

Mineral- und Bone-diseases und CKD: die Parathormonwirkung

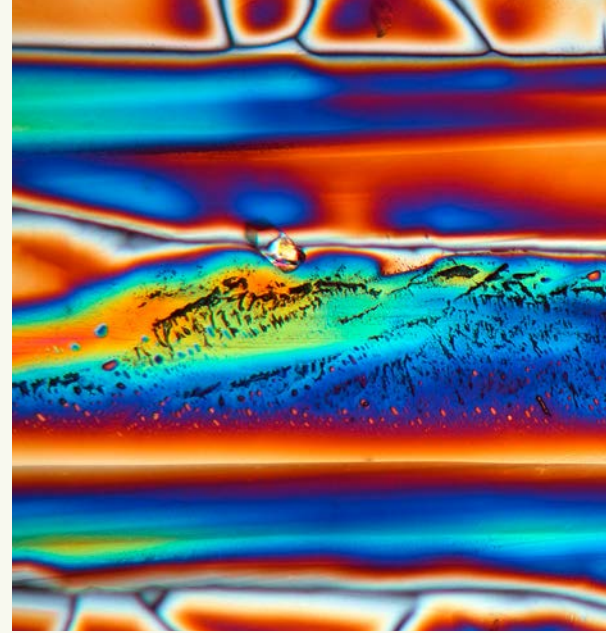
Eine chronische Nierenerkrankung kann mit **STÖRUNGEN IM KNOCHENSTOFFWECHSEL UND MINERALHAUSHALT** einhergehen. Der Mineralisationshaushalt umfasst das Kalzium, Magnesium und Phosphat, da nahezu alle diese Moleküle in kristalliner Form im Knochen vorliegen. In deutlich geringeren Konzentrationen spielen diese Mineralien auch im Energiehaushalt des Körpers eine lebenswichtige Rolle. Daher können Schwankungen zu lebensbedrohlichen Zuständen führen.

Eine zentrale Rolle des Mineral- und Knochenstoffwechsels spielt die Nebenschilddrüse, sie produziert das Parathormon (PTH). PTH reguliert das Serumkalzium, die Phosphatkonzentration und den Knochenstoffwechsel. Die Sekretion des Parathormons erfolgt im gesunden Zustand diskontinuierlich, dies führt zu einem Knochenaufbau. Im Gegensatz hierzu erfolgt die Sekretion des Parathormons im pathologischen Zustand kontinuierlich, dies geht mit einem Knochenabbau einher.

Dieser Knochenabbau geschieht über eine Aktivierung von Osteoblasten, welche einen PTH-bindenden Rezeptor tragen, der RANKL genannt wird. Dieser stimuliert Osteoklasten. Gleichzeitig wird von Osteoblasten das antagonistisch wirkende Osteoprotegerin sezerniert, das die Wirkung von RANKL aufhebt. Der Quotient aus beiden entscheidet über den Knochenabbau und damit die Freisetzung von Kalzium und Phosphat. Ein kontinuierlich anhaltend hoher Parathormonspiegel führt somit zu einer Knochenresorption und Freisetzung von Phosphat und Kalzium aus dem Knochen. Die Rolle des Vitamin D ist hinreichend bekannt, es führt zu einer intestinalen Steigerung von Kalzium und Phosphat.

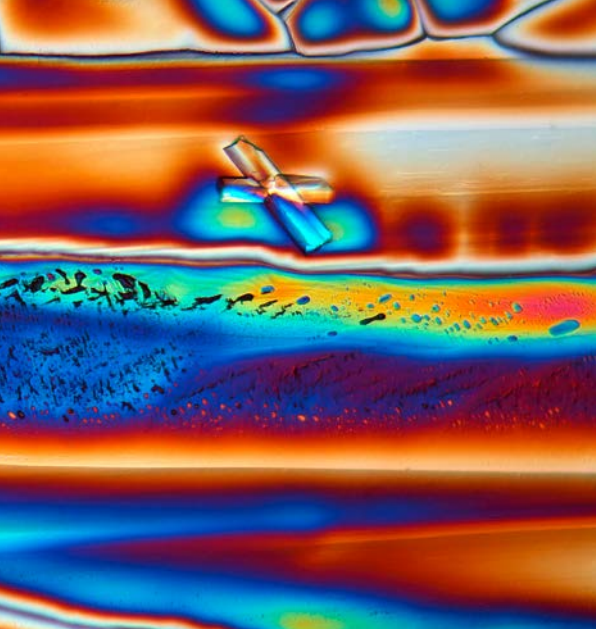


DR. NICLAS DETELS
MVZ DAVITA
SALZGITTER-SEESSEN



Das Parathormon wird im Weiteren durch das $1,25\text{-OH}_2\text{D}_3$ (Calcitriol) reguliert, das an spezifische Rezeptoren der Nebenschilddrüse bindet und so der Hormonsynthese und der Proliferation der Nebenschilddrüse entgegenwirkt. Bei erhöhtem Serumphosphat ist mit einer erhöhten PTH-Synthese und -Sekretion zu rechnen. Im Falle einer Hyperphosphatämie wird die Bildung von FGF-23 im Knochen initiiert, welches zu einer Hemmung der PTH-Sekretion führt. Die Hauptaufgabe des Parathormons ist die Erhöhung des Serumkalziums. Dieses geschieht zum einen über eine ossäre Steigerung der Knochenresorption und der damit einhergehenden Kalziumfreisetzung aus dem Knochen. Im Weiteren wird die intestinale Kalzium- und Phosphatresorption durch eine erhöhte Vitamin- D_3 -Konzentration gesteigert. Parathormon wirkt jedoch auch renal direkt über die Erhöhung der Kalziumabsorption durch direkte Wirkung am distalen Tubulus und durch Erhöhung der Vitamin- D_3 -Konzentration. Eine weitere wichtige Funktion des Parathormons ist seine phosphaturische Wirkung. Diese wird über den Abbau der im proximalen Tubulus lokalisierten NaPi-IIa -Transporter indiziert. Dadurch ist bis in das Stadium der präterminalen Nierenerkrankung die Phosphatausscheidung gesichert. Dieses verdeutlicht die Wichtigkeit und Toxizität von Phosphat für den Menschen.

Ein Gegenspieler des kontinuierlich ausgeschütteten Parathormons ist das Calcitonin. Zusammenfassend werden die Parathormonsekretion und somit Bildung sowie das Wachstum der Nebenschilddrüse durch Vitamin-D-Rezeptoren, kalziumsensitive Rezeptoren und FGF-23-Rezeptoren an der Nebenschilddrüse



ChrWeiss - stockadobe.com

gehemmt. Im Falle eines sekundären Hyperparathyreoidismus, der einhergeht mit einer progredienten chronischen Nierenerkrankung, findet durch den Verlust des Nierengewebes und der damit verminderten Produktion von Vitamin-D-Vorstufen eine verminderte Kalziumresorption statt. Dieser verminderte Serumkalziumspiegel aktiviert die Nebenschilddrüse, und die kontinuierliche Sekretion von Parathormon beginnt. Mit der zunehmenden kontinuierlichen Stimulation der Nebenschilddrüsen nimmt ihre Empfindlichkeit über ihre Rezeptoren für Vitamin D, Parathormon, FGF-23 u. a. ab. Die Folge ist ein Erliegen der Rückkopplungsmechanismen und somit ein ungehemmtes Wachstum.

Dieses führt zum Krankheitsbild des sekundären Hyperparathyreoidismus. Dieser geht einher mit einem verminderten Serumkalzium und Vitamin D sowie einem erhöhten Parathormon. Im weiteren Verlauf des ungehemmten Wachstums der Nebenschilddrüse bilden sich autonome Zentren und es entsteht das Bild des tertiären Hyperparathyreoidismus, der medikamentös nicht mehr zu regulieren ist. Als mögliche Ansatzpunkte einer Rückkopplung der Nebenschilddrüse existieren Medikamente wie Vitamin D in aktiver und inaktiver Form sowie Kalzium und Calcimimetika. Die Vitamin-D-Gabe induziert eine vermehrte Kalziumrückresorption über den Darm wie die Niere, **einhergehend damit ebenfalls eine erhöhte Rückresorption des Phosphats.**

Im Gegensatz dazu bewirken die Calcimimetika am kalziumsensitiven Rezeptor der Nebenschilddrüse eine Senkung des Parathormons bei gleichzeitiger Senkung des Kalziums, Phosphats und FGF-23.

Hierbei wird trotz real verminderten Serumkalziums der Nebenschilddrüse ein normwertiger Kalziumspiegel „vorgegaukelt“. Hierdurch kommt es zu einer Rückkopplung der Nebenschilddrüse und ihre ungebremste PTH-Ausschüttung und das ungehemmte Wachstum werden gestoppt. In der Folge werden PTH, Phosphat, Kalzium und FGF-23 gesenkt.

Zu beachten ist, dass das Krankheitsbild des sekundären Hyperparathyreoidismus bereits in frühen Stadien einer progredienten chronischen Nierenerkrankung auftreten kann. Initial in der Phase der chronischen Nierenerkrankung (CKD 3 – 4) wird die Ausscheidung des Phosphats durch ein hochreguliertes FGF-23 und Parathormon geregelt.

Aufgrund der Hypokalzämie wird vermehrt Parathormon ausgeschüttet, bei kontinuierlicher Ausschüttung führt dies schließlich zu Knochenabbau mit Kalzium- und Phosphatfreisetzung. Im weiteren Verlauf findet ein Knochenumbau mit Fibrosierung statt. Die kontinuierliche Parathormonausschüttung führt am Knochen zu einer Dauerstimulation der Rezeptoren und somit bei Persistenz zu einer Resistenz gegenüber PTH. Diese PTH-Resistenz kann nur durch diskontinuierliche PTH-Ausschüttung wieder durchbrochen werden.

In Studien konnte gezeigt werden, dass selbst eine hyperplastische Nebenschilddrüse nach Beginn einer Calcimimetikatherapie (und somit der Unterbrechung der kontinuierlichen PTH-Ausschüttung) in der Lage ist, sich aus ihrer pathologischen Vergrößerung und Stoffwechsellage wieder in eine physiologische Stoffwechsellage und somit Verkleinerung zurückzuentwickeln. Begleitend mit dem sinkenden Parathormon und der Verkleinerung der Nebenschilddrüse steigt das Ansprechen der Rezeptoren wieder, welches mit einer erhöhten Rückkopplung einhergeht.

Somit ist die Erkrankung des sekundären Hyperparathyreoidismus keine „Einbahnstraße“ und es kann unter adäquater Therapie die pathologische Stoffwechsellage in eine physiologische rückverwandelt werden (Kuhlmann U, 2015; Diaz Campillejo RD, 2020).

1. Fall

72-jähriger Langzeit-Dialysepatient. Der Patient berichtet über rezidivierende Knochenschmerzen. Begleitend zu diesen Knochenschmerzen zeigte sich ein schwankendes PTH, siehe Tabelle 1 auf der nachfolgenden Seite.

Diagnosen:

1. Dialysepflichtige terminale Nierenerkrankung
2. Multiple autosomal dominante polyzystische Nierenerkrankung
3. Dialysepflichtig
4. Arterielle Hypertonie
5. Sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus

6. Renale Anämie
7. Vitamin-D-Mangel
8. Hyperkaliämie

In einer Studie von Adrian R. Levy, Shan Xing, Steven M. Brunelli et. al., in welcher Patienten mit sekundärem Hyperparathyreo-

tigen Kalziums wurde eine intravenöse Therapie mit einem Calcimimetikum begonnen. Im ersten Monat nach Umstellung der Therapie zeigte sich ein PTH von 95,9 ng/l bei einem Phosphat von 1,45 mmol/l.

TABELLE 1

	Einheiten	M1	M2	M3	Normbereich
eGFR nach CKD-EPI	ml/min	5	4	4	70 – 200
PTH	ng/l	407	768	1024	15 – 65
Phosphat	mmol/l	0,72	1,14	1,44	3,5 – 5,1
25-OH-Vit.-D3	ug/l	20	22	24	< 240
Calcium i. S.	mmol/l	2,26	2,2	2,26	2,15 – 2,58

Hier sind die schwankenden PTH-Werte des 72-jährigen Dialysepatienten aus Fall 1 ersichtlich.

idismus untersucht wurden, zeigte sich die mögliche klinische Relevanz seiner Behandlung. In dieser Studie konnte ermittelt werden, dass erhöhte PTH-Level mit einer Verschlechterung von Knochen- und Gelenkschmerzen wie in unserem Fallbeispiel, Juckreiz, vermehrter Müdigkeit und generellen Schmerzen einhergingen. Muskelkater trat bei zunehmenden PTH-Konzentrationen auf. Ansteigende PTH-Werte waren ebenfalls mit Knochenschmerzen assoziiert. Dieses war jedoch nicht signifikant. Ansteigende und abnehmende PTH-Level waren statistisch signifikant assoziiert mit Knochensteifigkeit. Zudem ließ sich eine Verbindung zwischen dem sekundären Hyperparathyreoidismus und gastrointestinalen Nebenwirkungen, Depressionen und Verwirrtheit herstellen.

Trotz einiger Einschränkungen dieser Studie in Form der nicht bekannten Krankheitsdauer und zusätzlicher Komedikation ist sie jedoch ein Hinweis darauf, dass es sich nicht um reine Laborwerte, sondern um klinisch relevante Fakten handelt, welche mit über das Wohlergehen unserer Patienten entscheiden. Daher ist eine frühzeitige Therapie der Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus vonnöten. Dies kann Spätfolgen wie einen adynamen Knochenstoffwechsel, der assoziiert ist mit einer erhöhten Mortalität, verhindern (Adrian R. Levy, 2020).

2. Fall

Es handelt sich um eine 69-jährige langjährige Hämodialysepatientin.

- Diagnose: zur Dialysepflichtigkeit führende Nephrosklerose, bedingt durch eine langjährige arterielle Hypertonie
 - Parathormonspiegel: kontinuierlich zwischen 400 – 500 ng/l.
 - Kalzium: 2,27 mmol/l
 - Phosphat: 0,85 mmol/l
 - Vormedikation: orales Calcimimetikum 60 mg/Tag
- Nach einer 7-tägigen Pause und dem Nachweis eines normwer-

Was ist die Ursache des Parathormonabfalls?

- Maladhärenz?
- Könnte die Ursache auch eine intermittierende Cinacalcet-Einnahme sein?
- Welche Knochenstoffwechselstörung liegt hier vor?
- Normaler Knochenstoffwechsel?
- Was sagt eine fehlende Dynamik im PTH-Verlauf aus?

Mögliche Antworten:

Für eine Maladhärenz in Form einer Nicht-Einnahme oder nicht kontinuierlichen Einnahme der Medikamente spricht nach der Umstellung der Medikation von per os auf i. v. der rapide Abfall des Parathormons. Dieses könnte dafür sprechen, dass ein normwertiger Knochenstoffwechsel initial vorlag. In diesem Fall weist der konstante Parathormonspiegel darauf hin, dass scheinbar keine hyperdynamische Stoffwechsellaage vorhanden ist. In diesem Fall hätte eine Knochenbiopsie, der Goldstandard der Diagnostik, zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels und demzufolge Grundlage einer adäquaten Therapie eine große Hilfe sein können.

Das Parathormon allein oder in Kombination mit Kalzium, Phosphat und Vitamin D hätte uns in diesem Fall keine Voraussage ermöglicht in Bezug auf den Abfall des Parathormons. Der signifikante Abfall des Parathormons bei zuvor nicht vorhandener Dynamik spricht für einen „normalen Knochenstoffwechsel“. In diesem Fall führt die Therapie alleinig am PTH gemessen in einen adynamen Stoffwechsel des Knochens. Dieser ist mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert.

Dieses Beispiel verdeutlicht zudem, wie wichtig eine entsprechende Adhärenz für die Therapie und den Therapieeffekt ist. Hier wird deutlich, welche Rolle eine Umstellung einer oralen Medikation auf eine i. v. Medikation und somit der sicheren Gabe spielt. Ein weiterer Punkt sind in diesem Fall die Kosten, welche durch eine nicht adäquat eingenommene oder diskontinuierlich

eingenommene Therapie entstehen, ohne eine entsprechende therapeutische Wirkung zu entfalten.

Im Weiteren verdeutlicht dieses Beispiel die Wichtigkeit der Knochenbiopsien als wichtigen diagnostischen Bausteins der CKD-MBD. Anhand ihrer und der Bestimmung der Dynamik sollte die Therapie festgelegt werden.

Knochenbiopsien:

In einer Studie, welche Spangue SM, Bellorin-Front E, Jorgetti V et al. 2016 an 492 erwachsenen Dialysepatienten in Brasilien, Portugal, Venezuela und der Türkei durchführten, zeigte sich in den histologischen Befunden der Knochenbiopsie bei 289 (= 59 %) Patienten ein adynamer Knochenstoffwechsel, ein „low bone turnover“. Bei 120 (= 24 %) Patienten zeigte sich ein normaler Knochenstoffwechsel und bei 17 %, also 83 Patienten, zeigte sich ein hyperdynamer Knochenstoffwechsel, ein „high bone turnover“.

Verglichen mit den Biomarkern Kalzium, Parathormon, Vitamin D konnte kein Biomarker allein oder in Kombination einen signifikanten Unterschied zwischen low, normal und high turnover leisten (Spangue SM, 2016). In einer weiteren Studie, die Hartmut H. Malluche et al. bereits 2011 an 630 erwachsenen Dialysepatienten in den USA und Europa mittels Knochenbiopsie durchführte, bestätigte sich dieses Ergebnis bei weißen Amerikanern und Europäern. Diese wiesen zu 62 % ein adynamen Knochenstoffwechsel auf. Eine Ausnahme bildeten in diesem Fall Afroamerikaner, 68 % hatten einen high turnover. 58 % aller Patienten wiesen ein low turnover (also adynamen Knochenstoffwechsel) auf.

Im Gegensatz hierzu wiesen lediglich 24 % einen high turnover (also hyperdynamen Knochenstoffwechsel) auf. Ein normaler Knochenstoffwechsel ließ sich bei 18 % der Patienten nachweisen. Es bestand kein Unterschied zwischen den Geschlechtern. Einen high turnover wiesen eher jüngere Patienten auf, ältere Patienten eher einen low turnover (Malluche HH, 2011).

3. Fall

Eine 72-jährige langjährige Dialysepatientin.

Anamnese:

Die Patientin berichtet darüber, dass bei ihr seit 2001 ein Lupus erythematodes bekannt sei. Dieser sei im Rahmen eines Familienscreenings aufgefallen. Zuvor sei die Diagnose bereits bei ihrer damals 14-jährigen Tochter in der Universitätsklinik diagnostiziert worden.

Die Tochter sei damals mit einer Lungenbeteiligung, einer Herzbeteiligung und einer Nierenbeteiligung in die Universitätsklinik eingewiesen worden.

Die Patientin berichtet darüber, dass sie vor 20 Jahren bereits einen 15-wöchigen Krankenhausaufenthalt wegen eines unklaren Fiebers mit Gelenksbeschwerden und Dyspnoe gehabt habe. In der Folge habe sie rezidivierende Arthritiden gehabt, zudem seien orale Aphthen sowie Erytheme aufgetreten. Begleitend sei eine Fotosensibilität diagnostiziert worden. Bei der letzten Konsultation in der Universitätsklinik sei zudem eine ausgeprägte Proteinurie aufgefallen. Ebenfalls bestehe der Verdacht im kranialen MRT einer abgelaufenen entzündlichen Veränderung mit Marklagerläsion.

DISKUSSION

Zusammenfassend lässt sich anhand der beiden Studien bei 1122 erwachsenen Dialysepatienten in den USA und Europa bei bis zu 60 % laut den Knochenbiopsiefunden ein low turnover diagnostizieren. Einzige Ausnahme bildeten die Afroamerikaner.

Kernaussage dieser beiden Studien ist jedoch, dass ca. 80 % der Patienten keinen hyperdynamen Knochenstoffwechsel aufweisen. Der Goldstandard der Diagnostik der Osteodystrophie ist die Knochenbiopsie mit Histomorphometrie. Laut KDIGO-Update 2017 ist eine Knochenbiopsie nur erforderlich, wenn das Ergebnis die Therapie beeinflusst (Mineral- und Knochenhaushalt bei chronischer Nierenerkrankung (CKD-MBD), 2017). In diesem Rahmen stellt sich die Frage, wann dieses nicht der Fall ist. Leider werden Knochenbiopsien heutzutage nur noch selten in der Diagnostik angewandt. Ihren Wert haben sie meiner Meinung nach jedoch nicht verloren. Durch sie wären die Knochenstoffwechselstörungen deutlich einfacher zu differenzieren. Hierauf aufbauend könnten individuelle Therapieregime erstellt und die Patienten gemäß ihrer Erkrankung behandelt werden.

Der Grundsatz einer Therapie sollte meiner Meinung nach sein „primum non nocere“ (als Arzt primär keinen Schaden anrichten). In diesem Rahmen stelle ich die aktuell geltenden Therapieregime, welche sich primär am hyperdynamen Knochenstoffwechsel orientieren und vor allem Vitamin-D-basiert sind, infrage. Eine medikamentöse Vitamin-D-Therapie führt zu einer Hyperphosphatämie und vermehrten Kalziumrückresorption, was konsekutiv zu einer Verkalkung der Gefäße führt. Die Hyperphosphatämie induziert eine osteochondrogene Transformation und in der Folge führt dieses zu einer Mediaverkalkung. Die häufigsten Todesursachen der Dialysepatienten sind in den kardiovaskulären Erkrankungen KHK oder AVK zu sehen. Unter den erwähnten Gesichtspunkten wäre zu diskutieren, ob der Ansatz der KDIGO wählt, Frakturen verhindern zu wollen, richtig ist, oder ob es vielmehr darum geht, für jeden einzelnen Patienten ein individuelles Therapieregime gemäß seiner Grundkrankheit zu finden und eine „Fehlbehandlung“ mit fatalen Folgen wie z. B. Myokardinfarkt und AVK zu verhindern.

Begleitend bestehe als sekundäre Erkrankung ein Sjögren-Syndrom und zusätzlich eine okuläre und orale Sicca-Symptomatik. Aufgrund des Lupus erythematodes wurde eine Therapie mit Azathioprin und Prednisolon begonnen. Die Patientin berichtet über eine permanente Dyspnoe, keine pektanginösen Beschwerden, keine urämischen Symptome.

In der persönlichen Anamnese gibt sie an, dass sie über längere Zeit Diclofenac und Ibuprofen bis zu 3 x 400 mg/Tag eingenommen habe. Ebenfalls habe sie in der Vergangenheit CT-Kontrastmittel bekommen.

In der Systemanamnese zeigt sich eine Gewichtszunahme von 10 kg seit dem Tod der Tochter, bekannte Ein- und Durchschlafstörungen, rezidivierende generalisierte Arthralgien. Z. n. zwei Herzkatheteruntersuchungen, die keine pathologischen Befunde ergaben. Der sporadisch gemessene Blutdruck liege bei 150/80 mmHg, Laufen sei nicht mehr möglich aufgrund der Symptomatik. Rezidivierende Schluckbeschwerden, eine umfangreiche Diagnostik erbrachte keine pathologischen Befunde bis auf eine Hiatushernie. Stuhlgang auffällig, Miktio: bekannte Inkontinenz mit schäumendem Urin, keine Dysurie. Allergien: Penizillinallergie.

Diagnosen

1. Terminale dialysepflichtige Nierenerkrankung im Rahmen einer multifaktoriellen Genese einer Lupusnephritis, diabetische Nephropathie und Nephrosklerose
2. Proteinurie ca. 2 g/d, Makroalbuminurie
3. Lupus erythematodes
4. Sjögren-Syndrom
5. Insulinpflichtiger Typ-2-Diabetes mellitus
6. Hypertonie
7. KHK
8. Hypercholesterinämie
9. Hyperurikämie ohne Gicht
10. Postmenopausale Osteoporose mit pathologischer Fraktur

Körperlicher Untersuchungsbefund

- Patientin in gutem AZ und adipösem EZ, Größe 169 cm, Gewicht 81 kg
- Blutdruck am linken Oberarm gemessen im Sitzen 150/78 mmHg, Puls 46/min
- Blutdruck am rechten Oberarm gemessen im Sitzen 146/84 mmHg
- Blutdruck am rechten Oberarm gemessen im Stehen 134/87 mmHg, Puls 52/min



Klaus Eppel – Fotolia

Die abdominelle Sonografie gehört zur Diagnostik, hier werden z. B. Parenchymschäden der Niere erkannt.

- SpO₂ ohne Sauerstoff 95 %
- Integument und Skleren anikterisch, keine Effloreszenzen, kein Exanthem
- Enoral: feuchte rosige Schleimhäute, Zungenrundvenen nicht gestaut
- Keine zervikale, supraclaviculäre, axilläre und inguinale Lymphadenopathie
- Herz/Kreislauf: kardiopulmonal kompensiert, Herztöne rein und rhythmisch, keine Halsvenenstauung, Carotiden frei, kein Perikardreiben
- Periphere Pulse beidseits kräftig palpabel, Peripherie warm, keine peripheren Ödeme
- Deutliche Atrophie der Ober- und Unterschenkelmuskulatur
- Lunge: Thorax symmetrisch, vesikuläres Atemgeräusch über allen Lungenfeldern, atemabhängig seitengleiche Verschieblichkeit der Lunge
- Abdomen: weich, indolent, keine Resistenzen, keine palpable Organomegalie, DGs regelrecht in allen vier abdominellen Quadranten
- Bewegungsapparat: massive LWS und sakrale Wirbelsäulenschmerzen
- Nierenlager: beidseits nicht klopfschmerzhaft
- Neurostatus: Pupillen mittelweit isokor mit seitengleicher direkter und indirekter Lichtreaktion, unauffälliger Hirnnervenstatus, grobneurologisch unauffällig.

Abdominelle Sonografie

- Leber: normal groß, homogene Binnenstruktur und Textur, keine Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge, Randwinkel spitz, Gallenblase normal groß, keine Gallensteine, DHC nicht einsehbar
- Pankreas: nicht einsehbar
- Milz: unauffällig, normal groß
- Rechte Niere: Niere orthotop gelegen, normal groß: 119 x 69 mm, Parenchymbreite 8 mm, deutliche Parenchymverschmäle-

rung, echogenes Parenchym, kein Aufstau, unkomplizierte kortikale Nierenzyste von 14 x 12 mm, glattberandet, keine Binnen-echos und keine Verkalkung, keine Raumforderung, RI nicht ableitbar

- Linke Niere: Niere orthotop gelegen, normal groß: 130 x 65 mm, Parenchymbreite 12 mm; verschmälertes Parenchym, echogenes Parenchym, kein Aufstau, keine Zysten, keine Raumforderung, RI nicht ableitbar
- Harnblase mit glatter Oberfläche
- Aorta abdominalis nicht beurteilbar

Beurteilung

Sehr eingeschränkte Untersuchungsbedingungen bei massiver Adipositas und Darmgasüberlagerung. Soweit beurteilbar, altersentsprechende große Nieren, deutliche Parenchymverschmälung, echogeneres Parenchym im Rahmen einer chronischen schwer degenerativen Nierenerkrankung beider Nieren, unkomplizierte kortikale Nierenzyste rechte Niere, keine weiteren Zysten, kein Harnaufstau bds., keine Raumforderung. In der weiteren Abdominalsonografie unauffälliger Befund.

Nierenfunktion

GFR nach CKD-EPI-Kreatinin-Cystatin-C: 18 ml/min/1,73 m².

Laborwerte

siehe Beurteilung

Beurteilung

Die Nierenfunktion war initial mit einer eGFR von 18 ml/min/1,73 m² anhand des Cystatin C/Kreatinin schwer eingeschränkt. Das Kreatinin zeigte sich bei 2,4 mg/dl. In den Vorwerten zeigt sich ein Kreatinin von 1,51 mg/dl und eine begleitende eGFR von 35 ml/min/1,73 m². In der Folge zeigt sich ein konstantes Kreatinin um 1,64 mg/dl bei einer eGFR von 32 ml/min/1,73 m² und somit eine konstant schwer eingeschränkte Nierenfunktion. Im Vergleich zu dem aktuellen Wert von 2,4 mg/dl bei begleitender eGFR von 18 ml/min/1,73 m² zeigt sich ein signifikanter Progress mit Verschlechterung der Nierenfunktion.

Begleitend zeigt sich in der Urindiagnostik eine Proteinurie von ca. 1,8 g/Tag und eine Makro-

albuminurie von ca. 1,3 g/Tag. Kein nephritisches Sediment.

Der U-Status zeigte eine Leukozyturie, die U-Kultur erbrachte den Nachweis von E. coli und Staph. aureus Koagulase-negativ (aufgrund der nicht vorhandenen Klinik wurde keine Therapie begonnen).

Sonografisch zeigten die Nieren das Bild einer schweren degenerativen chronischen Nierenerkrankung.

Die Elektrolyte waren normwertig. In der BGA zeigte sich eine respiratorische Azidose, welche metabolisch kompensiert wurde. Hier sollte eine pneumologische Abklärung der Symptomatik erfolgen. Eine renale Folgeerkrankung im Rahmen einer renalen Anämie zeigte sich bei suffizienter Blutbildung aktuell nicht. Die Transferrinsättigung wie Folsäure und der Vitamin-B₁₂-Spiegel waren normwertig. Nebenbefundlich zeigte sich eine leichte Thrombopenie, welche im Rahmen des Lupus erythematodes interpretiert wurde.

Es zeigte sich ein renal bedingter sekundärer Hyperparathyreoidismus mit konsekutivem Vitamin-D-Mangel. Hier wurde eine Substitution mit Dekristol 20 000 Einheiten alle 14 Tage begonnen.

Der Diabetes mellitus ist mit einem HbA_{1c} von 6,8 % therapeutisch eingestellt.



KOMMENTAR

Das HbA_{1c} ist jedoch im Rahmen der chronisch funktionellen Nierenerkrankung nur vermindert interpretierbar, da die Erythrozyten eine verminderte Lebensdauer aufweisen und somit ihre Beladung mit Blutglukose vermindert ist.

Der Lipid-Stoffwechsel zeigt sich unter der entsprechenden Therapie nicht therapeutisch eingestellt, hier wurde eine Intensivierung der Therapie mit Ezetimib vorgenommen. Als zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor konnte eine Hyperurikämie diagnostiziert werden. Hier wurde zur Senkung der Harnsäure eine Nieren-adaptierte Allopurinoltherapie begonnen.

Insgesamt besteht bei der Patientin eine schwer eingeschränkte Nierenfunktion mit begleitender signifikanter Proteinurie und Makroalbuminurie. Aufgrund der progredienten Nierenfunktionsverschlechterung wurde mit der Patientin entschieden, eine stationäre nephrologische Abklärung mit Nierenbiopsie zur möglichen weiteren Therapieplanung durchzuführen.

Die Ursache der progredienten Nierenfunktionsverschlechterung mit signifikanter Proteinurie und Makroalbuminurie ist am ehesten im Rahmen einer Lupusnephritis zu interpretieren. Differenzialdiagnostisch könnte eine diabetische Nephropathie, DD auch eine Nephrosklerose infrage kommen. Bei der stetigen Verschlechterung der Nierenfunktion sind begleitend Dialysevorbereitungen in Form einer Shuntanlage geplant.

Auch eine Nebenschilddrüsen-Erkrankung kann Auswirkungen auf die Niere zeigen.



Die Patientin wurde zur weiteren stationären Abklärung ins Krankenhaus überwiesen.

Nierenbiopsie

Nierenstanzzylinder mit fortgeschrittener globaler und leichter segmentaler Glomerulosklerose. Bei allenfalls minimaler Menge an medialen Immunkomplexablagerungen im Sinne eines angedeuteten Full-House-Musters ist vor dem Hintergrund der klinischen Angabe nicht sicher zu entscheiden, ob es sich hier um eine mesenteriale Lupusnephritis der Klasse II oder eine unspezifische Ablagerung bei leichter diffuser diabetischer Glomerulosklerose handelt. Daneben mit ca. 30 – 40 % Tubulusatrophie und interstitielle Fibrose, diffusen akuten, potenziell zumindest reversiblen Tubulusepithelschaden, minimale interstitielle Begleitentzündung und einer mittelschweren Arteriosklerose mit fortschreitender arterieller Hyalinose.

Im weiteren Verlauf wurde die Patientin im Rahmen der multi-faktoriellen progredienten Nierenerkrankung dialysepflichtig.

Medikation

PREDNISOLON 5 mg	1-0-0-0
GALEN Tabletten	
APIDRA 100 E/ml Inj.-Lsg. i. e. Patrone	6-10-6-10-6-10-0 i. E.
TOUJEO 300 E/ml SoloStar Inj.-Lsg. i. e. Fertigpen	0-0-44-0 i. E.
AZATHIOPRIN 1A Pharma 50 mg Filmtabletten	½-0-1-0
L-THYROXIN 50-1A Pharma Tabletten	1-0-0-0
NOVAMINSULFON 500-1A Pharma Filmtabletten	1-1-1-1
CANDESARTAN AAA 32 mg Tabletten	1-0-1-0
AMLODIPIN-1A Pharma 5 mg Tabletten N	1-0-1-0

LACTULOSE AL Sirup	bei Bedarf
FUROSEMID 40 Heumann Tabletten	1-0-0-0 bei Bedarf
EZETIMIB AbZ 10 mg Tabletten	0-0-1-0
ATORVASTATIN AbZ 40 mg Filmtabletten	0-0-1-0
NEXIUM 40 mg magensaft-resistente Tabletten	1-0-0-0
ASS 100	1-0-0-0
Dekristol 20.000	alle 14 Tage 1-0-0-0

Zusätzliche Medikamente an Dialyse

Parsabiv 5 mg	3 x die Woche, Monat 1 bis Monat 3, dann abgesetzt
---------------	--

Zwischenzeitliche Medikamente

Rocaltol 0,25 µg	2-0-0-0 Monat 4 bis Monat 5
Kalzium 500 mg	2-0-2-0 Monat 4 bis Monat 5

Nebenschilddrüsen-Szintigrafie

- In der frühen Aufnahme unauffällige Nuklidanreicherung der Speicheldrüsen und des rechten Schilddrüsenlappens, der linke Schilddrüsenlappen ist medial etwas betont. In den späten Aufnahmen regelrechtes Washout des Nuklids aus dem Schilddrüsenparenchym:
- Rechts kaudal weit dorsal und links kranial dorsal demarkiert sich eine Nuklidmehrreicherung.
- Schilddrüsenultraschall: Das Schilddrüsenvolumen beträgt rechts 8 ml und links 9 ml. Orthotope Schilddrüse mit insgesamt knotig umgebauter Binnenstruktur, beispielhaft der Knoten: Rechts kaudal echoarm kleinzystisch von 0,8 x 0,7 x 0,6 cm, rechts zentral dorsal echoarm von 0,5 x 0,6 x 0,7 cm, links zentral zystisch 1,8 x 1,3 x 1,6 cm dorsal der kranialen Lappenhälfte zeigt sich eine echoarme Struktur von 1,3 x 1,2 x 0,9 cm.

Wie lautet die Diagnose?

Beurteilung

Szintigrafisch und sonografisch Bild eines Nebenschilddrüsenadenoms dorsal der linken kranialen Schilddrüsenlappenhälfte. Zudem

szintigrafisch V.a. Nebenschilddrüsenadenom rechts kaudal, dieses aber sonografisch nicht abgrenzbar. PTH deutlich erhöht, Kalzium erhöht, Vitamin-D-Mangel.

Nuklearmedizinische Laborwerte		
Parathormon	814 pg/ml	Referenzbereich 16 – 87 pg/ml
25-OH-Vitamin-D	17,7 ng/ml	Referenzbereich 20 – 100 ng/ml
Calcium	3,09 mmol/l	Referenzbereich 2,18 – 2,65 mmol/l

Diagnose

Tertiärer Hyperparathyreoidismus:

- mit Nebenschilddrüsenadenom links mit asymptomatischer Hyperkalzämie von 3,2 mmol/l korrigiertes Kalzium
- Beurteilung der Szintigrafie: szintigrafisch und sonografisch Bild eines Nebenschilddrüsenadenoms dorsal der linken kranialen Schilddrüsenlappenhälfte. Zudem szintigrafisch V. a. Nebenschilddrüsenadenom rechts kaudal, dieses aber sonografisch nicht abgrenzbar.
- Histologie: in den Präparaten der Nebenschilddrüse kein Anhalt für Malignität, deutliche Hyperplasie der großen Hauptzellen in der rechten oberen Nebenschilddrüse
- Bei Hyperkalzämie V.a. Adenom Hyperplasie, Z. n. 2 x Nierensteinepisoden

Aufgrund des szintigrafischen Nachweises eines Nebenschilddrüsenadenoms rechts wurde eine operative Parathyreoidektomie durchgeführt. Hierbei erfolgte eine Replantation von 1/8 der rechten kranialen und kaudalen Nebenschilddrüse in den rechten Musculus sternocleidomastoideus.

Was ist die Ursache

1. für die signifikante PTH-Erhöpfung zwischen Monat 1 und 2 bei gleichzeitiger Hyperkalzämie?
2. für den Parathormonabfall zwischen Monat 3 und 4 bei gleichzeitiger Hypokalzämie?
3. für die erneut aufgetretene Hyperkalzämie in Monat 5 bei gleichzeitigem Abfall des Parathormons?
4. der Normalisierung des Parathormons in Monat 6 bei gleichzeitiger Hypokalzämie, welche jedoch asymptomatisch war?

Antworten:

1. Die Ursache für den signifikanten PTH Erhöhung war das Adenom der Nebenschilddrüse. Dieses führte zur gleichzeitigen Hyperkalzämie.
2. Die Ursache für den Parathormonabfall und die Hypokalzämie war die Parathyreoidektomie.
3. Die Ursache für die neu aufgetretene Hyperkalzämie war die Hypersubstitution mit Vitamin D und Kalzium. Dieses führte gleichzeitig zu einer Suppression des Parathormons.
4. Die Normalisierung des Parathormons bei gleichzeitiger asymptomatischer Hypokalzämie war im Rahmen der abgesetzten Kalzium- wie Vitamin-D-Substitution sowie im Rahmen der erfolgreichen Re-Implantation 1/8 der Nebenschilddrüse zu interpretieren.

LITERATUR

1. Adrian R. Levy, S. X. (2020). Symptoms of secondary hyperparathyroidismus in patients receiving maintenance hemodialysis: a prospective cohort study. Am J Kidney Dis., S. 373 – 383.
2. Diaz Campillejo RD, C. R. (June 2020). Effectiveness and safety of Etelcalcitid in the long-term in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Nephrology Dialysis Transplantation.
3. Evenepoel P, B. G. (2017). Update on the role of bone biopsy in the management of patients with CKD-MBD. Journal of nephrologie, 30:5, p645 – 652.
4. Kuhlmann U, J. B. (2015). Nephrologie-Pathophysiologie-Klinik-Nierenersatzverfahren. Stuttgart: Thieme Verlag.
5. Levin A, B. G. (2007). Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease. Kidney Int., 71, p31 – 38.
6. Malluche HH, M. H.-F. (2011). Renal Osteodystrophy in the first Decade of the new millenium: Analyse of 630 Bone Biopsie in Black an withe Patients. Journal of Bone and Mineral Research, Vol 26, pp1368 – 1376(No 6).
7. Mineral-und Knochenhaushalt bei chronischer Nierenerkrankung (CKD-MBD). (2017). Update.
8. Spangue SM, B.-F. E. (2016). Diagnostic Accuracy of Bone Turnover Markers and Bone Histologie in Patients with CKD treats by Dialysis. Am J Kidney Dis., S. 559 – 566.

Im Verlauf über sieben Monate zeigen sich deutliche Schwankungen von PTH, Phosphat, Kalzium und Vit. D₃.

	Einheiten	Monat 7	Monat 6	Monat 5	Monat 4	Monat 3	Monat 2	Monat 1	Normbereich
eGFR nach CKD-EPI	ml/min			7					70 – 200
PTH	ng/l	25	20	7,9	14,3	505	903	505	15 – 65
Phosphat	mmol/l	1,27	1,43	1,97	1,59	1,66	0,86	1,85	3,5-5,1
25-OH-Vit. -D3	ug/l	20,9	27,8	21,8	23,3	26,0	26,5	26,0	< 240
Kalzium i. S.	mmol/l	2,0	1,93	3,17	1,79	3,05	3,02	3,2	2,15 – 2,58

TABELLE 2

Fragen zur zertifizierten Fortbildung

MINERAL- UND BONEDESEASES UND CKD

1. Welches ist die vorherrschende Knochenstoffwechseldynamik laut Knochenbiopsie-Studie?

- a) Hyperdynamer Knochenstoffwechsel
- b) Adynamer Knochenstoffwechsel
- c) Normaler Knochenstoffwechsel
- d) Es gibt keine dominierende Knochenstoffwechseldynamik
- e) Der hyperdynamer Knochenstoffwechsel wie der adynamer Knochenstoffwechsel weisen jeweils 50 % auf

2. Anhand welches Laborparameters oder anhand welcher Kombination lässt sich eine Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen Knochenstoffwechseldynamiken herstellen?

- a) Kalzium
- b) Parathormon
- c) Lithium und Parathormon in Kombination
- d) Phosphat und Vitamin D
- e) Keinem

3. Welches ist der Goldstandard der Osteodystrophie?

- a) Es gibt keinen
- b) Die Laborkonstellation Kalzium und Parathormon
- c) Die Laborkonstellation Ca, PTH, Phosphat, knochenspezifische alkalische Phosphatase und Vitamin D
- d) Die Knochenbiopsie mit Histomorphometrie
- e) Die alleinige Bestimmung von PTH, Kalzium und knochenspezifische alkalische Phosphatase

4. Was zeichnet den sekundären Hyperparathyreoidismus im Vergleich zum primären Hyperparathyreoidismus aus?

- a) Die Konstellation einer Hypokalzämie und begleitend erhöhtes Parathormon
- b) Die Konstellation einer Hyperkalzämie und begleitend erhöhtes Parathormon
- c) Das Kalzium ist vermindert bei gleichzeitig vermindertem Parathormon
- d) Das Kalzium ist erhöht bei gleichzeitig vermindertem Parathormon
- e) Das Phosphat sowie das Vitamin D sind deutlich erhöht bei gleichzeitig vermindertem Parathormon

5. Auf was ist im Anschluss an eine Parathyreidektomie vor allem zu achten?

- a) Alleinig auf das Parathormon
- b) Alleinig auf das Vitamin D
- c) Auf Vitamin D sowie auf das Parathormon
- d) Auf eine symptomatische Hypokalzämie, welche initial adäquat substituiert werden sollte
- e) Auf eine Hyperkalzämie

6. An welchen Rezeptor bindet das Parathormon vornehmlich und sorgt damit für eine phosphaturische Wirkung und Aufrechterhaltung der Phosphatexkretion bis zur präterminalen Nierenerkrankung?

- a) NaPi-Ia-Transporter
- b) NaPi-IIa-Transporter im proximalen Tubulus
- c) RANKL-Rezeptor
- d) Thiazid-sensitiver Rezeptor im distalen Tubulus
- e) SGLT-2-Rezeptor

7. Wodurch kann eine osteochondrogene Transformation der Gefäßzellen und damit eine konsekutive Mediaverkalkung induziert werden?

- a) PTH
- b) Hohes Phosphat
- c) Lithium
- d) Magnesium
- e) Natrium

8. Wer weist laut der Knochenbiopsie-Studie von Hartmut H. Malluche et al. 2011 mit 68 % einen hyperdynamen Knochenstoffwechsel auf?

- a) Europäer
- b) Asiaten
- c) Afroamerikaner
- d) Chinesen
- e) Kanadier

9. Was ist die Grundlage für einen tertiären Hyperparathyreoidismus?

- a) Ein persistenter Hypoparathyreoidismus
- b) Ein ungehemmter sekundärer Hyperparathyreoidismus
- c) Eine Vitamin-D-Dauertherapie
- d) Eine Kalziumüberdosierung
- e) Eine Nephrosklerose

10. Welches ist der stärkste „Gegenspieler“ der kontinuierlichen PTH-Ausschüttung?

- a) Phosphat
- b) Natrium
- c) Ein normwertiger Serumkalziumspiegel
- d) Ein normwertiger Magnesiumspiegel
- e) Ein adynamer Knochenstoffwechsel

Antwortbogen „Mineral- und Bomedeseases und CKD“ (gültig bis 14.04.2023)

So sichern Sie sich Ihre Fortbildungspunkte

Für diese Folge unserer zertifizierten Fortbildung werden nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bis zu **3 Fortbildungspunkte** vergeben, und zwar unter folgenden Voraussetzungen:

- Mindestens 70 % der Fragen wurden korrekt beantwortet
= 2 Punkte
- Alle zehn Fragen wurden richtig beantwortet
= 3 Punkte

Auf unserem CME-Portal <https://kirchheim-forum-cme.de/> können Sie u.a. auch diesen Beitrag bearbeiten und bekommen bei Erfolg Ihre Punkte sofort gutgeschrieben. Alternativ können Sie diesen Antwortbogen an folgende Nummer faxen: **0 61 31 – 9 60 70 40**. Bei erfolgreicher Teilnahme erhalten Sie eine E-Mail mit einem Link zum Download des Zertifikats. Die Teilnahme an dieser CME-Fortbildung ist bis zu 1 Jahr nach Erscheinen möglich (s.o.).

Für das freiwillige Fortbildungszertifikat, das viele Ärztekammern anbieten, können 150 CME-Punkte in maximal 3 Jahren erworben werden, u.a. durch eine strukturierte, interaktive Fortbildung (also z.B. durch die in „Der Nierenarzt“ angebotene CME-Fortbildung).

Die seit dem 01.01.2004 geltende Pflichtfortbildung gemäß § 95d SGB V fordert, 250 Punkte innerhalb von 5 Jahren nachzuweisen. Weitere Informationen erfragen Sie bitte bei Ihrer zuständigen Ärztekammer.

Hier angegebene personenbezogene Daten, insbesondere Name, Anschrift, E-Mail-Adresse, die allein zur Durchführung der CME-Fortbildung notwendig und erforderlich sind, werden auf Grundlage gesetzlicher Berechtigungen vom Kirchheim-Verlag erhoben und verarbeitet und zur Erfassung der Fortbildungspunkte an die Landesärztekammer Rheinland-Pfalz übermittelt.

- ☐ Ich bin damit einverstanden, dass meine Daten gespeichert und der zuständigen Landesärztekammer gemeldet werden und bei mindestens 70 % korrekt beantworteten Fragen eine entsprechende Bestätigung an die angegebene Mail-Adresse gemailt wird. Ich versichere, alle Fragen ohne fremde Hilfe beantwortet zu haben.

Einwilligung in die Datennutzung zur Information über neue Verlagsangebote

- ☐ Ich willige ein, dass mir der Kirchheim-Verlag per E-Mail-Newsletter Informationen und Angebote zu weiteren Verlagsprodukten (Bücher, Zeitschriften, Medienangeboten, Veranstaltungen) zum Zwecke der Information übersendet. Diese Einwilligung wird bei unseren ausführenden Dienstleistern dokumentiert (InTime Media Services GmbH bzw. Stuttgarter Verlagskontor SVK GmbH).

Sie können diese Einwilligung jederzeit mit Wirkung für die Zukunft abändern oder gänzlich widerrufen. Sie können den Widerruf entweder postalisch (Kirchheim-Verlag, Wilhelm-Theodor-Römheld-Str. 14, 55130 Mainz) oder per E-Mail (info@kirchheim-verlag.de) übermitteln.

Persönliche Daten

Titel		Vorname		Nachname	
Berufsbezeichnung					
Straße				Hausnummer	
Postleitzahl		Ort			
E-Mail					
Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN)					

Praxisstempel

Ort, Datum

Unterschrift

Antwortfeld

(nur eine Antwort pro Frage ankreuzen)

	a	b	c	d	e
1	☐	☐	☐	☐	☐
2	☐	☐	☐	☐	☐
3	☐	☐	☐	☐	☐
4	☐	☐	☐	☐	☐
5	☐	☐	☐	☐	☐
6	☐	☐	☐	☐	☐
7	☐	☐	☐	☐	☐
8	☐	☐	☐	☐	☐
9	☐	☐	☐	☐	☐
10	☐	☐	☐	☐	☐