Christian Benzing
Dr. med.

Therapie der renalen Osteopathie bei terminaler Niereninsuffizienz - Niedrige versus hohe Parathyreoideaaktivität

Geboren am 10.01.1963 in Stuttgart

Reifeprüfung am 18.06.1982 in VS-Schwenningen

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1985 bis WS 93/94

Physikum am 15.03.1988 an der Universität Tübingen

Klinisches Studium in Tübingen und Insbruck

Praktisches Jahr in Stuttgart

Staatsexamen am 23. 11.1993 an der Universität Tübingen

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. H. Reichel

Die renale Osteopathie ist kein einheitliches Krankheitsbild; das histologische Spektrum der renalen Osteopathie reicht von Störungen mit erniedrigtem Knochenumsatz (adyname Osteopathie) bis zu Störungen mit erhöhtem Knochenumsatz (Ostitis fibrosa bei renalem Hyperparathyreoidismus). Trotz wichtiger Fortschritte in den letzten Jahren bestehen bezüglich Diagnose, Abschätzung klinischer Risiken und Therapie der verschiedenen Formen der renalen Osteopathie eine Reihe offener Fragen.

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst eine Gruppe von 384 chronischen Hämodialysepatienten bezüglich biochemischer und klinischer Parameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels charakterisiert. Laborchemisch wurden Routinewerte des Kalziumstoffwechsels sowie biochemische Marker des Knochen- und Kalziumstoffwechsels (intakt PTH; tartratresistente Saure Phosphatase; knochenspezifische Alkalische Phosphatase) deskriptiv erfasst. Zusätzlich wurden bei den 384 Hämodialysepatienten neben demographischen Daten Charakteristika der Dialysebehandlung, klinische Komplikationen der renalen Osteopathie und die medikamentöse Therapie der renalen Osteopathie zusammengestellt. Korrelationen zwischen den erfassten Parametern, sowie Prädiktoren des Plasma intakt PTH wurden für die Gesamtgruppe berechnet.

Die Daten zeigten, daß von einem relativ typischen Kollektiv von Hämodialysepatienten ausgegangen werden kann. Das Durchschnittsalter betrug 62,2 ± 14,1 Jahre (Mittelwert ± SD). Die mittlere Dauer der Hämodialysebehandlung betrug 56,9 ± 60,3 Monate. Bei 23,7% der Patienten bestand als renale Grunderkrankung eine diabetische Nephropathie. Die mittleren Serumkalzium (2,31 ± 0,18mmol/l) und Serumphosphat (2,02 ± 0,44mmol/l) Konzentrationen lagen im für Dialysepatienten erwarteten Bereich. Die Konzentrationen der biochemischen Knochenmarker wiesen im untersuchten Patientenkollektiv eine hohe Variabilität auf. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten (83,5%) bestand eine Erhöhung der intakt PTH Plasmakonzentration. Die biochemischen Knochenmarker (intakt PTH; knochenspezifische Alkalische Phosphatase; tartratresistente Saure Phosphatase) waren jeweils hoch korreliert. Die Korrelationskoeffizienten lagen zwischen 0,44 - 0,55. Die tartratresistente Saure Phosphatase ist daher als ein erfolgversprechender biochemischer Marker der renalen Osteopathie anzusehen.

Positive Prädiktoren der Plasma intakt PTH Konzentration waren in absteigender Reihenfolge: Therapie mit aktiven Vitamin D-Metaboliten, Therapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern, Dauer der Hämodialysebehandlung, Serumkonzentration knochenspezifische Alkalische Phosphatase, Serumkalzium. Ein negativer Prädiktor war Zustand nach Parathyreoidektomie. Der erarbeitete Datenpool wurde für die Analyse von Untergruppen mit unterschiedlicher Parathyreoideaaktivität benutzt. Die Patienten wurden in drei Untergruppen mit

unterschiedlicher Parathyreoideaaktivität unterteilt: (i) iPTH≤6pmol/l (mutmaßlich erniedrigter Knochenumsatz); (ii) iPTH 12-24pmol/l (mutmaßlich normaler Knochenumsatz); (iii) iPTH≥48pmol/l (ausgeprägter Hyperparathyreoidismus).

Ein Vergleich der drei Gruppen wurde durchgeführt. Die beiden Patientengruppen mit mutmaßlich erniedrigtem Knochenumsatz (iPTH≤6pmol/l) und mutmaßlich normalem Knochenumsatz (iPTH 12-24pmol/l) unterschieden sich bezüglich der untersuchten Parameter nicht. Im Vergleich zu den Gruppen mit niedrigem und normalem Knochenumsatz wies die Patientengruppe mit ausgeprägtem Hyperparathyreoidismus (iPTH≥48pmol/l) eine Reihe von signifikanten Unterschieden auf.
Klinische Charakeristika: Jüngeres Alter, längere Dauer der Hämodialysebehandlung, geringere Häufigkeit einer diabetischen Nephropathie, höhere Parathyreoidektomiefrequenz, häufigerer Zustand nach Nierentransplantation.
Laborchemische Parameter: Höheres Serumkalzium, höheres Kalzium-Phosphat-Produkt, höhere Alkalische Phosphatase im Serum, höhere knochenspezifische Alkalische Phosphatase im Serum, höheres Serumaluminium.
Klinische Komplikationen: Höhere Hyperkalzämiefrequenz, größere Häufigkeit klinisch apparenter Frakturen.
Medikamentöse Therapie: Häufigere Therapie mit aktiven Vitamin D-Metaboliten, häufigere Therapie mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern, damit schwierigere Phosphatkontrolle.

Die vorliegenden Daten zeigen, daß das Risiko klinischer Komplikationen (Kalzium-Phosphat-Produkt, Phosphatkontrolle, Hyperkalzämie, Frakturrate) bei ausgeprägtem Hyperparathyreoidismus, der wiederum mit zunehmender Dauer der Dialysebehandlung zunimmt, steigt. Im Gegensatz zu einigen Berichten aus der Literatur läßt sich in der Patientengruppe mit erniedrigter Parathyreoideaaktivität kein erhöhtes Risikoprofil finden. Wir schließen aus den vorliegenden Daten, daß Maßnahmen zur Anhebung eines niedrigen iPTH bei Hämodialysepatienten (z.B.Absenken des Dialysat-Kalziums) nicht erforderlich sind. Diese Maßnahmen wären darüber hinaus mit dem Risiko einer Progression zum ausgeprägten Hyperparathyreoidismus mit entsprechenden klinischen Risiken verbunden.

Eindeutige Risikofaktoren für das Auftreten einer mutmaßlichen adynamen Osteopathie ließen sich in der vorliegenden Arbeit nicht identifizieren.

Es ist bekannt, daß ein Teil der Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus eine Resistenz der Parathyreoideae gegenüber aktiven Vitamin D-Metaboliten aufweist. Um entsprechende Risikofaktoren zu erfassen, wurden in der vorliegenden Arbeit zusätzlich 132 Hämodialysepatienten unter Therapie mit aktiven Vitamin D-Metaboliten über 30 Wochen monitorisiert. Verglichen wurde eine Gruppe von Respondern (Rückgang des iPTH≥20%, n=86) und eine Gruppe von Nonrespondern (Rückgang des iPTH<20%, n=46). Die wöchentliche Dosis aktiver Vitamin D-Metaboliten war in beiden Gruppen vergleichbar (Responder: 1,6 ± 0,5μg/Woche vs. Nonresponder: 1,6 ± 0,7μg/Woche). In der Respondergruppe fiel das mittlere Plasma iPTH während des Beobachtungszeitraums von 52,7pmol/ auf 18,9pmol/l, was einen Rückgang um durchschnittlich 64,1% bedeutete. Im Gegensatz dazu erhöhte sich das mittlere Plasma iPTH während des Beobachtungszeitraumes in der Nonrespondergruppe von 39,7pmol/l auf 52,9pmol/l, was einen Anstieg um durchschnittlich 33,2% bedeutete. Im Vergleich zur Respondergruppe wies die Nonrespondergruppe folgende signifikante Unterschiede auf:
Klinische Charakteristika: Längere Dauer der Hämodialysebehandlung, höhere Parathyreoidektomiefrequenz, geringere Häufigkeit einer diabetischen Nephropathie.
Laborchemische Parameter: Initial höheres Serumkalzium, initial niedrigeres iPTH, initial höheres Serumaluminium.

Medikamentöse Therapie: Häufigere Verabreichung aluminiumhaltiger Phosphatbinder, längere Therapie mit aktiven Vitamin D-Metaboliten.

Wir schliessen aus den vorliegenden Daten, daß ein Ansprechen auf eine Therapie mit aktiven Vitamin D-Metaboliten umso wahrscheinlicher ist, je früher im Verlauf des renalen Hyperparathyreoidismus mit der Therapie begonnen wird. Umgekehrt steigt das Risiko des Nichtansprechens mit zunehmendem Serumkalzium bei Beginn der Therapie mit aktiven Vitamin D-Metaboliten. Aus der Höhe des initialen iPTH kann nicht auf ein höheres Risiko des Nichtansprechens geschlossen werden.