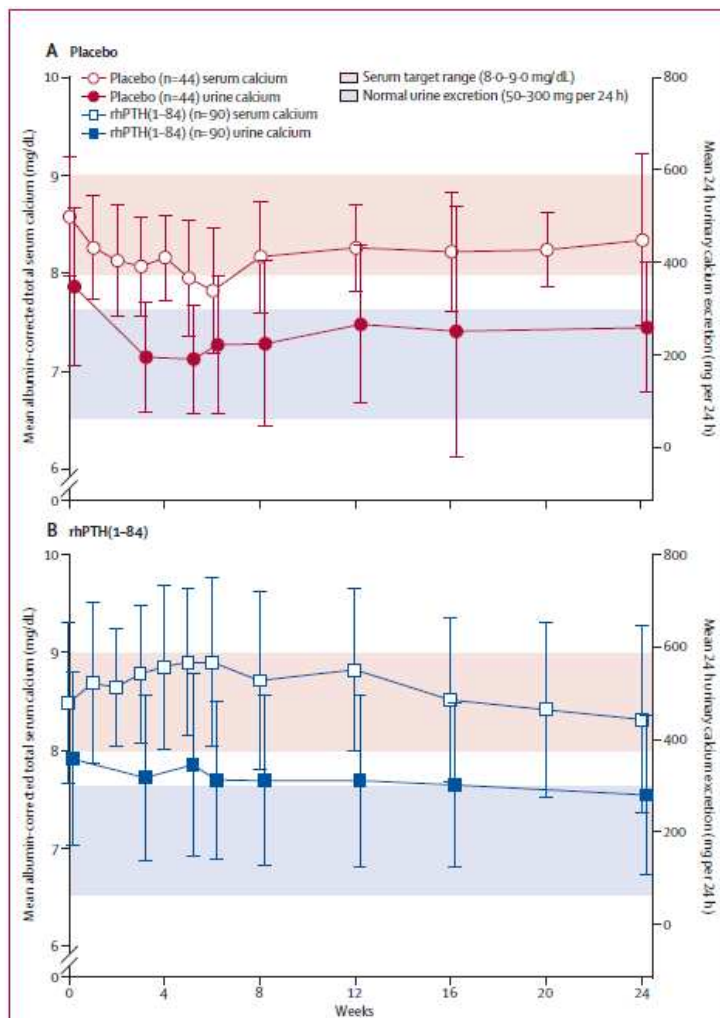


Figure 4: Changes in albumin-corrected total serum calcium concentrations and 24 h urine calcium excretion throughout treatment period, by treatment group

	rhPTH(1-84)		Placebo	
	Patients (n=90)	Events	Patients (n=44)	Events
Any AE				
No	6 (7%)	NA	0	NA
Yes	84 (93%)	854	44 (100%)	354
AE of highest severity*				
Mild	25 (28%)	..	15 (34%)	..
Moderate	44 (49%)	..	24 (55%)	..
Severe	15 (17%)	..	5 (11%)	..
AEs leading to study discontinuation	3 (3%)	15	0	NA
AEs leading to death	0	NA	0	NA
Serious AEs	10 (11%)	12	4 (9%)	5
Mild	1 (1%)	1	1 (2%)	1
Moderate	3 (3%)	5	2 (5%)	2
Severe	6† (7%)	6	1‡ (2%)	2

Data are number of patients (% of patients) and number of events. If a patient had more than one AE in a category, the patient was counted only once in that category; each event is counted. AE=adverse event. rhPTH(1-84)=recombinant human parathyroid hormone 1-84. \*Patients with several adverse events were classified according to their event with the highest severity. †Includes hypocalcaemia (n=2), hypercalcaemia (n=1), pancreatitis (n=1), cerebrovascular accident (n=1), and diarrhoea (n=1); all cases resolved themselves except the case of cerebrovascular accident; none was study drug related except the case of hypercalcaemia. ‡One patient reported asthma or chronic obstructive pulmonary disease that was not study drug related and resolved itself.

Table 2: Summary of adverse events

## PTH(1–84) Is Associated With Improved Quality of Life in Hypoparathyroidism Through 5 Years of Therapy

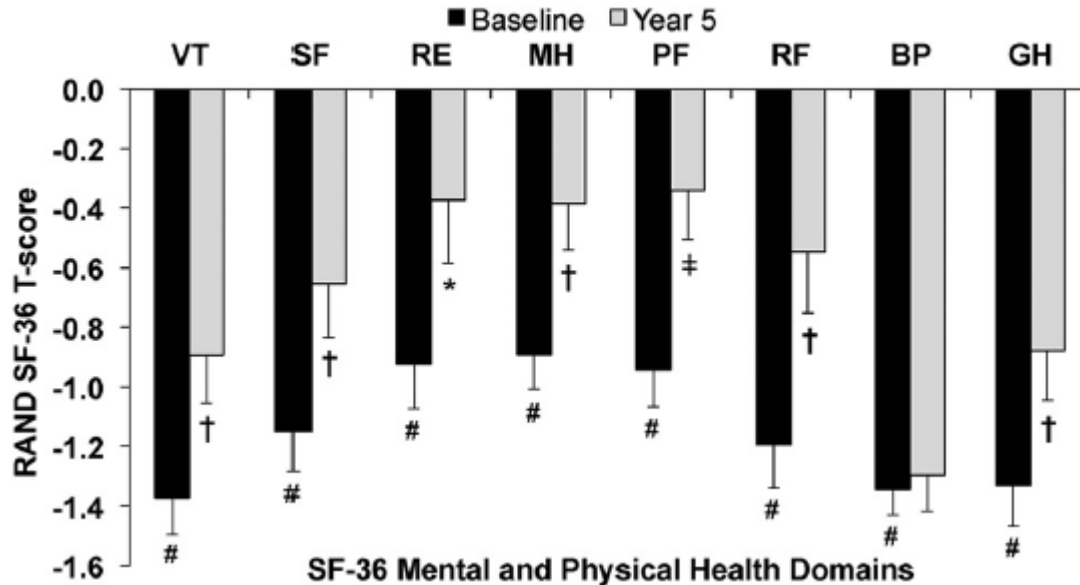
*J Clin Endocrinol Metab* 99: 3694–3699, 2014)

**Table 1.** Baseline Characteristics of the Hypoparathyroid Population

	Mean $\pm$ SE (n = 69)	Range (Median)
Age (y)	46 $\pm$ 2	18–72 (45)
Sex	Female 55 Male 14	
Etiology	Postoperative 42 Idiopathic 26 DiGeorge 1	
Duration of hypoparathyroidism (years)	12 $\pm$ 1	1–46 (7)
Elemental calcium supplement dose (g/d)	2.55 $\pm$ 0.2	0–11.0 (1.9)
Calcitriol supplement dose ( $\mu$ g/d)	0.69 $\pm$ 0.07	0–3.0 (0.5)
Daily parent vitamin D dose (IU/d)	4882 $\pm$ 1,837	0–100 000 (400)

# PTH(1-84) Is Associated With Improved Quality of Life in Hypoparathyroidism Through 5 Years of Therapy

(*J Clin Endocrinol Metab* 99: 3694–3699, 2014)



VT = Vitalität

SF = Soziale Funktion

RE = Emotionale Gesundheitsprobleme

MH = Mentale Gesundheit

PF = Physische Funktion

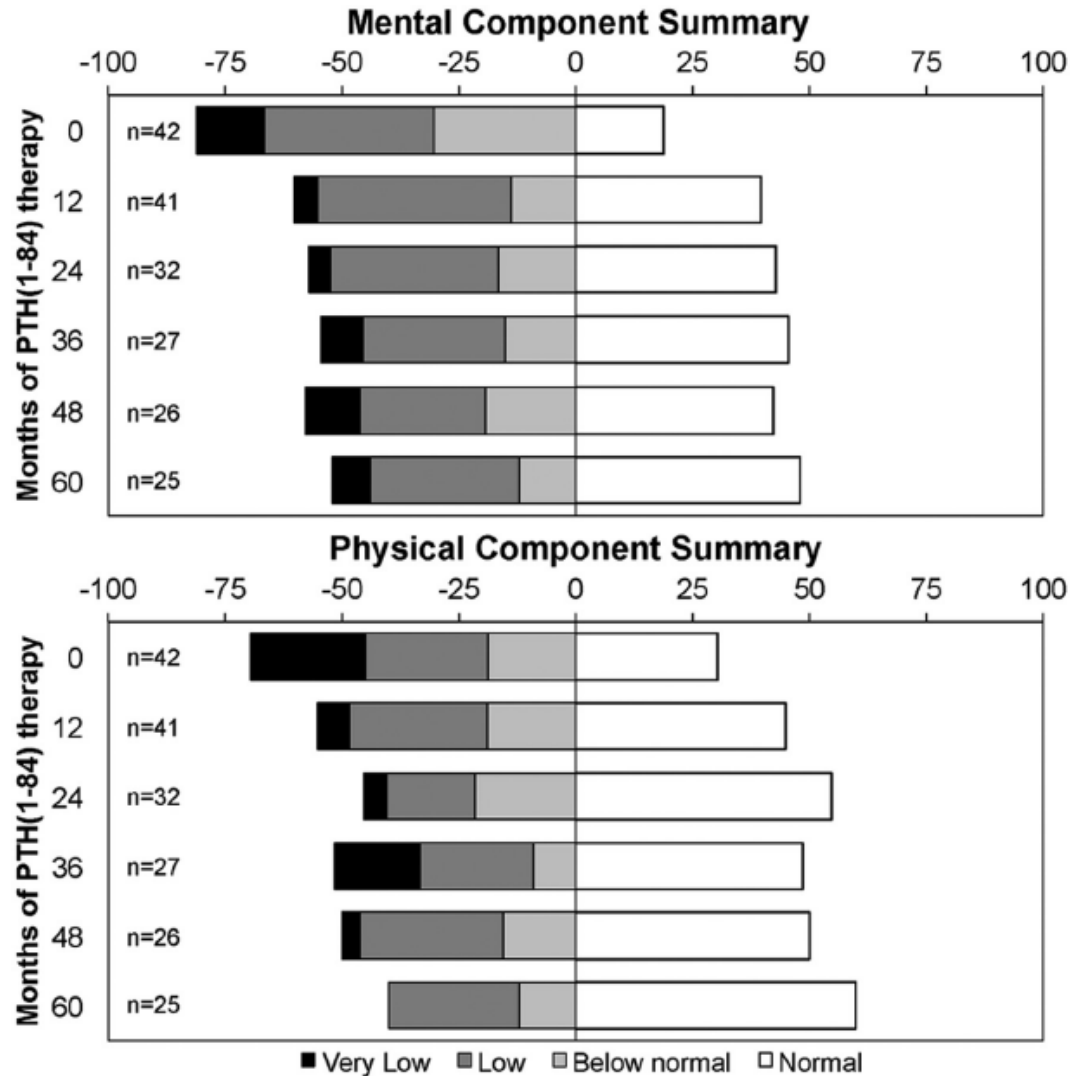
RF = körperliche Probleme

BP = Schmerzen

GH = allgemeine Gesundheitsprobleme

# PTH(1-84) Is Associated With Improved Quality of Life in Hypoparathyroidism Through 5 Years of Therapy

*(J Clin Endocrinol Metab 99: 3694-3699, 2014)*



# PTH(1-84) replacement therapy for the treatment of hypoparathyroidism

*Expert Rev Endocrinol Metab.* 2015 January 1; 10(1): 5–13.

Trials of PTH(1-84) therapy in hypoparathyroidism.

Study (year)	Study population	Trial design	Results: calcium and active vitamin D supplementation
Rubin <i>et al.</i> (2010)	30 subjects 25–68 years	Open-label PTH(1-84) 100 µg every other day 2 years duration	PTH(1-84) reduced calcium and active vitamin D requirements by 45 and 41%, respectively
Sikjaer <i>et al.</i> (2011)	62 subjects 25–80 years	Randomized Double-blind PTH(1-84) 100 µg daily vs placebo 24 weeks duration	PTH(1-84) reduced calcium and active vitamin D requirements by 75 and 73%, respectively
Cusano <i>et al.</i> † (2013)	27 subjects 25–68 years	Open-label PTH(1-84) 100 µg every other day‡ 4 years duration	PTH(1-84) reduced calcium and active vitamin D requirements by 37 and 45%, respectively
Mannstadt <i>et al.</i> (2013) (REPLACE trial)	134 subjects 18–85 years	Randomized Double-blind Multicenter PTH(1-84) 50 µg daily‡ vs placebo 24 weeks duration	PTH(1-84) reduced calcium and active vitamin D requirements by 52 and 78%, respectively
N=251			

## Expertenmeinung:

- Der Hypoparathyreoidismus ist die einzige endokrine Erkrankung bei der es bisher keine HRT gegeben hat
- rhPTH (1-84) NATPARA<sup>R</sup> ist eine viel versprechende Option zur Behandlung des Hypopara
- Die Studien belegen, dass unter rhPTH die Calcium und Vitamin D Dosen reduziert werden können
- Länger dauernde Studien sind bei dieser chronischen Erkrankung notwendig



# Schlussfolgerung

Der Hypoparathyreoidismus ist eine chronische Erkrankung, die aber mit a-Calcidol und eventuell HCT in der Regel befriedigend eingestellt werden kann.

Das meist verwendete Calcitriol hat eine kürzere HWZ und ist ungünstiger in der Steuerung 2-3x tägliche Dosen sind meist notwendig

Choletachysterol hat eine zu lange HWZ und es besteht eher die Gefahr der Hypercalciurie

rhPTH ist effektiv, allerdings muss dennoch aktives Vitamin D substituiert werden, und auch Calcium

Die Kosten *: quality adjusted life years (Qalys) konventionell	37.196 US\$
rhPTH	804.378 US\$

**Studien mit konventionellen Regimen fehlen und müssen unbedingt durchgeführt werden.**