Primärer Hyperparathyroidismus

Muriel Babey, Peter Kopp
Abteilung für Endokrinologie, Metabolismus und Molekulare Medizin, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA

Quintessenz

- Der primäre Hyperparathyroidismus (P-HPT) wird häufig zufällig als asymptomatische Erkrankung bei Hyperkalzämie und erhöhtem Parathormon (PTH) diagnostiziert.
- Frauen sind häufiger betroffen als Männer (3:1), mit der höchsten Inzidenz zwischen 50 und 60 Jahren.
- In ca. 80% der Patienten ist ein benignes, solitäres Adenom die Krankheitsursache.
- Die minimalinvasive Parathyroidektomie ist heute in der Mehrzahl der Patienten die Therapie der Wahl.
- Östrogensubstitution oder SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), Bisphosphonate und Kalzium-Mimetika können für die medikamentöse Behandlung des P-HPT eingesetzt werden.

Einleitung

Mit der Einführung von automatisierten Laboruntersuchungen in den 1970er Jahren wurde der primäre Hyperparathyroidismus (P-HPT) als eine häufige endokrinologische Erkrankung erkannt. Der P-HPT wird häufig zufällig als asymptomatische Erkrankung bei relativ milder Hyperkalzämie diagnostiziert. In der Mehrzahl der Fälle sind die Serum-Kalziumwerte (Normalwert 2,20–2,55 mmol/l) nur leicht erhöht, und die PTH-Spiegel (Normalwert 15–65 pg/ml) liegen ~1,5–2fach oberhalb des Normalbereichs. Der Nachweis einer Hyperkalzurie dient als formeller Beweis, dass ein P-HPT vorliegt, und erlaubt, eine familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie auszuschliessen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer (3:1), und die Inzidenz ist zwischen 50 und 60 Jahren am höchsten.

Bei Diagnosestellung sind die meisten Patienten asymptomatisch. Bei genauerer Anamnese berichten jedoch ca. 50% der Patienten über unspezifische Symptome wie Müdigkeit und Gereiztheit. Bei den meisten Patienten mit P-HPT nimmt die kortikale Knochendichte, insbesondere bei Messung im distalen Drittel des Radius, ab. Schwere Skelettmanifestationen (Osteitis fibrosa cystica, braune Tumoren, pathologische Frakturen) finden sich heute selten. Ca. 20% der Patienten mit P-HPT weisen eine Nephrolithiasis auf.

Der P-HPT wird durch erhöhte Sekretion von PTH verursacht. Bei 80% der Patienten wird ein benignes, solitäres Adenom gefunden. Bei den meisten übrigen Patienten mit P-HPT sind multiple Adenome verantwortlich. Bei 5% der Fälle sind hereditäre Formen des P-HPT (MEN 1, MEN 2A, Hyperparathyroidismus-Kiefer-Tumor-Syndrom) ursächlich beteiligt. Bei weniger als 1% der Fälle wird ein Nebenschilddrüsenkarzinom entdeckt.

Für symptomatische Patienten mit P-HPT wird heute wesentlich häufiger eine chirurgische Therapie empfohlen. Die Nebenschilddrüsenchirurgie führt sowohl bei asymptomatischen wie auch bei symptomatischen Patienten mit P-HPT in der Regel zu einer Normalisierung des Kalziums und des PTH und zu einer andauernden Erhöhung der Knochendichte. Bei asymptomatischen Patienten mit P-HPT sind verschiedene Therapieoptionen verfügbar. Asymptomatische Patienten mit P-HPT und milder Hyperkalzämie sollten regelmässig nachkontrolliert werden, falls auf eine chirurgische Therapie verzichtet wird. Die medikamentöse Therapie des P-HPT beinhaltet eine Östrogensubstitution oder eine Behandlung mit SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), Bisphosphonaten und Kalzium-Mimetika [1].

Muriel Babey

Primärer Hyperparathyroidismus

Definition

Der P-HPT ist durch eine erhöhte und autonome Sekretion von PTH in einer oder mehreren Nebenschilddrüsen definiert. Bei den meisten Patienten liegt eine Erhöhung des Gesamtkalziums[1], das für die Albuminkonzentration korrigiert werden muss, oder zumindest

Abkürzungen

CaSR	Kalzium-sensitiver Rezeptor
FHH	Familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie
HPT	Hyperparathyroidismus
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man, http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/
P-HPT	Primärer Hyperparathyroidismus
PTH	Parathormon
PTHrP	PTH-related peptide
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulator
S-HPT	Sekundärer Hyperparathyroidismus
T-HPT	Tertiärer Hyperparathyroidismus

Muriel Babey wurde für diese Arbeit durch Grant Nr. PBBEA3-121541 des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) zur Förderung der Medizinischen Wissenschaften unterstützt. Peter Kopp erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

1 Gesamtkalzium
= (gemessenes Kalzium [mmol/l] – 0,025) × (Albumin [g/l] + 1).

des ionisierten Kalziums vor. Einige Patienten mit P-HPT weisen normale Kalziumwerte auf und zeigen keine Hinweise für das Vorliegen eines sekundären Hyperparathyroidismus als Folge eines Vitamin-D-Mangels, einer Niereninsuffizienz, deutlicher Hyperkalzurie oder gastrointestinaler Malabsorption [2].
Beim P-HPT liegt eine gestörte Rückkopplungskontrolle von PTH durch das extrazelluläre Kalzium vor. In Adenomen der Nebenschilddrüse verlieren die Hauptzellen die normale Sensitivität für Kalzium, welches normalerweise die PTH-Sekretion durch ein negatives Feedback reguliert (Abb. 1). Die monoklonale Zellpopulation in Nebenschilddrüsen-Adenomen weist darauf hin, dass die Pathogenese durch Defekte in Genen, die das Wachstum von Nebenschilddrüsenzellen kontrollieren, bedingt ist. Der Nachweis des sogenannten PRAD1-Onkogens in Nebenschilddrüsen-Adenomen, einem somatischen chromosomalen Rearrangement, das zur Fusion des PTH-Promoters mit dem Cyclin-D1-Gen führt, stützt dieses Konzept [3]. In hyperplastischen Nebenschilddrüsen bewirkt eine Erhöhung der Zellzahl erhöhte PTH-Werte und eine Hyperkalzämie.

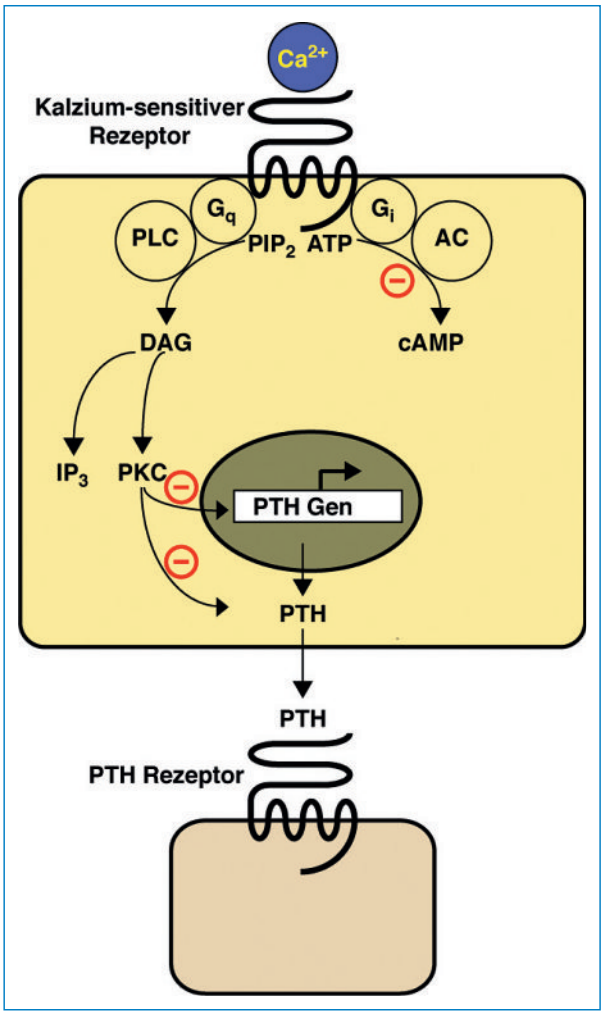

Abbildung 1. Regulation der PTH-Sekretion durch den Kalzium-sensitiven Rezeptor
Geringe Abweichungen in der extrazellulären Kalziumkonzentration führen zu bedeutenden Schwankungen der PTH-Sekretion, um die Kalziumkonzentration möglichst konstant zu halten. Kalzium bindet sich an den G-Protein-gekoppelten Kalzium-sensitiven Rezeptor (CaSR). Aktivierung der Gq-Untereinheit führt zur Aktivierung der Phospholipase C und zur Hydrolyse von Phosphoinositol (PIP2) zu Inositoltriphosphat (IP3) und Diazylglycerol (DAG). DAG stimuliert die Proteinkinase C, und IP3 führt zu einem Anstieg der intrazellulären Kalziumkonzentration. Dies führt zu einer negativen Regulation der PTH-Gen-Expression. Die Aktivierung der inhibitorischen G-Untereinheit führt zur Inhibtion der Adenylzyklase, die ATP in zyklisches AMP (cAMP) konvertiert; die physiologische Relevanz dieser Signalkaskade ist nicht klar charakterisiert.

Klinik

Die Klinik des P-HPT ist hauptsächlich auf die direkte und indirekte Wirkung von exzessivem PTH auf Skelett, Niere und Verdauungstrakt sowie auf Folgeerscheinungen eines erhöhten Kalziums zurückzuführen. PTH stimuliert die Osteoklasten via Wirkung auf die Osteoblasten, die vermehrt Kalzium und Phosphor aus dem Knochen resorbieren. Zweitens bewirkt PTH in der Niere die Konversion von 25-Hydroxy-Vitamin-D zu der aktiven Form 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D. 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D fördert intestinal die vermehrte Kalziumresorption. Drittens erhöht PTH die renale tubuläre Resorption von Kalzium und reduziert gleichzeitig die renale tubuläre Resorption von Phosphat. Die Klinik des P-HPT wird im englischen Sprachraum treffend mit «stones, bones, abdominal groans and psychic moans» zusammengefasst. Die systemischen Organmanifestationen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Diagnose

Biochemisch erlaubt die Bestimmung des Serum-Kalziums mit Korrektur für den Albuminspiegel in vielen Fällen, die Verdachtsdiagnose zu stellen. Die Messung des ionisierten Kalziums kann eine Hyperkalzämie bestätigen, und sie kann insbesondere in Fällen mit Kalziumspiegeln im hohen Normbereich hilfreich sein, um eine milde Hyperkalzämie zu bestätigen. Eine Hyperkalzämie sollte in der Regel mehr als einmal nachgewiesen werden. Als nächster zentraler diagnostischer Schritt folgt die Messung des intakten PTH mit einem immunometrischen Assay. Ein erhöhter PTH-Wert mit gleichzeitiger Hyperkalzämie macht die Diagnose eines P-HPT wahrscheinlich. Die weitere Evaluation eines Patienten mit P-HPT sollte eine 24-Stunden-Urinsammlung mit Bestimmung der Kalziumexkretion und Kreatinin-Clearance beinhalten, um eine familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie (FHH)[2] auszuschliessen, die allerdings selten ist. Einige Patienten mit P-HPT weisen normale Kalziumwerte auf und zeigen keine Hinweise für das Vorliegen eines sekundären Hyperparathyroidismus, der durch Vitamin-D-Mangel, Niereninsuffizienz, Hyperkalzurie oder Malabsorption bedingt sein kann.
Zur Lokalisierung von pathologischem Nebenschilddrüsengewebe wird radiomarkiertes Sestamibi verabreicht (Sestamibi-Szintigraphie), das sich in der Nebenschilddrüse länger als in der Schilddrüse anreichert und in pathologischem Nebenschilddrüsengewebe persistiert

2 HPT: Kalzium-Clearance/Kreatinin-Clearance: 0,02–0,05 (2–5%); FHH: Kalzium-Clearance/Kreatinin-Clearance: <0,01 (<1%).

Tabelle 1. Manifestationen des primären Hyperparathyroidismus.

Renal	Hyperkalzurie (>4 mg/kg/24 h). Nephrokalzinose, Nierensteine bei ca. 20% der Patienten. Die renale Kalziumexkretion korreliert schlecht mit dem Auftreten von Nierensteinen.
Skelettal	Beschleunigter Knochenumbau mit katabolem Effekt primär auf kortikale Knochen. Reduktion der Dichte im distalen Drittel des Radius am häufigsten, dadurch erhöhte Inzidenz von Frakturen des Vorderarms. Nur minimal reduzierte Knochendichte in lumbalen Wirbelkörpern.
Gastrointestinal	Abdominale Beschwerden und Konstipation häufig. Keine erhöhte Inzidenz von Pankreatitis. Bei Vorliegen von peptischen Ulzera Zollinger-Ellison-Syndrom ausschliessen: rezidivierende Ulzera als Folge von Gastrin-sezernierender Neoplasien im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 (MEN 1).
Neurologisch, neuropsychiatrisch	Neuromuskuläre Schwäche und erhöhte Ermüdbarkeit. Unspezifische Parästhesien und Muskelkrämpfe. Depressive Zustände, Schlafstörungen und kognitive Dysfunktion häufig.
Kardiovaskulär	QT-Zeit verkürzt. Hypertrophie des linken Ventrikels. Valvuläre und myokardiale Kalzifikationen. Abnahme der vaskulären Elastizität durch Kalziumablagerungen in der Gefässwand.

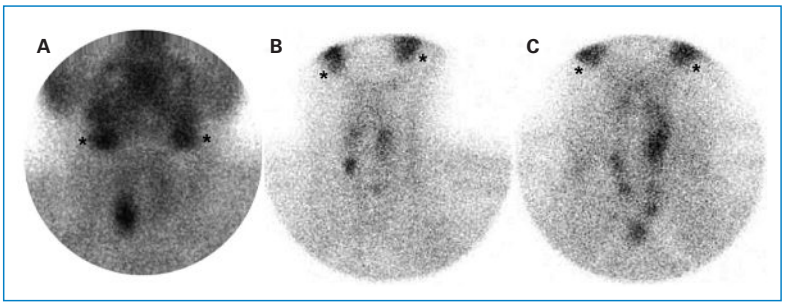

Abbildung 2. Technetium99-Sestamibi-Szintigraphie-Befunde bei verschiedenen Formen von primärem Hyperparathyroidismus

A Adenom der rechten unteren Nebenschilddrüse bei einer 60-jährigen Patientin mit primärem HPT. Spätaufnahme (75 Minuten nach Administration von Tc99-Sestamibi).

B Hyperplasie aller vier Nebenschilddrüsen bei einer 23-jährigen Patientin mit multipler endokriner Neoplasie Typ 1. Die Patientin wies im Weiteren ein malignes Insulinom des Pankreaskopfes mit Lungemetastasen auf.

C Szintigraphie-Befund bei einer 60-jährigen Patientin mit rezidivierendem Nebenschilddrüsenkarzinom im Rahmen eines HPRT2-Syndroms. Die Patientin hatte mehrere zystische Tumoren in der Mandibula.

* = Submandibuläre Speicheldrüsen.

(Abb. 2). Die Sensitivität für die Entdeckung von Nebenschilddrüsenadenomen anhand einer Sestamibi-Szintigraphie beträgt ca. 85%. Die «Single Photon Emission Computer Tomography»-(SPECT-)Sestamibi-Untersuchung ist planarer Bildgebung überlegen, da sie eine dreidimensionale Bildgebung ermöglicht. Ein Doppler-Ultraschall des Halses hat sich zum Nachweis von Nebenschilddrüsenadenomen auch bewährt; die Erfolgsrate ist jedoch sehr vom Untersucher abhängig. Beide bildgebenden Methoden sind bei multiglandulären Erkrankungen der Nebenschilddrüsen weniger effizient.

Differentialdiagnose

Bei erhöhtem PTH bei einem Patienten mit Hyperkalzämie muss neben dem Vorliegen eines P-HPT differentialdiagnostisch an folgende Erkrankungen gedacht werden:

Hyperparathyroidismus (HPT) aufgrund von Thiazid-Diuretika oder Lithium, familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie und tertiärer HPT bei terminaler Niereneerkrankung. Bei der paraneoplastischen Hyperkalzämie, die durch Sekretion von PTH-related peptide (PTHrP) oder gesteigerter Resorption von Kalzium (z.B. Multiples Myelom) ausgelöst werden kann, sind die PTH-Spiegel supprimiert.

Bei hyperkalzämischen Patienten sollte die Medikation mit Thiazid-Diuretika und Lithium, falls möglich, gestoppt werden, und nach drei Monaten sollten die Patienten darauf erneut evaluiert werden. Die distale tubuläre Kalziumresorption nimmt bei Thiaziden zu, und durch die Hyperkalzämie wird die Sekretion von PTH normalerweise supprimiert. Lithium bindet sich an den Kalzium-sensitiven Rezeptor (CaSR) und dämpft dadurch die Kalzium-induzierte Rückkopplung sowohl in der Nebenschilddrüse als auch in der Niere. Durch den daraus resultierenden gestörten Rückkopplungsmechanismus sind Kalzium und PTH erhöht. Nach Absetzen von Lithium kann die Hyperkalzämie noch lange andauern.

Die familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie ist eine autosomal dominante Variante, an die bei einer positiven Familienanamnese von milder Hyperkalzämie gedacht werden muss. Der formelle Beweis erfolgt durch den Nachweis eines Verhältnisses von urinärem Kalzium zu urinärem Kreatinin von weniger als 1:100. Daher sollte in einem 24-Stunden-Urin sowohl die Kalziumexkretion als auch die Kreatinin-Clearance bestimmt werden, um zwischen Patienten mit P-HPT und familiärer hypokalzurischer Hyperkalzämie differenzieren zu können. Die familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie wird durch monoallelische Mutationen im *CaSR*-Gen bedingt, die zu einer systemischen Unterexpression des Kalzium-sensitiven Rezeptors führen. Die Diagnose einer familiären hypokalzurischen Hyperkalzämie ist wichtig, da Individuen mit dieser Variante keine weitere Therapie benötigen.

Ein sekundärer HPT (S-HPT) mit erhöhtem PTH und Hypokalzämie tritt bei Patienten mit einem Vitamin-D-Mangel, einer Niereninsuffizienz und einer gastrointestinalen Malabsorption auf. Bei fortgeschrittener, inadäquat behandelter Niereninsuffizienz kann sich ein tertiärer HPT (T-HPT) mit erhöhtem Serum-Kalzium, Phosphat und PTH entwickeln. Ein T-HPT wird bei Patienten mit S-HPT meistens nach Nierentransplantation beobachtet. Die hypertrophierte Nebenschilddrüse kann nicht in ihren ursprünglichen Zustand zurückkehren und überproduziert PTH trotz normalem oder sogar erhöhtem Serum-Kalzium autonom. In autonomen Nebenschilddrüsen von Patienten mit T-HPT wurde eine Verminderung von Vitamin-D-Rezeptoren und Kalzium-sensitiven Rezeptoren nachgewiesen.

Hereditärer Hyperparathyroidismus

Der hereditäre Hyperparathyroidismus umfasst eine klinisch wie auch genetisch heterogene Gruppe von endokrinologischen Erkrankungen, die in Tabelle 2 zusammengefasst sind: Multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1), multiple endokrine Neoplasie Typ 2A

Tabelle 2. Hereditäre Formen des Hyperparathyroidismus.

Formen	OMIM	Gen-Protein	Chromosom	Vererbung	Manifestation	Kommentar
MEN 1	131100	*MEN1* Menin	11q13	Autosomal-dominant	Hyperparathyroidismus (85%), Zollinger-Ellison-Syndrom[a] (35%), Prolaktinome (25%), neuroendokrine Pankreasneoplasien.	Beispiel des «Knudson Two-Hit Mechanismus»: autosomal-dominante Vererbung durch Weitergabe eines defekten Allels in der Keimzellbahn sowie rezessiver Mechanismus auf zellulärer Ebene durch eine somatische (auf das befallene Gewebe limitierte) Mutation des zweiten, initial normalen Allels.
MEN 2A	171400	*RET* RET-Tyrosinkinase	10q11	Autosomal-dominant	Medulläres Schilddrüsenkarzinom (90%), Phäochromozytom (50%), multiglanduläre Nebenschilddrüsentumoren (20–30%).	MEN 2B weist keinen Hyperparathyroidismus auf, manifestiert sich aber wie MEN 2A sowie marfanoidem Habitus, mukosalen und intestinalen Ganglioneuromen.
Hyperparathyroidismus-Kiefer-Tumor-Syndrom	145001	*HRPT2* Parafibromin	1q24	Autosomal-dominant	Hyperparathyroidismus (80%, 10% davon Nebenschilddrüsenkarzinom), ossifizierende Fibrome des Kiefers, Nierenzysten, Wilms-Tumoren und renale Hamartome.	Oft rezidivierende Hyperkalzämie. Therapie mittels Chirurgie und Cinacalcet.
Familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie	14598	*CaSR* Kalziumsensitiver Rezeptor	3q13	Autosomal-dominant	Lebenslange milde Hyperkalzämie mit normaler Kalzium-Clearance. Leicht erhöhte PTH-Spiegel.	Benigne Variante. Keine Therapie erforderlich!
Neonataler schwerer primärer Hyperparathyroidismus	239200	*CaSR* Kalziumsensitiver Rezeptor	3q13	Autosomal-rezessiv	Deutliche Vergrösserung der Nebenschilddrüsen, sehr hohe PTH-Werte und deutliche Hyperkalzämie.	Sofortige Therapie im Neugeborenenalter. Selten!

[a] Zollinger-Ellison-Syndrom = Gastrinome im Pankreas, Duodenum oder abdominalen Lymphknoten, die eine erhöhte Magensäureproduktion und Ulzera bewirken. MEN 1 = Multiple endokrine Neoplasie Typ 1; MEN 2 = Multiple endokrine Neoplasie Typ 2; OMIM = Online Mendelian Inheritance in Man, Datenbank zu genetischen Erkrankungen (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/); CaSR = Kalzium-sensitiver Rezeptor.

(MEN 2A), Hyperparathyroidismus-Kiefer-Tumor-Syndrom, familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie und neonatal schwerer primärer Hyperparathyroidismus. Hereditäre Formen des P-HPT liegen in 5% der Fälle mit HPT vor [4, 5].

Pathologie

Adenome der Nebenschilddrüse

Adenome der Nebenschilddrüse sind gutartige Tumoren und bestehen aus Hauptzellen oder onkozytischen Zellen. Die meisten Adenome entwickeln sich in den normal lokalisierten Nebenschilddrüsen. Die durchschnittliche Grösse eines Adenoms bei Patienten ohne signifikante Skelettmanifestationen beträgt ungefähr 1 g, aber Mikroadenome von weniger als 0,1 g können als Ursache des P-HPT vorliegen. Generell sind grössere Adenome mit höheren Kalziumkonzentrationen und PTH-Werten assoziiert. Mikroadenome sind typischerweise von keiner Kapsel umgeben; grössere Adenome sind durch eine fibröse Kapsel von der umgebenden Nebenschilddrüse separiert. Die allermeisten Adenome treten singulär auf und sind monoklonalen Ursprungs, was darauf hinweist, dass sie durch Mutationen in Genen verursacht werden, die die Zellproliferation (z.B. das PRAD1-Onkogen) oder die Apoptose beeinflussen.

> Generell sind grössere Adenome mit höheren Kalziumkonzentrationen und PTH-Werten assoziiert

Nebenschilddrüsen-Hyperplasie

Die Nebenschilddrüsen-Hyperplasie ist durch eine Zunahme der Parenchymzellmasse in mehreren Nebenschilddrüsen definiert. Die Nebenschilddrüsen-Hyperplasie stellt im Gegensatz zum monoklonalen Adenom einen polyklonalen Prozess dar. Die Vergrösserung der Nebenschilddrüsen ist in ca. 50% der Fälle symmetrisch. Das Gewicht von hyperplastischen Nebenschilddrüsen kann zwischen 150 mg und mehr als 10 g variieren. 25% der Fälle von Nebenschilddrüsen-Hyperplasie sind durch die klinisch und genetisch heterogene Gruppe von hereditärem HPT, insbesondere MEN 1, bedingt.

Nebenschilddrüsenkarzinom

Das Nebenschilddrüsenkarzinom ist ein seltener Tumor und manifestiert sich oft als relativ grosse Masse. Karzinome der Parathyroidea sind in der Regel mit signifikanten PTH- und Kalzium-Erhöhungen assoziiert. Die Diagnose sollte nur bei Nachweis einer Invasion ins umliegende Stroma, der Schilddrüse, von Blutgefässen oder perineuralen Scheiden oder bei dokumentierten Metastasen gestellt werden. Bei allen Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinom sollte eine bildgebende Untersuchung des Kiefers wie auch der Niere durchgeführt werden, um ein Hyperparathyroidismus-Kiefer-Tumor-Syndrom auszuschliessen [6]. Bei positiven Befunden kann eine Mutationsanalyse des *HRPT2*-Gens

Tabelle 3. Revidierte Richtlinien zur chirurgischen Therapie des P-HPT (2008, modifiziert nach [7]).

A Deutliche Zeichen und/oder Symptome wie Nephrolithiasis, Osteitis fibrosa cystica, offenkundige neuromuskuläre Erkrankung.
B Bei asymptomatischen Patienten

Parameter	Schwellenwert	Kommentar
Serumkalzium	>0,25 mmol/l oberhalb des Normwertes	
Kalzium im 24-Stunden-Urin	Im Gegensatz zu den Richtlinien von 1990 und 2002 nicht mehr definiert	Gewisse Experten betrachten einen Wert >400 mg/24 Stunden als eine Indikation
Kreatinine-Clearance	Reduktion <60 ml/min	
Knochendichte	T-Score <–2,5 an irgendeiner Messstelle und/oder Vorgeschichte mit Fragilitätsfraktur	Die Knochendichte sollte bei prämenopausalen Frauen und Männern unter 50 mittels Bestimmung des Z-Scores bestimmt werden
Alter	<50	P-HPT-induzierte Komplikationen bei jüngeren Patienten häufiger

durchgeführt werden, was darauf die gezielte Abklärung weiterer Familienmitglieder erleichtern kann.

Therapie

Der P-HPT kann durch das Entfernen von pathologischem Nebenschilddrüsengewebe geheilt werden. Für symptomatische Patienten mit P-HPT wird daher oft eine chirurgische Therapie, die heute minimalinvasiv durchgeführt werden kann, empfohlen. Bei asymptomatischen Patienten mit P-HPT bestehen verschiedene Therapieoptionen. Im Jahr 2008 wurden die ursprünglich 1990 publizierten Richtlinien für die Indikation der chirurgischen Therapie des P-HPT revidiert (Tab. 3) [7]. Diese Richtlinien stellen die Indikation zur chirurgischen Behandlung relativ konservativ. Es ist jedoch zu betonen, dass mehrere Studien nachgewiesen haben, dass die chirurgische Behandlung auch bei mildem P-HPT Knochendichte und Lebensqualität verbessert. Da neuere chirurgische Verfahren erfolgreicher sind, wird die Indikation zur chirurgischen Behandlung in der Praxis wesentlich grosszügiger gestellt. Falls die Indikation zu einer chirurgischen Intervention nicht gegeben ist, sollte das Serum-Kalzium zweimal jährlich bestimmt werden, und es wird eine jährliche klinische Evaluation, die eine Bestimmung des Serum-Kreatinins und einer 3-Punkte-Knochendensitometrie beinhaltet, empfohlen [7].

Es ist zu betonen, dass mehrere Studien nachgewiesen haben, dass die chirurgische Behandlung auch bei mildem P-HPT Knochendichte und Lebensqualität verbessert

Chirurgische Behandlung

Eine Parathyroidektomie mit genügender Resektion des pathologischen Nebenschilddrüsengewebes stellt die einzige Therapieoption dar, den P-HPT zu heilen. Ein mit dem Verfahren versierter Chirurg ist äusserst wichtig, da die Nebenschilddrüsen sehr klein sind und in Zahl und Lokalisation stark variieren können. Das pathologische Nebenschilddrüsengewebe ist nicht immer an den klassischen Lokalisationen hinter den Polen der Schilddrüsenlappen zu finden und kann irgendwo entlang des embryologischen Migrationswegs liegen. Zirka ein Viertel der unteren Nebenschilddrüsen wird im Thymus gefunden.

Die präoperative Lokalisierung des pathologischen Gewebes ist bei allen Patienten, die mittels minimalinvasiver Chirurgie behandelt werden, erforderlich. Die 99mTc-Sestamibi-Szintigraphie ist die häufigste Methode, die zur Lokalisation verwendet wird, und weist eine Sensitivität von ca. 85% auf. Doppler-Ultraschall, CT und MRI können auch als präoperative Lokalisationstechniken dienen.

Die konventionelle Exploration aller vier Nebenschilddrüsen hat eine Erfolgsrate von über 95% in versierten Chirurgenhänden. Sie umfasst eine bilaterale Halsexploration mit Identifizierung aller vier Nebenschilddrüsen und Resektion der pathologischen Nebenschilddrüse aufgrund von Grösse, Farbe und Konsistenz. Mit ähnlich guter Erfolgsrate kann auch eine fokussierte Parathyroidektomie mit Hilfe der präoperativen Lokalisierung durchgeführt werden.

Die intraoperative Messung der PTH-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten sofort nach Entfernen des pathologischen Nebenschilddrüsengewebes, beispielsweise 5, 10 und 15 Minuten nach Resektion, ist hilfreich, da die Halbwertszeit von PTH nur drei bis fünf Minuten beträgt. Ein Abfallen des PTH-Werts um 50% ist ein Indiz, dass der Eingriff erfolgreich ist. Falls der PTH-Wert nicht abfällt, wird die chirurgische Exploration weitergeführt. Die erfolgreiche Parathyroidektomie führt zu einer Normalisierung des Kalziums und des PTH-Spiegels sowie zu einer andauernden Erhöhung der Knochendichte. Bei der Mehrzahl der Patienten verbessern sich neuromuskuläre Symptome und Lebensqualität [8].

Bei Vorliegen einer Nebenschilddrüsen-Hyperplasie wird entweder eine subtotale Parathyroidektomie (Entfernung von 3½ Nebenschilddrüsen) oder eine totale Parathyroidektomie mit sofortiger Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe, meist in den Vorderarm, vorgenommen.

Eine sorgfältige Verlaufsbeobachtung des Serum-Kalziums ist in der postoperativen Phase essentiell. Eine milde transiente Hypokalzämie wird postoperativ häufig gesehen und wird als wichtiger Stimulator für die supprimierten gesunden Nebenschilddrüsen betrachtet. In der Regel erreichen der PTH-Wert wie auch

das Serum-Kalzium innerhalb von 30 Stunden wieder Normwerte.
Nach Parathyroidektomie kann eine prolongierte schwere symptomatische Hypokalzämie auftreten, das sogenannte «Hungry Bone Syndrome». Der PTH-Wert fällt nach Entfernung autonomen Parathyroidea-Gewebes dramatisch ab, da die gesunden Nebenschilddrüsen unter der Hyperkalzämie supprimiert waren und kein oder wenig PTH sezernieren. Die PTH-induzierte osteoklastische Knochenresorption endet somit abrupt, während die osteoblastische Aktivität mit gesteigerter Aufnahme von Kalzium, Phosphat und Magnesium im Knochengewebe anhält.
Klinisch manifestiert sich eine akute Hypokalzämie initial durch eine erhöhte Erregbarkeit des peripheren Nervensystems mit Parästhesien, muskulären Krämpfen, Faszikulationen und Tetanie. Eine schwere Hypokalzämie kann zu epileptischen Anfällen, Prolongation der QT-Zeit und kardialen Arrhythmien führen.
Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines «Hungry Bone Syndrome» korreliert mit der Höhe der präoperativen Konzentrationen von PTH, Kalzium und alkalischer Phosphatase.
Eine erhöhte Inzidenz des «Hungry Bone Syndrome» liegt bei älteren Patienten (>60 Jahre) und Patienten mit grossen Nebenschilddrüsenadenomen (>5 cm) vor. Bei den meisten Patienten mit «Hungry Bone Syndrome» ist die Hypokalzämie ausgeprägt und erfordert eine längere Behandlung mit intravenösem Kalzium sowie eine länger andauernde Therapie mit aktivem Vitamin D (Calcitriol) [9].

Medikamentöse Behandlung

Bei zwei Dritteln der asymptomatischen Patienten mit P-HPT kann keine Progression der Erkrankung festgestellt werden, obwohl keine therapeutische Intervention durchgeführt worden ist [10]. Patienten unter 50 Jahre weisen hingegen ein erhöhtes Risiko einer Progression des P-HPT auf. Asymptomatische Patienten mit P-HPT können daher regelmässig nachkontrolliert werden, falls nicht andere Gründe für eine chirurgische Therapie sprechen. Patienten mit P-HPT muss eine genügende Hydratation und das Vermeiden einer Immobilisation empfohlen werden. Es wird eine normale Kalziumeinnahme empfohlen. Bei Vorliegen normaler 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D-Spiegel kann bis zu einem Gramm Kalzium pro Tag eingenommen werden, ohne dass sich eine Hyperkalzurie entwickelt. Thiazid-Diurektia und Lithium sollten vermieden werden.

> Bei zwei Dritteln der asymptomatischen Patienten mit P-HPT kann keine Progression der Erkrankung festgestellt werden, obwohl keine therapeutische Intervention durchgeführt worden ist

Östrogensubstitution

Unter Östrogenersatz nimmt sowohl die Kalzium-Konzentration im Serum als auch die renale Kalzium-Clearance leicht ab. Ein Abfallen der PTH-Werte konnte unter Östrogensubstitution nicht festgestellt werden. Obwohl die Hormonersatztherapie bei mildem P-HPT in Betracht gezogen werden kann, muss unterstrichen werden, dass die Indikation zum Einsatz von Östrogenen bei postmenopausalen Frauen sorgfältig abgewogen werden muss. Die Behandlung mit SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) wie Raloxifen ist wegen des anabolen Effektes auf das Knochengewebe in Betracht zu ziehen.

Bisphosphonate

In Patienten mit reduzierter Knochendichte können Bisphosphonate nützlich sein, insbesondere wenn eine chirurgische Intervention nicht erwogen werden kann. Für Alendronat liegen Plazebo-kontrollierte Daten vor, die eine Erhöhung der Knochendichte in der Wirbelsäule und im Hüftbereich nachgewiesen haben. Therapie mit Bisphosphonaten hat keinen Einfluss auf Kalzium- und PTH-Serumwerte.

Kalzium-Mimetika

Kalzium-Mimetika sind die ersten pathophysiologisch zielgerichteten Medikamente zur Behandlung überaktiver Parathyroidea-Zellen. Sie reduzieren durch Aktivierung des kalziumsensitiven Rezeptors (CaSR) die PTH-Sekretion (Abb. 1). Mit dem Kalzium-Mimetikum Cinacalcet kann das Serum-Kalzium in Patienten mit mildem P-HPT normalisiert werden. Die PTH-Werte nehmen ab, liegen aber nicht immer im Normalbereich. Eine Zunahme der Knochendichte, wie nach erfolgreicher Parathyroidektomie, konnte bis anhin nicht nachgewiesen werden [11]. Der Einsatz von Cinacalcet hat sich insbesondere bei schwerem sekundärem HPT und zur Behandlung der Hyperkalzämie beim inoperablen Nebenschilddrüsenkarzinom bewährt. Cinacalcet reduziert die Serum-Kalzium-Konzentration mit relativ wenigen Nebenwirkungen.

Vitamin-D-Mangel

Bei symptomatischen Patienten mit P-HPT liegt recht häufig ein Vitamin-D-Mangel vor. Patienten mit den höchsten PTH-Werten weisen meist die tiefsten Vitamin-D-Werte auf. Eine mögliche Erklärung für Vitamin-D-Mangel bei Patienten mit P-HPT ist, dass erhöhte PTH und 1-25-Dihydroxy-Vitamin-D-Spiegel den Katabolismus von 25-Hydroxy-Vitamin-D beschleunigen und somit einen Vitamin-D-Mangel herbeiführen. Eine Messung des 25-Hydroxy-Vitamin-D-Spiegels wird daher routinemässig empfohlen. Gemäss den eben publizierten Richtlinien sollten 25-Hydroxy-Vitamin-Werte von ≥50 nmol/l (20 ng/ml) angestrebt werden [7]; die meisten Experten betrachten allerdings höhere Werte von ≥75 nmol/l (30 ng/ml) als suffizient.
25-Hydroxy-Vitamin-D kann bei Patienten mit mildem P-HPT substituiert werden, ohne dass das Serum-Kalzium signifikant ansteigt. Unter Vitamin-D-Substitution nehmen bei diesen Patienten die PTH-Werte um ca. 25% ab [12]. Bei Patienten mit ausgeprägtem P-HPT kann die Vitamin-D-Substitution zur Hyperkalzämie führen. Die Substitution soll daher, vor allem bei älteren Patienten mit P-HPT, unter regelmässigen Laborkontrollen des Kalzium- und PTH-Spiegels durchgeführt werden.

Konklusion

Die Mehrzahl der Patienten mit P-HPT ist oligosymptomatisch. Das Vorliegen eines P-HPT sollte bei jedem, insbesondere beim älteren Patienten mit Hyperkalzämie in Betracht gezogen werden. Differentialdiagnostisch müssen Hyperparathyroidismus (HPT) aufgrund von Thiazid-Diuretika oder Lithium, familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie und ein tertiärer HPT bei terminaler Nierenerkrankung in Betracht gezogen werden.
Bei der klinischen Evaluation des Patienten mit P-HPT ist die multisystemische Manifestation in der Niere, Skelett, Verdauungstrakt, Nervensystem und kardiovaskulärem System im Auge zu behalten. Selten kann bei älteren Patienten eine parathyroide Krise mit einer lebensbedrohlichen Hyperkalzämie auftreten. Langfristiges Verfolgen asymptomatischer Patienten hat gezeigt, dass die Mehrzahl auch ohne Intervention keine Progression der Erkrankung entwickelt.

Für die Progression des P-HPT gibt es keine verlässlichen Prädiktoren. Daher müssen Patienten mit P-HPT ohne chirurgische Intervention regelmässig nachkontrolliert werden. Die Serum-Kalzium-Konzentration sollte zweimal jährlich gemessen werden. Einmal jährlich sollte die urinäre Kalziumexkretion wie auch das Kreatinin bestimmt werden. Eine 3-Punkte-Knochendensitometrie sollte alle 12–18 Monate durchgeführt werden. Die minimalinvasive Parathyroidektomie hat sich als Therapie der Wahl erwiesen.

Korrespondenz:
Peter Kopp, MD
Director ad interim
Center for Genetic Medicine and
Associate Professor
Division of Endocrinology,
Metabolism and Molecular Medicine
Northwestern University,Tarry 15
303 East Chicago Avenue
Chicago, IL 60611, USA
p-kopp@northwestern.edu

Empfohlene Literatur

– Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. J Intern Med. 2005;257(1):6–17.
– Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):335–9.
– Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15-years. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3462–70.

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie unter www.medicalforum.ch.

Primärer Hyperparathyroidismus / Hyperparathyroïdie primaire

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

1 Bilezikian JP, Brandi ML, Rubin M, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism: new concepts in clinical, densitometric and biochemical features. J Intern Med. 2005;257(1):6–17.

2 Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92(8):3001–5.

3 Krebs LJ, Arnold A. Molecular basis of hyperparathyroidism and potential targets for drug development. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord. 2002;2(2):167–79.

4 Simonds WF, James-Newton LA, Agarwal SK, Yang B, Skarulis MC, Hendy GN, et al. Familial isolated hyperparathyroidism: clinical and genetic characteristics of 36 kindreds. Medicine (Baltimore). 2002;81(1):1–26.

5 Egbuna OI, Brown EM. Hypercalcaemic and hypocalcaemic conditions due to calcium-sensing receptor mutations. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008; 22(1):129–48.

6 Shattuck TM, Välimäki S, Obara T, Gaz RD, Clark OH, Shoback D, Wierman ME, et al. Somatic and germ-line mutations of the HRPT2 gene in sporadic parathyroid carcinoma. N Engl J Med 349. 2003;349(18):1722–9.

7 Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94(2):335–9.

8 Coker LH, Rorie K, Cantley L, Kirkland K, Stump D, Burbank N, et al. Primary hyperparathyroidism, cognition, and health-related quality of life. Ann Surg. 2005;242(5):642–50.

9 Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. Am J Med. 1988;84(4):654–60.

10 Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15-years. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(9):3462–70.

11 Peacock, M, Bilezikian JP**,** Klassen PS**,** Guo MD**,** Turner SA**,** Shoback D. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(1):135–41.

12 Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. J Bone Miner Res. 2007;22(Suppl 2):V100-4.