



**Kardiovaskuläre und renale Komorbiditäten in Zusammenhang
mit chronischem Hypoparathyreoidismus
Cardiovascular and Renal Comorbidities in
Chronic Hypoparathyroidism**

Dissertation zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Graduate School of Life Sciences,
Julius-Maximilians-Universität Würzburg,
Klasse Klinische Wissenschaften

Vorgelegt von

Karen Gronemeyer

aus

Paderborn

Würzburg 2023

Eingereicht am:

Bürostempel

Mitglieder des Promotionskomitees:

Vorsitzende/r: Prof. Dr. Grit Hein

1. Betreuer: Prof. Dr. Stefanie Hahner

2. Betreuer: Prof. Dr. Martin Faßnacht-Capeller

3. Betreuer: Prof Dr. Nicolas Schlegel

4. Betreuer: Dr. Carmina Teresa Fuß

Affidavit

I hereby confirm that my thesis entitled "Cardiovascular and Renal Comorbidities in Chronic Hypoparathyroidism" is the result of my own work. I did not receive any help or support from commercial consultants. All sources and / or materials applied are listed and specified in the thesis.

Furthermore, I confirm that this thesis has not yet been submitted as part of another examination process neither in identical nor in similar form.

Würzburg, 20th July 2023

place, date

signature

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, die Dissertation „Kardiovaskuläre und renale Komorbiditäten in Zusammenhang mit chronischem Hypoparathyreoidismus“ eigenständig, d.h. insbesondere selbständig und ohne Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Ich erkläre außerdem, dass die Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Würzburg, 20. Juli 2023

Ort, Datum

Unterschrift

Die Daten, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden teilweise publiziert:

Gronemeyer K*, Fuss CT*, Hermes F, Plass A, Koschker AC, Hannemann A, Völzke H, Hahner S. Renal complications in chronic hypoparathyroidism - a systematic cross-sectional assessment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 2;14:1244647. doi: 10.3389/fendo.2023.1244647. PMID: 38027217; PMCID: PMC10654620.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung und Grundlagen	1
1.1 Das Parathormon	1
1.2. Hypoparathyreoidismus	3
1.2.1 Epidemiologie des chronischen Hypoparathyreoidismus	4
1.2.2 Ätiologie des Hypoparathyreoidismus	4
1.2.2.1 Postoperativer Hypoparathyreoidismus	4
1.2.2.2 Andere Ursachen des erworbenen Hypoparathyreoidismus	4
1.2.2.3 Genetische Ursachen des Hypoparathyreoidismus	5
1.2.2.4 Pseudohypoparathyreoidismus	9
1.2.2.5 Idiopathischer Hypoparathyreoidismus	9
1.2.3 Diagnostik des chronischen Hypoparathyreoidismus	9
1.2.4 Klinische Präsentation des Hypoparathyreoidismus	10
1.2.4.1 Akute Symptomatik der Hypokalzämie	10
1.2.4.2 Komplikationen und Komorbiditäten des chronischen Hypoparathyreoidismus	11
1.2.4.2.1 Kardiovaskuläre Komorbiditäten und aktuelle Studienlage	12
1.2.4.2.2 Renale Komorbiditäten und aktuelle Studienlage	15
1.2.5 Therapie des Hypoparathyreoidismus	17
1.2.5.1 Therapie der akuten Hypokalzämie	17
1.2.5.2 Therapie des chronischen Hypoparathyreoidismus	17
1.2.5.2.1 Konventionelle Therapie des chronischen Hypoparathyreoidismus	17
1.2.5.2.2 Therapie mit Parathormon-Peptiden	18
1.2.5.2.3 Therapiemanagement des chronischen Hypoparathyreoidismus	20
1.3. Zielsetzung dieser Arbeit	21
2. Patienten, Material und Methoden	22
2.1. Hypoparathyreoidismus-Register Würzburg	22
2.1.1 Patientenrekrutierung	22
2.1.2 Ablauf am Untersuchungstag	23
2.1.2.1 Laboranalysen	24
2.1.2.2 Weitere Untersuchungen	25
2.2 Kontrollgruppe SHIP-TREND	26
2.3 Statistische Auswertung	27
2.3.1 Statistische Auswertung hinsichtlich kardiovaskulärer Komorbiditäten	27
2.3.2 Statistische Auswertung hinsichtlich renaler Erkrankungen	29

3. Ergebnisse	31
3.1 Allgemeine Charakterisierung der Patienten mit Hypoparathyreoidismus	31
3.2 Kardiovaskulärer Status der Patienten mit Hypoparathyreoidismus	34
3.2.1 Auswertung der Elektrokardiographie	34
3.2.2 24-Stunden Blutdruckmessung	34
3.2.3 Kardiovaskulärer Status im Vergleich zu gematchten Kontrollen	36
3.2.4 Kardiovaskulärer Status im Vergleich zu gematchten Kontrollen nach Ausschluss von Schilddrüsenkarzinomen	39
3.3 Renale Komorbiditäten bei Patienten mit cHPT	43
3.3.1 Nierenfunktion bei cHPT	43
3.3.2 Renale Funktion im Vergleich zu gematchten Kontrollen	44
3.3.3 Renale Kalzifikationen	48
4. Diskussion	51
4.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen	51
4.2 Renale Erkrankungen	57
4.3 Klinische Schlussfolgerung	62
4.4 Stärken und Limitationen dieser Arbeit	63
4.4.1 Stärken dieser Arbeit	63
4.4.2 Limitationen dieser Arbeit	64
4.5 Ausblick	65
5. Zusammenfassung / Conclusion	67
6. Literaturverzeichnis	72
Appendix	88
I Abkürzungsverzeichnis	88
II Abbildungsverzeichnis	89
III Tabellenverzeichnis	90
IV Danksagung	91

1. Einleitung und Grundlagen

Der chronische Hypoparathyreoidismus (cHPT) ist eine seltene Erkrankung, die durch zu niedriges Kalzium im Serum aufgrund einer zu geringen Parathormon (PTH) - Sekretion über 6 Monate charakterisiert ist. Die Prävalenz beträgt ca. 10-37/100000 (2,3). In den meisten Fällen tritt der cHPT postoperativ aufgrund einer Schädigung, Entfernung oder Devaskularisation der Nebenschilddrüsen auf (4). Die Standardtherapie besteht aus einer Supplementation von Kalzium und aktivem Vitamin D (5). Dennoch treten auch bei Patienten¹ mit einem gut kontrollierten cHPT Komorbiditäten und Langzeitkomplikationen auf. In Studien wurde eine höhere Prävalenz für renale Insuffizienz, Nephrolithiasis, Nephrokalzinose sowie psychische Erkrankungen wie Angsterkrankung oder Depression beschrieben (2,6–9). Außerdem wurde in einzelnen retrospektiven Studien eine längere QTc-Zeit sowie ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen aufgezeigt (8–11). Darüber hinaus beschrieben einzelne Fallberichte das Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz aufgrund einer Hypokalziämie mit einer Erholung der linksventrikulären Ejektionsfraktion nach Ausgleich der Hypokalziämie (12–21). Es gibt aber nur wenige Studien, die renale und kardiovaskuläre Komorbiditäten prospektiv untersuchen. Auch die Risikofaktoren für kardiovaskuläre und renale Komorbiditäten sind weiterhin unklar.

1.1 Das Parathormon

Das PTH besteht aus 84 Aminosäuren und ist der Hauptregulator des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels (22,23). Es wird aus dem preproPTH (1-115) synthetisiert und bis zu seiner Ausschüttung in den Hauptzellen der Nebenschilddrüsen gespeichert (24). Auf den Zellen der Nebenschilddrüsen sitzen kalziumsensitive Rezeptoren (CaSR), das heißt G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, die bei einer sinkenden Kalzium-Konzentration im Serum die Sekretion von PTH veranlassen. Die Kalzium-PTH-Beziehung stellt sich als steile, inverse sigmoidale Kurve dar; bei einer Konzentration von ionisiertem Kalzium von 1 mmol/l beträgt die PTH-Konzentration 50% des Maximums (23,25). Das PTH bindet in der Niere und im Knochen an den G-Protein-gekoppelten PTH1-Rezeptor, auch PTH/PTHrP-Rezeptor genannt (23–25). Er kann zusätzlich von zwei weiteren Peptiden aktiviert werden, vom synthetischen PTH 1-34 und vom PTH-related Peptide (PTHrP).

¹ In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mit einbezogen

PTHrP wird von Tumoren freigesetzt, erhöht den Kalzium-Spiegel und ist normalerweise nicht im Blut detektierbar (26). In der Niere führt das PTH zusammen mit dem Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 und Natrium zu einer gesteigerten Kalzium-Reabsorption im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife und im distalen Tubulus sowie zu einer reduzierten Phosphat-Reabsorption im proximalen Tubulus (22,24,27). Außerdem aktiviert es das Enzym CYP27B1, die 1α -Hydroxylase, welches die Umwandlung von 25-OH-Vitamin D zu $1,25\text{-(OH)}_2$ -Vitamin D (Calcitriol) stimuliert. Calcitriol steigert im Darm die transepitheliale Aufnahme von Kalzium und Phosphat und reduziert die PTH-Sekretion (4,23,25). Im Knochen stimuliert PTH über die Synthese des RANK-Liganden die Osteoblasten und Osteoklasten, wodurch die Knochenresorption gesteigert wird und Kalzium und Phosphat freigesetzt werden (4,22,24). Kalzium liegt zu 99% als Hydroxyapatit im Knochen vor, unter dem Einfluss von Calcitriol und PTH wird 1% der Knochenmasse pro Monat ausgetauscht (23,28). Über ein negatives Feedback wird bei steigender Kalzium-Konzentration die PTH-Sekretion aus den Nebenschilddrüsen gehemmt und die Freisetzung von Calcitonin gefördert (22). Am Herzen führt eine Aktivierung des PTH1-Rezeptors zu einem Kalzium-Einstrom aus dem Extrazellulärraum in die Zellen, der über Ryanodin-Rezeptoren einen weiteren Kalzium-Einstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum in die Zelle induziert. Durch die elektromechanische Kopplung kommt es anschließend zu einer Kontraktion. Im Elektrokardiogramm (EKG) bildet das QT-Intervall die Zeitspanne von der Depolarisation über die Plateauphase bis zur Repolarisation der Myozyten im Ventrikel ab. Eine Hypokalzämie führt zu einem langsameren Kalziumeinstrom und damit zu einer längeren Plateauphase, was sich in einem längeren QT-Intervall zeigt (29,30).

PTH führt durch einen stärkeren Kalziumeinstrom aus dem Extrazellulärraum zu einer Steigerung der Inotropie und Chronotropie sowie über eine Aktivierung der Proteinkinase C zur myokardialen Hypertrophie (31–35). In Gefäßmuskelzellen zeigt PTH einen gegensätzlichen Effekt, es reduziert den Kalzium-Einstrom und sorgt für eine Vasodilatation (33,36). Darüber hinaus kann PTH auch an den PTH2-Rezeptor binden, der vor allem im Pankreas und im Gehirn vorkommt. Er hat keinen Einfluss auf den Kalzium- und Phosphat-Stoffwechsel, aber auf den Dopamin-Stoffwechsel und für die Prolaktin-Freisetzung.

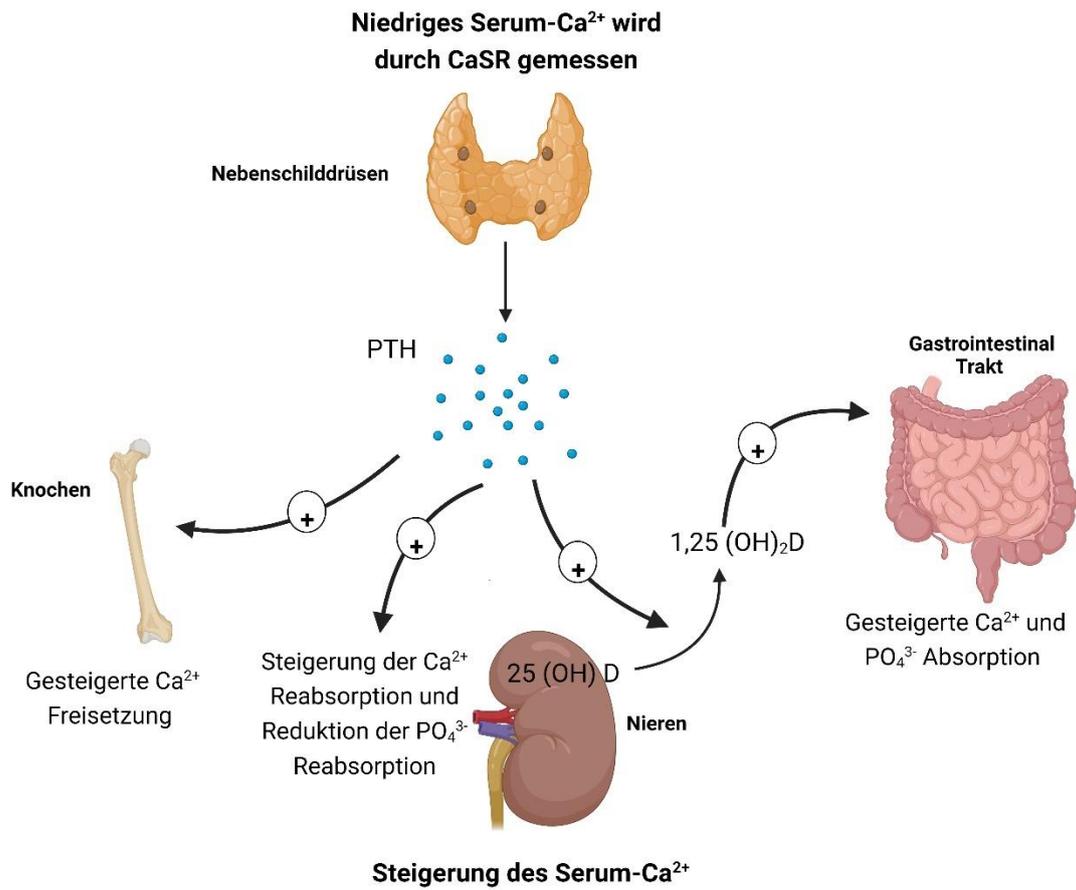


Abbildung 1: Physiologische Funktion des PTHs. Modifiziert nach Gafni et al. und Shoback et al. (4,27). Erstellt mit BioRender.com.

1.2 Hypoparathyreoidismus

Hypoparathyreoidismus (HPT) bezeichnet einen Mangel an PTH und zeigt sich durch ein vermindertes Kalzium und erhöhtes Phosphat im Serum verbunden mit einem in Kombination zu niedrigem PTH-Wert im Serum. Die Diagnose cHPT wird gestellt, wenn dieser Mangel länger als 6 Monate besteht. Die Ursachen werden als postoperativ und nicht-postoperativ wie zum Beispiel autoimmun oder genetisch klassifiziert. Als idiopathisch wird ein cHPT ohne bekannte Ursache bezeichnet.

Im Gegensatz dazu beschreibt Pseudohypoparathyreoidismus (PHP) eine Resistenz des Zielorgans gegenüber dem PTH. Dies führt wiederum zu Hypokalzämie und Hyperphosphatämie, jedoch mit erhöhten PTH-Werten im Serum (3,5,37–40).

1.2.1 *Epidemiologie des chronischen Hypoparathyreoidismus*

Bisher gibt es verschiedene Studien aus den USA, Skandinavien und Italien, die die Prävalenz des cHPT untersuchen. Dabei variiert die beobachtete Prävalenz von 10-37/100000 Einwohner (2,3,41,42).

Die Prävalenz des postoperativen cHPT wurde in Skandinavien auf 6,4-22/100000 Einwohner geschätzt (2,8). Der nicht-postoperative cHPT tritt mit einer Häufigkeit von 1,3-3/100000 Einwohnern auf (2,9,43). Die Häufigkeit des PHP wird insgesamt auf 0,3-1,1/100000 Einwohner geschätzt (2,44,45)

1.2.2 *Ätiologie des Hypoparathyreoidismus*

1.2.2.1 Postoperativer Hypoparathyreoidismus

In 75% der Fälle tritt der cHPT postoperativ im Rahmen von Halsoperationen durch Entfernung, Beschädigung oder fehlende Blutzufuhr der Nebenschilddrüsen auf. Die Häufigkeit des cHPT nach Thyreoidektomien beträgt 0,12-6,6 % (3,4) bzw. 0,5-1,7 % in auf Schilddrüsenchirurgie spezialisierten Zentren (4,46). Die Häufigkeit des transienten HPT (<6 Monate) nach Thyreoidektomien ist deutlich höher, sie beträgt 6,9-83% (3,37) bzw. 5,4-9,6% in spezialisierten Zentren (46).

Die Indikation der Thyreoidektomie bei Patienten mit postoperativem cHPT stellt häufig eine maligne Ursache oder eine Struma dar, ein primärer Hyperparathyreoidismus ist seltener eine Indikation (3).

Das Risiko eines postoperativen cHPT ist erhöht bei einem unerfahrenen Operateur sowie bei totalen oder subtotalen Thyreoidektomien aufgrund einer vergrößerten Schilddrüse wie z.B. einer retrosternalen Struma, M. Basedow, einem Schilddrüsenkarzinom oder aufgrund einer radikalen Neck Dissection im Rahmen maligner Erkrankungen und Reoperationen (4,46). Eine Risikominimierung erfolgt durch präoperative Lokalisation von Nebenschilddrüsenadenomen bei Parathyreoidektomien sowie intraoperativem PTH-Monitoring (23).

1.2.2.2 Andere Ursachen des erworbenen Hypoparathyreoidismus

Weitere, seltene Ursachen des erworbenen HPT sind die Akkumulation von Eisen im Rahmen einer Thalassämie oder Hämochromatose oder von Kupfer bei einem Morbus Wilson. Auch eine Bestrahlung, eine Iod-131 Therapie sowie Metastasen in den Nebenschilddrüsen können einen cHPT verursachen (23,37). Außerdem tritt ein reversibler HPT bei Hypomagnesiämie auf. Diese kann durch ein Malabsorptionssyndrom, Alkohol, Mangelernährung, genetische Mutationen wie zum

Beispiel Familiärer Hypomagnesiämie mit Hyperkalziurie und Nephrokalzinose und Hypomagnesiämie mit sekundärer Hypokalzämie, sowie Medikamente wie Protonenpumpen-Inhibitoren verursacht werden. Auch eine Hypermagnesiämie, z.B. im Zusammenhang mit einer tokolytischen Therapie, kann einen HPT bedingen (4,23,37). Die Hypo- bzw. Hypermagnesiämie induziert eine Aktivierung des CaSR und hemmt dadurch die PTH-Sekretion (47,48).

1.2.2.3 Genetische Ursachen des Hypoparathyreoidismus

Der cHPT kann sowohl isoliert als auch im Rahmen von genetischen Syndromen auftreten. Zu den genetischen Erkrankungen mit einem isolierten cHPT zählen der familiäre isolierte HPT sowie die autosomal-dominante Hypokalzämie (ADH) Typ 1 und Typ 2 (23,37,46).

Darüber hinaus sind einige genetische Syndrome bekannt, die einen cHPT verursachen. Hierzu zählen das Di-George-Syndrom, das HPT-sensorineurale Schwerhörigkeit-Nierendysplasie (HDR) -Syndrom und das HPT-Intelligenzminderung-Dysmorphie (HRD) -Syndrom. Beim Autoimmunen Polyglandulären Syndrom (APS) Typ 1 werden durch eine Mutation im Gen AIRE Autoantikörper gebildet, klinisch präsentiert sich eine Trias aus HPT, primärer Nebennierenrindeninsuffizienz und mukokutaner Candidiasis. Die verschiedenen Erkrankungen sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: Genetische Ursachen eines cHPT.

Erkrankung	Gene und Vererbung	Pathophysiologie	Klinische Merkmale	Referenz
Familiär isolierter HPT	GCMB-Gen, autosomal-rezessiv preproPTH-Gen, autosomal-dominant oder -rezessiv SOX3-Gen, X-chromosomal rezessiv	GCMB/SOX3-Gen: fehlendes Wachstum und Differenzierung Nebenschilddrüsen preproPTH-Gen: Akkumulation des PTH in den Nebenschilddrüsen Apoptose Nebenschilddrüsenzellen oder verkürzte/veränderte PTH-Peptide	HPT	(4,37,46)
ADH Typ 1	CaSR, sporadisch oder autosomal-dominant	Gain-of-function Mutation im CaSR führt zu einem Linksshift der PTH-Sekretion	HPT, Hyperkalziurie, Nephrokalzinose und Niereninsuffizienz <u>Barter Syndrom Typ V:</u> Hypokalzämie, hypokalziämische Azidose, Hyperkalziurie, hyperreninemischer Hyperaldosteronismus, Nephrokalzinose	(3,23,37)
ADH Typ 2	GNA 11, autosomal-dominant	Gain-of-function Mutation im Transkriptionsfaktor G11 führt zu einem Linksshift der PTH-Sekretion	HPT, Kleinwuchs, seltener Hyperkalziurie und Niereninsuffizienz	(23,46)
Di-George-Syndrom	Typ 1: TBX1, autosomal-dominant Typ 2: NEBL, autosomal-dominant GATA3, autosomal-dominant	Defekt in der Entwicklung der 3. und 4. Schlundtasche	HPT, Thymusaplasie und T-Zell-Defizit, kongenitale Herzfehler, Gesichtsdysmorphie, Gaumenspalte, Nierenfehlbildungen	(3,23,37,46)
HDR-Syndrom (Barakat-Syndrom)	FAM111A, autosomal-dominant TBCE, autosomal-rezessiv	Mutation des Transkriptionsfaktors GATA3 für die Entwicklung der Nieren, Ohren und Nebenschilddrüsen Defekte embryonale Entwicklung der Nebenschilddrüsen	HPT, bilaterale symmetrische, sensorineurale Taubheit, Nierenzysten und eingeschränkte Nierenfunktion <u>Kenny-Caffey-Syndrom:</u> HPT, Kleinwuchs, Osteosklerose, Hyperopie, kortikale Verdickung Röhrenknochen, Basalganglienverkalkung und Nanophtalmus	(3,4,37) (2,3,365)

Tabelle 2: Formen eines PHP.

Erkrankung	Gene Vererbung	und	Pathophysiologie	Klinische Merkmale	Referenz
PHP Typ 1a	GNAS1, vererbt	maternal	Loss-of-function Mutation im GNAS1-Gen, dadurch reduzierte Aktivität der G-Protein Untereinheit G _{sα} und des PTH-Rezeptors	Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und sekundärer Hyperparathyreoidismus; Hormonresistenz gegen TSH, GHRH und Gonadotropine (Hypothyreose, Hypogonadismus); Albright'sche hereditäre Osteodystrophie (rundes Gesicht, mentale Retardierung, Kleinwuchs, Adipositas, Brachydaktylie, ektopische Kalzifikationen)	(3,4,22,23,37)
PHP Typ 1b	GNAS1, vererbt	maternal	Methylierungsdefekt in GNAS 1, dadurch reduzierte Aktivität der G-Protein Untereinheit G _{sα} und des PTH-Rezeptors im proximalen Tubulus der Niere	Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und sekundärer Hyperparathyreoidismus	(3,22,37)
PHP Typ 1c	GNAS1, vererbt	maternal	Fehlende Kopplung der G-Proteine mit dem PTH-Rezeptor	Hypokalzämie, Hyperphosphatämie und sekundärer Hyperparathyreoidismus; Hormonresistenz gegen TSH, GHRH und Gonadotropine (Hypothyreose, Hypogonadismus); Albright's hereditäre Osteodystrophie	(3,22,37)
PHP Typ 2	Nicht bekannt			Hypokalzämie, Hyperphosphatämie, keine Steigerung der Phosphatexkretion nach PTH Gabe	(3,4,37)
PseudoPHP	GNAS1, vererbt	paternal	Inaktivierende GNAS1-Mutation	Albright's hereditäre Osteodystrophie; keine weiteren Hormonresistenzen oder laborchemischen Veränderungen	(3,22,37)

1.2.2.4 Pseudohypoparathyreoidismus

Im Gegensatz zum cHPT ist der PHP und Pseudopseudohypoparathyreoidismus (PseudoPHP) durch eine erhöhte Resistenz des PTH-Rezeptors und eine damit verbundene Hypokalzämie gekennzeichnet. Die verschiedenen Formen werden in **Tabelle 2** beschrieben.

1.2.2.5 Idiopathischer Hypoparathyreoidismus

Als idiopathischer cHPT wird jeder vorliegende cHPT bezeichnet, bei dem die Ursache nicht bekannt ist. (37,49).

1.2.3 Diagnostik des chronischen Hypoparathyreoidismus

Die Diagnose cHPT wird bei einem über 6 Monate bestehenden erniedrigten Gesamt-Kalzium oder ionisierten Kalzium in Kombination mit erniedrigtem oder inadäquat niedrigem intaktem PTH gestellt (38,40,50).

Laboruntersuchungen beinhalten Messungen von Kalzium, Albumin, Phosphat, Magnesium, Kreatinin, intaktem PTH und 25-OH-Vitamin D im Serum sowie der Kalzium- und Kreatininausscheidung im 24-Stunden Sammelurin (4,5). Ungefähr 50% des Gesamt-Kalziums im Blut liegt in ionisierter Form vor, der Rest ist proteingebunden, meistens an Albumin, oder bildet Komplexe mit Anionen wie Phosphat (28). Zur Berechnung des Albumin-korrigierten Kalziums wird die folgende Payne-Formel verwendet (51):

Albumin-korrigiertes Serum-Kalzium (mg/dl)

= Gesamt-Kalzium (mg/dl) + 0,8 x (4,0 – Serum-Albumin (g/dl)).

Als Differenzialdiagnose der Hypokalzämie muss sowohl eine Hypomagnesiämie oder Hypermagnesiämie als auch ein 25-OH-Vitamin-D-Mangel ausgeschlossen werden(4). Für eine weitere Differenzierung der Hypokalzämie ist eine ausführliche Anamneseerhebung bezüglich der medizinischen Vorgeschichte, erfolgten Operationen und Erkrankungen innerhalb der Familie sowie eine körperliche Untersuchung notwendig. Genetische Testungen sind bei jungem Erkrankungsalter unter 40 Jahren und positiver Familienanamnese bezüglich cHPT, Autoimmunerkrankungen oder syndromalen Merkmalen sinnvoll.

Darüber hinaus sollte die körperliche Untersuchung eine Testung der neuromuskulären Irritabilität mithilfe des Chvostek- und Trousseau-Zeichens beinhalten. Das Chvostek-Zeichen wird durch das Beklopfen des Nervus facialis 1-2 cm ventral des Ohrläppchens ausgelöst, positiv ist es bei anschließendem Zucken des ipsilateralen Mundwinkels. Bei

dem Trousseau-Zeichen wird dem Patienten für drei Minuten eine Blutdruckmanschette am Oberarm angelegt, die einen Druck oberhalb des systolischen Blutdrucks aufweist. Das Zeichen ist positiv, wenn schmerzhafte Krämpfe in der Hand und die typische Pfötchenstellung der Hand auftreten (4,23)

Im Gegensatz dazu wird die Diagnose eines PHP bei Hypokalzämie, erhöhtem oder hoch-normalem Serumphosphat und erhöhtem intaktem PTH gestellt. Zur Differenzierung der PHP-Formen, die anhand klinischer Aspekte wie die Albright's hereditäre Osteodystrophie und weiteren Hormonresistenzen möglich ist, sollten genetische Untersuchungen erfolgen (3,4).

1.2.4 Klinische Präsentation des Hypoparathyreoidismus

1.2.4.1 Akute Symptomatik der Hypokalzämie

Eine akute Hypokalzämie äußert sich in der Regel durch erhöhte neuromuskuläre Irritabilität. Typischerweise treten periorale Taubheit, Parästhesien an Händen und Füßen sowie Muskelkrämpfe und Zuckungen auf. Tetanien werden bei schweren Hypokalzämien mit einem Albumin-korrigierten Kalzium unter 1,8-1,9 mmol/l beobachtet, außerdem besteht die Gefahr für lebensbedrohliche Laryngo- und Bronchospasmen (22,28). Neuropsychiatrische Symptome wie Verwirrung, Ängstlichkeit, Depression, Halluzination, Psychosen und kognitive Dysfunktion, die auch als „Brain Fog“ beschrieben wird, können auftreten (22,50). Als kardiale Symptome treten QT-Zeit-Verlängerung, Bradykardie, ventrikuläre Arrhythmien und Kardiomyopathie auf, die Symptome sind meistens nach Ausgleich der Hypokalzämie reversibel (22,28). Die klinischen Zeichen Chvostek und Trousseau sind häufig auslösbar, wobei das Chvostek-Zeichen eine schlechte Sensitivität und Spezifität ausweist, die Spezifität des Trousseau-Zeichens ist sehr viel besser, nur 1% der gesunden Patienten zeigen ein positives Trousseau-Zeichen (23).

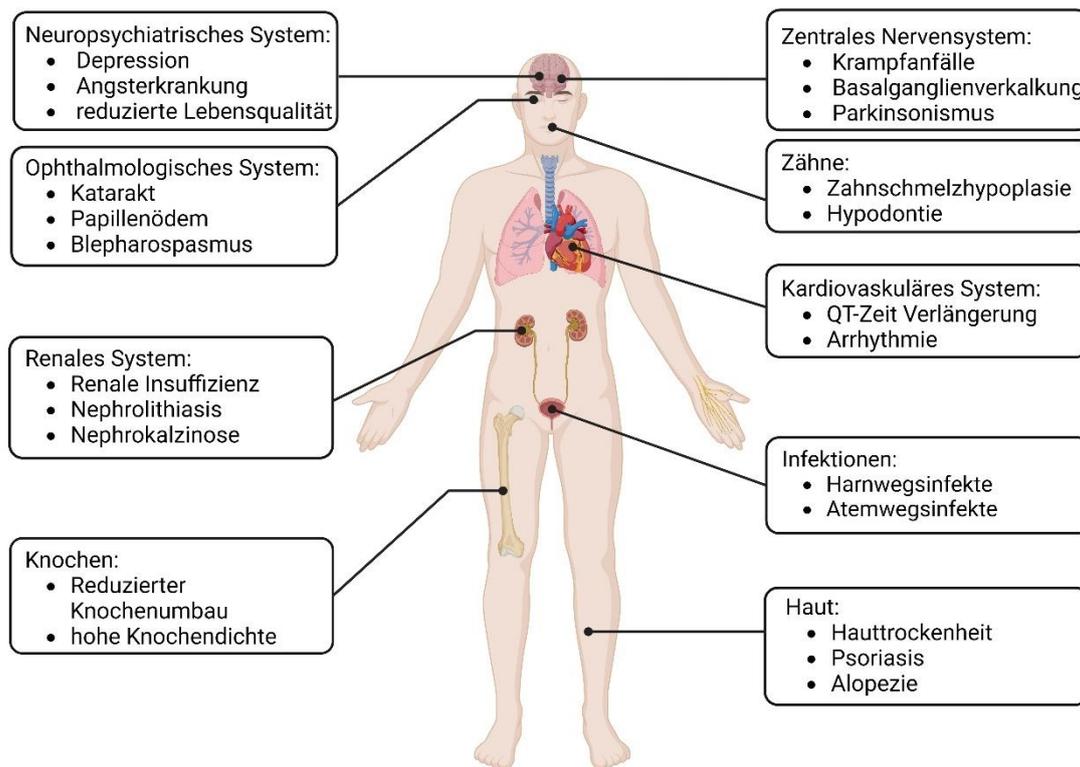


Abbildung 2: Komplikationen und Komorbiditäten des cHPT. Modifiziert nach Mannstadt et al. (24). Erstellt mit BioRender.com.

1.2.4.2 Komplikationen und Komorbiditäten des chronischen Hypoparathyreoidismus

Der chronische cHPT hat sowohl durch die Erkrankung selbst als auch durch die Therapie Auswirkungen auf den gesamten Körper, vor allem auf das renale, kardiale, skelettale und neurologische System.

Die Knochendichte im kortikalen und trabekulären Knochen ist bei Patienten mit cHPT im Vergleich zu gesunden Kontrollen signifikant erhöht, im Gegensatz dazu ist der Knochenumbau histomorphologisch reduziert (6,7,52). Das Gesamtrisiko für Frakturen scheint bei Patienten mit cHPT nicht erhöht (9,53).

Das Risiko einer psychischen Erkrankung wie Depression, Angsterkrankung, Somatisierungsstörung oder bipolarer Störung ist bei Patienten mit cHPT erhöht (2,6,9,53), außerdem besteht bei Patienten mit cHPT eine reduzierte Lebensqualität (2,54,55).

Als neurologische Komplikationen können Parkinsonismus mit Bradykinese, Maskengesicht und Tremor, extrapyramidale Symptome, Ataxie und Dysarthrie sowie Konzentrationsminderung, Gedächtnisstörung und Krampfanfälle auftreten (52,56). Bei Patienten mit cHPT wurde ein erhöhtes Auftreten von Basalganglienverkalkungen

beobachtet, jedoch konnte bisher kein Zusammenhang zu neurologischen Symptomen nachgewiesen werden (3,7,56,57).

Zu den ophthalmologischen Komplikationen zählen Katarakt, Papillenödem, Blepharospasmus, Photophobie und Konjunktivitis (6,9,52).

Patienten mit cHPT weisen ein höheres Risiko für Infektionen und für die Hospitalisierung aufgrund von Infektionen auf. (9,53,58). Als Hautmanifestationen sind Hautschäden wie trockene Haut, pustulöse Psoriasis sowie Alopezie und Onycholyse, als dentale Manifestationen Zahnschmelzhypoplasie, Zahnzementhyperplasie und Hypodontie bekannt (52). Bisher wurde keine höhere Mortalität der Patienten mit cHPT im Vergleich zu gesunden Kontrollen beobachtet (8,9,58).

1.2.4.2.1 Kardiovaskuläre Komorbiditäten und aktuelle Studienlage

Die wenigen Studien, die kardiovaskuläre Komorbiditäten bei cHPT-Patienten systematisch untersuchten, sind in **Tabelle 3** dargestellt. Darüber hinaus sind die Ergebnisse nicht eindeutig. Fallberichte dokumentieren das Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz bei Vorliegen einer Hypokalzämie, die nach Ausgleich der Hypokalzämie reversibel war (12–21). In manchen Studien wurde ein höheres Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen beschrieben, in anderen war die Prävalenz vergleichbar mit der der Normalbevölkerung (8–11,59). Ein höheres Risiko für arterielle Hypertonie wurde bei Gosmanova et al. und Pamuk et al. beobachtet, Wang et al. stellten keinen Unterschied hinsichtlich der linksventrikulären Morphologie fest (10,60,61). Außerdem wurde ein erhöhtes Risiko für QT-Zeit-Verlängerungen und Arrhythmien beschrieben (8,59,60). Das Auftreten von Klappenerkrankungen bei Patienten mit cHPT wurde bisher nur in einer kleinen Kohorte systematisch untersucht: Polonine beschreibt eine Prävalenz von 24%, in einer retrospektiven Auswertung von Echokardiographien bei Patienten mit cHPT zeigten sich valvuläre Kalzifikationen bei 12,5%, allerdings gab es keinen Vergleich zur Normalbevölkerung (62,63). Als Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wurden bisher erniedrigtes Kalzium, wiederholtes Auftreten von Hyperkalzämien und eine lange Krankheitsdauer beschrieben (58).

Die Limitationen bisheriger Studien liegen vor allem in einer kleinen Kohortengröße oder retrospektivem Studiendesign sowie dem Fehlen einer gematchten Vergleichskohorte. In den prospektiven Querschnittsstudien wurden nur jeweils 26 bzw. 37 Patienten mit cHPT systematisch mithilfe einer Echokardiographie oder Blutdruckmessung untersucht (60–62). Bei retrospektiven Auswertungen lagen größere Studienkohorten vor,

allerdings kann das retrospektive Studiendesign zu einer Verzerrung führen. Untersuchungen werden im klinischen Alltag häufig aufgrund eines klinischen Verdachts durchgeführt, die dementsprechend häufiger zu einem positiven Ergebnis führen können. Außerdem können die erhobenen Daten wie Laborparameter und Untersuchungen unvollständig sein (10,59,63). Ein Vergleich mit der gesunden Normalbevölkerung mithilfe einer gematchten Kontrollgruppe lag nur bei einer prospektiv erhobenen Studie sowie bei vier retrospektiv erhobenen Studien vor (8,9,11,59,60).

Tabelle 3: Studien zu kardiovaskulären Komorbiditäten bei cHPT.

Paper	Studiendesign	Kohortengröße	Ergebnisse
Pamuk, Akkan et al. <i>Arch Endocrinol Metab.</i> 2020 (61)	Querschnittsstudie	42 Patienten mit cHPT und 60 nicht gematchte gesunde Kontrollpersonen	In Patienten mit cHPT signifikant höherer systolischer und diastolischer Blutdruck. Patienten mit cHPT hatten signifikant höher Pulswellengeschwindigkeit, Prädiktoren hierfür waren Alter und ein höheres Serum-Phosphat.
Polonine, de Santa Rosa et al. <i>J. Endocrinol. Investig.</i> 2022 (62)	Querschnittsstudie	37 Patienten mit cHPT	62% der Patienten hatten anamnestisch einen Bluthochdruck. In der Echokardiographie zeigten sich bei 24% (9) der Patienten Klappenverkalkungen, die mit längerer Krankheitsdauer und höherem Phosphat assoziiert waren. In multivariater Regressionsanalyse wurde nur Phosphat als Prädiktor für Klappenstenosen identifiziert, der cut-off Wert betrug 1,615 mmol/L. Bei 24% (9) der Patienten wurden Karotidenverkalkungen beobachtet, hier bestand kein Zusammenhang mit Alter, Phosphat, PTH, Kalzium oder 25-OH-Vitamin D im Serum.
Wang, He et al. <i>BMC Endocr. Disord.</i> 2020 (60)	Querschnittsstudie	26 Patienten mit cHPT und 26 gematchte gesunde Kontrollpersonen	In der Echokardiographie fand sich kein Unterschied hinsichtlich der systolischen Funktion und der linksventrikulären Morphologie zwischen Patienten mit cHPT und gesunden Kontrollpersonen. In 52,6% bestand eine QTc-Zeit-Verlängerung im EKG, bei 2 Patienten traten Arrhythmien auf.
Gosmanova, Chen et al. <i>Adv. Ther.</i> 2021 (10)	retrospektive Langzeitstudie	8097 Patienten mit cHPT und 40485 nicht gematchte gesunde Kontrollpersonen (5:1)	Patienten mit cHPT wiesen eine höhere Prävalenz und im Verlauf ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Es bestand bei Patienten mit cHPT häufiger eine arterielle Hypertonie sowie eine Einnahme antihypertensiver Medikamente.
Gronskaia, Melnichenko et al. <i>Endocr. Connect.</i> 2020 (63)	retrospektive Querschnittsstudie	200 Patienten mit cHPT	Bei 16% (32) der Patienten erfolgte eine Echokardiographie, sie zeigte in 7 Fällen eine kardiale Hypertrophie und in 4 Fällen valvuläre Kalzifikationen.
Kim, Rhee et al. <i>PLOS ONE</i> 2020 (59)	retrospektive Langzeitstudie	210 Patienten mit nicht-postoperativem cHPT und 2075 gematchte Kontrollpersonen	Bei Patienten mit cHPT war das Risiko für eine Herzinsuffizienz 2,4x und für Arrhythmien 2x erhöht. Das Risiko für Herzinfarkte, koronare Herzerkrankung und Schlaganfälle war zwischen beiden Gruppen vergleichbar.

1.2.4.2 Renale Komorbiditäten und aktuelle Studienlage

Renale Komorbiditäten wie renale Insuffizienz (eGFR <60 ml/min/1,73 m²) und renale Kalzifikationen (Nephrolithiasis und/oder Nephrokalzinose) zählen zu den häufigsten Komplikationen eines cHPT, die in den letzten Jahren in einigen prospektiven und retrospektiven Studien untersucht wurden. Nierensteine sind mineralische Konkremente in der Niere, die durch eine Übersättigung des Urins durch Mineralien, meist Kalziumoxalat und Kalziumphosphat, entstehen (64). Eine Nephrokalzinose ist eine diffuse Ablagerung von Kalziumoxalat oder Kalziumphosphat in der Niere, in 97% befindet sie sich im renalen Mark. Als „makroskopische Nephrokalzinose“ bezeichnet man eine in einer Bildgebung sichtbaren Nephrokalzinose (65).

Die Studienlage ist sowohl hinsichtlich der Prävalenz als auch der Risikofaktoren für Nierenerkrankungen inkonsistent (**Tabelle 4**). Nierenfunktionseinschränkungen treten bei 12-41% der Patienten mit cHPT auf (7,63,66–70), sie sind bei Patienten mit cHPT im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (9,53,71,72). Auch renale Kalzifikationen wie Nephrolithiasis und Nephrokalzinose treten bei Patienten mit cHPT häufiger auf als bei gesunden Kontrollen, die Prävalenz für Nephrolithiasis beträgt 5-30% (6,66,68,72,73), die Prävalenz für Nephrokalzinose wird mit 0-7% angegeben (66,68,73). Als Risikofaktoren für eine Nierenfunktionseinschränkung wurden Alter, ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt, lange Krankheitsdauer und wiederholte Hyperkalzämien identifiziert (7,68,74–76). Renale Kalzifikationen scheinen mit einer höheren Kalziumausscheidung assoziiert zu sein (57,67,68,77).

Wie auch bei den Studien zu kardiovaskulären Komorbiditäten im Zusammenhang mit cHPT sind hier als Limitationen eine kleine Kohortengröße oder ein retrospektives Studiendesign zu nennen. In prospektiven Studien erfolgte systematisch eine Nierensonographie nur bei 76 bis 90 Patienten mit postoperativem cHPT. Saha et al. führten eine Sonographie bei 165 Patienten mit cHPT durch, jedoch untersuchten sie ausschließlich Patienten mit nicht-postoperativem cHPT, die eine Subgruppe der cHPT-Patienten darstellen. In retrospektiven Studien konnten größere Studienkohorten ausgewertet werden. Bei diesen erfolgte jedoch nicht eine Nierensonographie bei allen Patienten, so dass eine mögliche Selektion von denjenigen Patienten vorliegen kann, die bereits klinisch Hinweis auf eine renale Kalzifikation oder renale Insuffizienz aufwiesen. Ein Vergleich erfolgte bei drei prospektiven Studien, allerdings wurden die Kontrollpersonen nur nach Alter und Geschlecht mit den Patienten mit cHPT gematcht (66,68,73). Damit können andere Einflussfaktoren auf die Nierenfunktion wie Rauchen, Diabetes mellitus oder arterielle Hypertonie nicht berücksichtigt werden.

Tabelle 4: Studien zu renalen Komorbiditäten bei cHPT.

Paper	Studiendesign	Kohortengröße	Ergebnisse
Mazoni, Matrone et al. <i>J. Endocrinol. Investig.</i> 2021	Querschnittsstudie	89 Patienten mit postoperativem cHPT und 89 gematchte gesunde Kontrollpersonen nach Thyreoidektomie	Bei Patienten mit cHPT lag eine signifikant höhere 24-Stunden Kalziumausscheidung sowie bei 43% Patienten eine Hyperkalziurie vor. Sonographisch fand sich signifikant häufiger eine Nephrolithiasis (29,2% vs. 12,4%), eine Nephrokalzinose nicht vor. Es bestand kein Zusammenhang zwischen renalen Kalzifikationen und der 24-Stunden Kalziumausscheidung.
Meola, Vignali et al. <i>J. Endocrinol. Investig.</i> 2018	Querschnittsstudie	90 Patienten mit postoperativem cHPT und 142 gematchte gesunde Kontrollpersonen	Patienten mit cHPT wiesen in 12,2% eine renale Insuffizienz und in 54,9% eine Hyperkalziurie auf. Sonographisch fand sich in 30% eine Nephrolithiasis, jedoch keine Nephrokalzinose. Es bestand eine vergleichbare Nierenfunktion. Eine Nephrolithiasis trat signifikant häufiger auf, keine Assoziation mit der Krankheitsdauer, der 24-Stunden Kalziumausscheidung, dem Albumin-korrigierten Kalzium im Serum und dem Vitamin-D-Status.
Khan, AbuAlrob et al. <i>Endocrine</i> 2021	Querschnittsstudie	130 Patienten mit cHPT	Eine renale Insuffizienz bestand bei 23% und eine Hyperkalziurie bei 36% der Patienten. Sonographisch (58%) zeigten sich bei 23% renale Kalzifikationen.
Saha, Kandasamy et al. <i>JCEM</i> 2020	Querschnittsstudie	165 Patienten mit nicht-operativem cHPT und 165 gematchte gesunde Kontrollpersonen	Eine renale Insuffizienz wurde bei 14,4% und eine Hyperkalziurie bei 18% der Patienten mit cHPT beobachtet. Sonographisch zeigten sich in 11% der Fälle renale Kalzifikationen. Eine Nephrokalzinose trat signifikant häufiger bei Patienten mit cHPT auf (6,7% vs. 0%), als Prädiktor konnte ein erhöhtes Kalzium-Phosphat-Produkt identifiziert werden, eine Nephrolithiasis bestand nicht häufiger.
Mitchell, Regan et al. <i>JCEM</i> 2012	retrospektive Langzeitstudie	120 Patienten mit cHPT, Vergleich mit Daten des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2006	Eine renale Insuffizienz lag bei 41% und eine Hyperkalziurie bei 38% der Patienten mit cHPT vor. Die Sonographie (in 45%) zeigte in 31% renale Kalzifikationen. Im Vergleich zu Daten des NHANES 1999-2006 lag bei Patienten mit cHPT signifikant häufiger eine Einschränkung der Nierenfunktion vor.
Gronskaia, Melnichenko et al. <i>Endocr. Connect.</i> 2020	retrospektive Querschnittsstudie	200 Patienten mit cHPT	Eine renale Insuffizienz lag bei 22,2% der Patienten vor, eine Hyperkalziurie bei 21%. Eine Abdomen-Sonographie wurde bei 48% der Patienten durchgeführt, in 51% der Fälle zeigte sich eine renale Kalzifikation.
Zanchetta, Robbiani et al. <i>J. Endocr. Soc.</i> 2021	retrospektive Langzeitstudie	322 Patienten mit cHPT	Bei 22,4% der Patienten bestand eine renale Insuffizienz, bei 49,4% eine Hyperkalziurie. Eine abdominale Sonographie erfolgte bei 41,9% der Patienten, in 15,5% der Fälle wurden renale Kalzifikationen festgestellt.

1.2.5 Therapie des Hypoparathyreoidismus

1.2.5.1 Therapie der akuten Hypokalzämie

Ziel der Therapie einer akuten Hypokalzämie ist die Kontrolle der Symptome wie Parästhesien, Laryngospasmen und Tetanien, die Kontrolle des Serumkalziums im unteren Normbereich sowie die Reduktion von Komplikationen. Dabei wird die Therapieentscheidung sowohl anhand der klinischen Symptome als auch anhand des Kalziums im Serum getroffen. Die Therapie erfolgt mittels einer intravenösen Kalziumgabe, dabei ist eine kontinuierliche Überwachung mittels EKG notwendig (37). Anschließend erfolgt so früh wie möglich eine Einstellung der oralen Medikation (28).

1.2.5.2 Therapie des chronischen Hypoparathyreoidismus

Die Ziele in der Therapie des cHPT sind (37,38,50,78):

- 1) Vermeidung von Symptomen einer Hypokalzämie
- 2) Stabilisation des Serumkalzium im unteren Normalbereich oder direkt unterhalb des Normalbereiches
- 3) Stabilisation des Serumphosphat im oberen Normalbereich oder kurz oberhalb der Normgrenze
- 4) Vermeidung einer Hyperkalziurie
- 5) Vermeidung einer Hyperkalzämie
- 6) Vermeidung einer Hypomagnesiämie oder eines Vitamin-D-Mangels
- 7) Vermeidung ektooper Kalzifikationen, z.B. in den Nieren und Basalganglien.

1.2.5.2.1 Konventionelle Therapie des chronischen Hypoparathyreoidismus

Die Standardtherapie des cHPT erfolgt nicht durch eine Supplementation des fehlenden PTHs, sondern durch die Substitution von Kalzium und Vitamin D. Die Kalziumsubstitution erfolgt in der Regel mit Kalziumcarbonat, welches 40% elementares Kalzium enthält (4,28). Bei Achlorhydrie, einer Therapie mit Protonenpumpenhemmern oder Obstipation wird Kalziumcitrat bevorzugt, welches jedoch nur 20% elementares Kalzium enthält (50). Kalziumglubionat, Kalziumgluconat und Kalziumlactat haben nur geringe Anteile an elementarem Kalzium und sind für eine chronische Therapie nicht geeignet (28). Durch eine Erhöhung der Substitution mit aktivem Vitamin D kann die tägliche Kalzium-Dosis reduziert werden (50).

Durch das fehlende PTH kann die 1 α -Hydroxylierung des 25-OH-Vitamin D zu 1,25-(OH)₂-Vitamin D in der Niere nicht erfolgen (50). Da jedoch Calcitriol die Kalzium-Resorption im Darm erhöht und den Knochenumbau stimuliert, muss Calcitriol

substituiert werden, welches mit einer Halbwertszeit von 5-8 Stunden sehr gut zu steuern ist (28,37). Als Alternative zu Calcitriol kann Alfacalcidol (1α -OH D₃) eingesetzt werden (28).

Zusätzlich zu oralem Kalzium und aktivem Vitamin D wird eine Substitution mit Ergocalciferol (Vitamin D₂) oder Cholecalciferol (Vitamin D₃) empfohlen, der Zielbereich für 25-OH-Vitamin D beträgt >30 ng/ml (4,37). Hohe Dosierungen sollten jedoch vermieden werden, da Vitamin D₂ und D₃ im Fettgewebe akkumulieren und so eine Hyperkalzämie und ein akutes Nierenversagen auslösen können (4,28,37).

Bei dem Vorliegen oder zur Prävention einer Hyperkalziurie kann eine Therapie mit Thiaziden erwogen werden, welche die Kalziumreabsorption steigern (4,28).

Der Einsatz von Phosphatbindern ist nur bei einer starken Hyperphosphatämie (>6,5 mg/dl) empfohlen, außerdem sollte im Fall einer Hyperphosphatämie eine phosphatarme Diät mit dem Verzicht auf verarbeitetes Fleisch, Ei, Fertigprodukte und Cola erfolgen (4,50). Bei Hypomagnesiämie sollte eine Substitution mit Magnesium erfolgen (78).

1.2.5.2.2 Therapie mit Parathormon-Peptiden

Die konventionelle Therapie bietet keinen physiologischen Ersatz für das PTH und erhöht außerdem das Risiko für Hyperkalziurie, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose sowie für renale Funktionseinschränkung und andere ektope Kalzifikationen. Seit September 2017 ist rekombinantes humanes PTH (1-84) (rhPTH (1-84)), genannt Natpar, in Deutschland für die Therapie des cHPT zugelassen. Zuvor wurde bereits Teriparatid (rhPTH (1-34)) für die Therapie des cHPT untersucht, welches für die Behandlung der Osteoporose zugelassen ist.

Teriparatid, das verkürzte rhPTH (1-34), wird am besten zweimal täglich verabreicht, so dass weniger Schwankungen des Serumkalziums über den Tag auftreten. In Einzelfällen kann Teriparatid auch über eine Pumpe gegeben werden, wodurch ein starker Anstieg des Kalzium im Serum und im Urin nach rhPTH (1-34) - Gabe vermieden werden kann (28,50). Es führt zu einer Normalisierung der Kalziumausscheidung und zu einem Anstieg der Knochenumbaumarker im Serum, allerdings gibt es keinen signifikanten Effekt auf die Knochendichte des gesamten Körpers (79). In Studien zeigte rhPTH (1-34) eine vergleichbare Wirksamkeit wie rhPTH (1-84) (80).

Im Gegensatz dazu kann das rhPTH (1-84) aufgrund der längeren HWZ einmal täglich subkutan injiziert werden (28,50). Unter der Therapie kann die orale Supplementation von Kalzium und aktivem Vitamin D um mehr als 50% reduziert werden (81–86). Darüber hinaus tritt sowohl eine Reduktion der täglichen Kalziumausscheidung (83–87), als auch

eine Reduktion des Serumphosphats und des Kalzium-Phosphat-Produkts (81–84,86) auf. Im Gegensatz zu Patienten mit cHPT ohne PTH-Therapie wiesen Patienten mit cHPT unter rhPTH (1-84) nach 5 Jahren eine stabile Nierenfunktion und ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung einer Niereninsuffizienz auf sowie ein signifikant niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf (88–90). Die PTH-Administration erhöht die Knochenumbaumarker (82,84,87), der Effekt auf die Knochendichte ist jedoch nicht eindeutig (82,83,85–87). Auch die Wirkung auf die Lebensqualität ist fraglich (91,92). Als Nebenwirkungen der PTH-Therapie treten neuromuskuläre Irritabilität, Kopfschmerzen und Parästhesien auf, außerdem ist das Risiko für Hyperkalzämien erhöht (82,84–86). Die Therapie mit rhPTH (1-84) ist aktuell vor allem für Patienten vorgesehen, bei denen der cHPT mit der konventionellen Therapie nicht gut kontrolliert wird. Anzeichen einer unzureichenden Kontrolle sind starke Schwankungen des Serumkalziums, erhöhtes Serumphosphat und Kalzium-Phosphat-Produkt, Hyperkalziurie, bereits vorliegende renale Komplikationen und ein hoher Substitutionsbedarf (28,50).

Im Oktober 2022 verkündete das Pharmazeutische Unternehmen Takeda zusammen mit der Europäischen Arzneimittelagentur, dass die Produktion von Natpar (rhPTH (1-84)) aufgrund von Problemen in der Herstellung zum Ende des Jahres 2024 weltweit eingestellt wird (93).

Weitere Präparate zur PTH-Ersatztherapie befinden sich in der Entwicklung. TransCon PTH, ein inaktives Prodrug bestehend aus PTH (1-34) und einem Trägermolekül, zeigte in verschiedenen Studien eine gute Wirksamkeit mit einer Reduktion der täglichen Kalzium- und Calcitriolsubstitution bei stabilem Serumkalzium, einer Reduktion der 24-Stunden Kalziumausscheidung und des Serumphosphats sowie einer Verbesserung der Lebensqualität. Als Nebenwirkungen traten vor allem Reaktionen an der Einstichstelle, Hyperkalzämien und Kopfschmerzen auf (78,94,95). Weitere PTH-Präparate in der Entwicklung sind AZP-3601, ein langwirksames PTH-Analogon, ein orales PTH Molekül, welches aus PTH (1-34) und den Hilfsstoffen Salcaprozat-Natrium und Sojabohnen-Trypsin-Inhibitor besteht und NPSP795, ein CaSR-Antagonist, welcher möglicherweise bei Patienten mit ADH Typ 1 eingesetzt werden kann (78).

Aus verschiedenen Gründen wird die PTH-Therapie weiterhin nicht als Standardtherapie bei cHPT eingesetzt. Zum einen gibt es bisher nur wenige Studien zu Endpunkten wie Komorbiditäten, Nierenfunktion, Knochenstoffwechsel und Reduktion der Hyperkalziurie, außerdem ist die Qualität dieser Studien gering (94,96). Zum anderen sind bisher nicht alle unerwünschten Nebenwirkungen bekannt (96). Ein erhöhtes Risiko für Hyperkalzämien unter PTH-Therapie wurde in einigen Studien beschrieben (94), eine

Metaanalyse konnte kein erhöhtes Risiko für Hypo- oder Hyperkalzämien beobachten (80). Ein Fallbericht dokumentiert eine Überstimulation von Knochenzellen zusammen mit starken Gelenkschmerzen an der Schulter, Knie, Hüfte und Ellenbogen unter rhPTH (1-34).

1.2.5.2.3 Therapiemanagement des chronischen Hypoparathyreoidismus

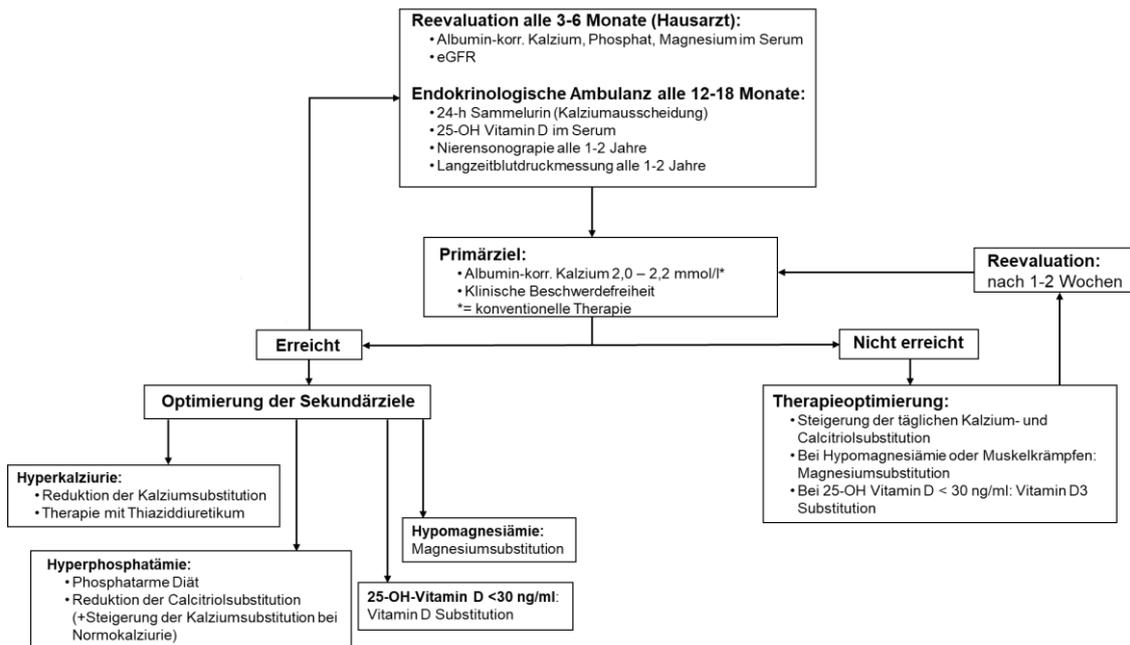


Abbildung 3: Konventionelle Therapie und Therapiemanagement. Modifiziert nach Bollerslev et al. (38).

Eine Laboruntersuchung mit einer Messung des Kalziums, Magnesiums, Kaliums, Phosphats, Albumins und Kreatinins im Serum sowie der Kalzium- und Kreatininausscheidung im 24- Stunden-Sammelurin sollte bei einer stabilen Einstellung des cHPT ein- bis zweimal jährlich erfolgen (28,94). Zur Kontrolle der Komorbiditäten wie ektope Kalzifikationen ist eine Ultraschalluntersuchung der Nieren bei Therapiebeginn sowie alle 1 -2 Jahre oder bei Auftreten von Symptomen von Nierensteinen oder Kreatininanstieg empfohlen (28,38). Eine ophthalmologische Untersuchung sollte bei Auftreten von Symptomen wie Sehstörungen und hoher Lichtempfindlichkeit durchgeführt werden, eine regelmäßige Untersuchung der Knochen mittels Osteodensitometrie ist nicht empfohlen (28,38).

1.3 Zielsetzung dieser Arbeit

In den letzten Jahren wurden kardiovaskuläre und renale Komorbiditäten des chronischen cHPT in einigen Studien untersucht. Dennoch gibt es bisher nur vereinzelt Studien, die dies prospektiv und systematisch analysiert haben, darüber hinaus haben diese prospektiven Studien kleine Kohortengrößen. Im ersten Teil dieser Arbeit werden kardiovaskuläre Erkrankungen im Zusammenhang mit cHPT im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung untersucht. Hierbei geht es vor allem um folgende Fragestellungen:

1. Besteht bei Patienten mit cHPT ein erhöhtes Risiko für Herzrhythmusstörungen und wodurch werden diese begünstigt?
2. Haben Patienten mit cHPT ein höheres Risiko für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie?
3. Gibt es zwischen Patienten mit cHPT und gesunden Kontrollpersonen Unterschiede in der Echokardiographie hinsichtlich der Pumpfunktion, linksventrikulären Morphologie oder Klappenerkrankungen?
4. Welche Faktoren beeinflussen Unterschiede in Pumpfunktion, linksventrikuläre Morphologie oder Klappenerkrankungen zwischen Patienten mit cHPT und der Normalbevölkerung?

Im zweiten Teil der Arbeit werden renale Komorbiditäten wie Nierenfunktionseinschränkungen, Nephrolithiasis und Nephrokalzinose genauer beleuchtet. Dabei geht es vor allem um folgende Aspekte:

1. Besteht ein höheres Risiko für eine renale Insuffizienz bei Patienten mit cHPT im Vergleich zur Normalbevölkerung?
2. Wie hoch ist die Prävalenz für renale Kalzifikationen bei Patienten mit cHPT?
3. Welche Risikofaktoren gibt es für das Auftreten von renalen Komorbiditäten?

2. Patienten, Material und Methoden

2.1 Hypoparathyreoidismus-Register Würzburg

Zur Untersuchung der Fragestellungen erfolgte der Aufbau eines Patientenregisters mit Patienten, die an einem cHPT erkrankt sind.

2.1.1 Patientenrekrutierung

Die Einschlusskriterien für diese monozentrische prospektive Registerstudie waren das vollendete 18. Lebensjahr, das schriftliche Einverständnis sowie ein über 6 Monate persistierender cHPT, PHP oder PseudoPHP. Die Diagnose „Hypoparathyreoidismus“, „Pseudohypoparathyreoidismus“ oder „Pseudopseudohypoparathyreoidismus“ erforderte eine laborchemisch dokumentierte Hypokalzämie bei gleichzeitig erniedrigtem oder zu niedrigem beziehungsweise erhöhtem PTH-Wert.

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in mehreren Schritten (**Abbildung 4**). Zuerst wurden im Juli 2017 in der Zentralen Arztbriefablage der Universitätsklinik Würzburg alle Patienten identifiziert, bei denen die Diagnosen „Hypoparathyreoidismus“, „Pseudohypoparathyreoidismus“ oder „Pseudopseudohypoparathyreoidismus“ in Arztbriefen aufgeführt wurden. Von diesen 599 identifizierten Patienten wurden anschließend 372 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, angeschrieben. Dem Informationsschreiben war ein Rückantwortbrief beigelegt. 180 Patienten antworteten über diesen Rückantwortbrief, 110 Patienten stellten sich schließlich in der endokrinologischen Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg vor. Im Juli 2018 wurde erneut eine Suche über die Zentrale Arztbriefablage durchgeführt. Nach dem Ausschluss von verstorbenen Patienten oder Patienten ohne Telefonanschluss oder Adresse oder ohne bestehenden cHPT wurden in einer zweiten Runde 156 Patienten postalisch und anschließend telefonisch kontaktiert. 124 dieser Patienten hatten bereits in der 1. Runde ein Anschreiben erhalten. Zusätzlich konnte bei 16 Patienten, bei denen der 1. Brief nicht zustellbar war, die aktuelle Adresse ermittelt werden und sie so angeschrieben werden. Außerdem wurden 16 neue Patienten zusätzlich kontaktiert, die zum Zeitpunkt des ersten Suchlaufs nicht im System erfasst waren. Auf diese Weise konnten 47 neue Patienten rekrutiert werden. Zusätzlich wurden 21 Patienten rekrutiert, die zuvor nicht in der Universitätsklinik behandelt worden waren. Bei 10 vorstelligen Patienten lag am Untersuchungstag kein cHPT mehr vor. Insgesamt wurden 388 Patienten postalisch kontaktiert, bei 307 Patienten lag eine schriftliche Antwort oder ein Telefonkontakt vor. 168 Patienten wurden im Zeitraum 2017 - 2019 in die Studie eingeschlossen.

Die Studie wurde bei ClinicalTrials.gov registriert (NCT 05585593) und von der Ethik-Kommission der Universität Würzburg genehmigt (13/17).

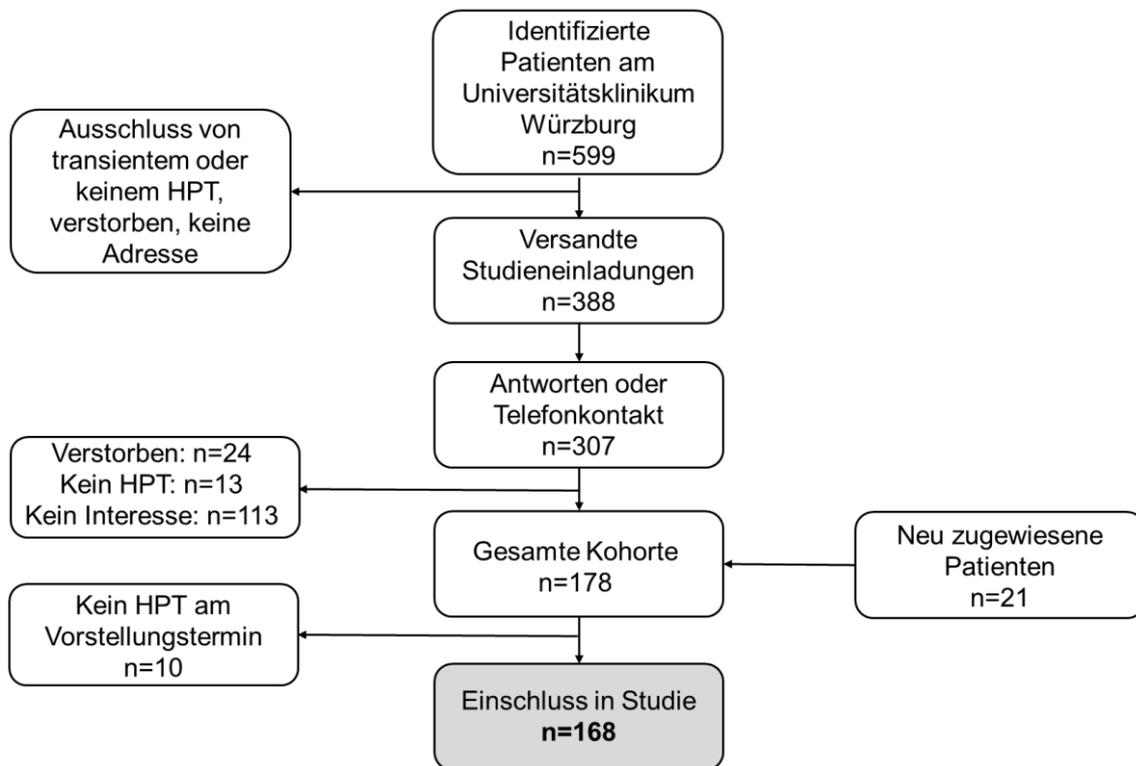


Abbildung 4: Rekrutierungsprozess für diese Studie.

2.1.2 Ablauf am Untersuchungstag

Im Vorfeld der Untersuchung bekamen die Patienten einen Sammelurinbehälter, einen Patientenfragebogen sowie eine erneute Information über die Studie zugesandt. Am Tag der Untersuchung brachten die Patienten einen 24-Stunden Sammelurin und den ausgefüllten Patientenfragebogen mit. Darüber hinaus wurden die Patienten gebeten, vor dem Termin eine ambulante Langzeitblutdruckmessung durchzuführen und die Ergebnisse zu dem Termin mitzubringen. Die Patienten wurden angewiesen, am Morgen des Vorstellungstermins auf das Frühstück sowie auf die tägliche cHPT-spezifische Medikation wie Kalzium, aktives Vitamin und/oder rhPTH zu verzichten. Nach einer venösen Blutabnahme wurde eine ausführliche Anamnese erhoben. Anschließend erfolgte eine körperliche Untersuchung, dabei wurde nach einer fünfminütigen Ruhepause dreimal der Blutdruck gemessen. Die Patienten gaben ihre Körpergröße und ihr Körpergewicht an. Des Weiteren wurde bei den Patienten eine Nierenultraschalluntersuchung, ein Ruhe-EKG und eine Echographie durchgeführt. In einem abschließenden

Arztgespräch wurde bei Bedarf die Medikation angepasst und das weitere Vorgehen besprochen.

In der Anamneseerhebung wurden anhand eines standardisierten Anamnesebogens die Familienanamnese, bestehende Erkrankungen und Diagnosen, Ursache und aktuelle Beschwerden des cHPT sowie Medikamente erfragt. Zudem gaben die Patienten vor dem Termin in einem Fragebogen das Maß der Einschränkungen und der Beschwerden aufgrund des cHPT an. Die Einteilung der Medikamente in Gruppen erfolgte anhand der ATC Klassifikation (97). Antihypertensive Therapie beinhaltete die Einnahme von Medikamenten der ATC Gruppen C02, C03, C07, C08 und C09 mit dem Ausschluss der alleinigen Einnahme eines Thiaziddiuretikums. Thiazide können bei Patienten mit cHPT zur Therapie und Prävention einer Hyperkalziurie und nicht nur aufgrund einer arteriellen Hypertonie verschrieben werden.

2.1.2.1 Laboranalysen

Die am Untersuchungstag entnommenen venösen Blutproben wurden bei -80°C zur Verwahrung eingefroren oder im Endokrinologischen Labor und Zentrallabor der Uniklinik Würzburg analysiert. Die Konzentrationen von Kalzium, Phosphat, Magnesium, Albumin, Cholesterin und Kreatinin im Serum sowie Kalzium im Spontanurin und Kalzium, Kreatinin und Albumin im Sammelurin wurden mittels eines automatisierten biochemischen Analysators gemessen (Cobas Integra 800 und Cobas C701, Roche Diagnostics, Mannheim, Germany). Albumin-korrigiertes Kalzium wurde nach der von Payne et al. beschriebenen Methode berechnet (51). Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wurde anhand der Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Formel berechnet (98,99). Für den Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen erfolgte die Berechnung der eGFR mithilfe der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) Formel (100). Der 24-Stunden Urin wurde von den Patienten vor dem Termin entsprechend einer schriftlichen Anleitung gesammelt. Die Messung von TSH und intaktem PTH im Serum erfolgte mit dem Chemilumineszenz-Immunoassay IMMULITE 2000 System Analysator (Siemens). 25-OH-Vitamin D wurde mit dem automatisierten Chemilumineszenz-Immunoassay IDS-iSYS 25 VitD Assay (Immuno Diagnostic Systems) gemessen. Eine 24-Stunden Kalziumausscheidung $>7,5$ mmol/24h bei Männern und $>6,25$ mmol/24h bei Frauen wurde als eine Hyperkalziurie definiert (38). Es wurde der Kalzium-Kreatinin-Quotient im Sammelurin berechnet, ein Wert $>0,20$ zeigt eine zu hohe Kalziumausscheidung an (101). Ein Albumin-korrigiertes Kalzium im Serum

<2,0 mmol/l wurde als Hypokalzämie definiert. Eine eGFR <60 ml/min/1,73m² wurde als eine renale Insuffizienz definiert.

2.1.2.2 Weitere Untersuchungen

In der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg wurde mithilfe des Geräts „Case Value Paket 2“ (GE Healthcare, München, Deutschland) ein 12-Kanal EKG geschrieben (102). Anschließend erfolgte die Auswertung hinsichtlich des Herzrhythmus, der Frage nach einem Linksschenkelblock sowie die Messung der Herzfrequenz und der QT-Zeit. Sowohl Patienten mit cHPT als auch Kontrollpersonen der SHIP-TREND Studie mit bekanntem paroxysmalem Vorhofflimmern wurden bei Vorliegen eines Sinusrhythmus im Ruhe-EKG als Sinusrhythmus kategorisiert. Die frequenzkorrigierte QTc-Zeit wurde entsprechend der Bazett-Formel $QTc = QT / HRR$ berechnet (103).

Die Patienten führten vor dem Untersuchungstermin eine ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung entsprechend der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie und der Europäischen Gesellschaft für Bluthochdruck durch (104). Der mediane Blutdruck wurde als normal (<130/<80 mmHg), Hypertonie Grad I (130-144/80-89 mmHg) und Hypertonie Grad II ($\geq 145/\geq 90$ mmHg) kategorisiert (105). Bei einer Absenkung des nächtlichen Blutdrucks um $\leq 10\%$ im Vergleich zum durchschnittlichen Blutdruck am Tag wurden die Patienten als ‚Non-Dipper‘ definiert (104).

Am Untersuchungstag erfolgte nach einer fünfminütigen Ruhepause in Sitzposition eine dreimalige Blutdruckmessung (boso-medicus uno blood pressure monitor, Boso, Jungingen, Deutschland). Für die weitere Auswertung erfolgte die Berechnung des Mittelwertes der zweiten und dritten Messung.

Außerdem erfolgte in der kardiologischen Ambulanz der Universitätsklinik Würzburg eine detaillierten transthorakale Echokardiographie (Vivid 9 and Vivid E95, GE, Horton, Norwegen) entsprechend des standardisierten Protokolls des Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz Würzburg (102). Als Parameter wurden die interventrikuläre enddiastolische Septumdicke, die linksventrikuläre enddiastolische Hinterwanddicke, der linksventrikuläre enddiastolische Durchmesser, der Aortendurchmesser und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) gemessen. Die früh (E) - und spätdiastolische (A) Mitralflussgeschwindigkeit wurde mittels gepulster Doppler-Sonographie bestimmt. Darüber hinaus wurden sowohl Aorten-, Mitral- und Trikuspidalklappeninsuffizienzen als auch Aorten- und Mitralklappenstenosen erhoben.

Zur Untersuchung renaler Verkalkungen wurde am Untersuchungstag eine Nierensonographie durchgeführt (Siemens Acuson S2000 Siemens Medical Solutions, Erlange, Deutschland) (106). Nach Einschluss aller Patienten in die Studie wertete ein erfahrener Internist die Bilder und Videos anonymisiert aus und klassifizierte diese hinsichtlich der Fragestellung Nephrolithiasis oder Nephrokalzinose in die Gruppen „ja“ und „nein“.

2.2 Kontrollgruppe SHIP-TREND

Als Kontrollgruppe wurden die Daten der Study of Health in Pomerania – Trend (SHIP-TREND), einer bevölkerungsbezogenen, epidemiologischen Studie in der Region Vorpommern, Deutschland, hinzugezogen. Das Studiendesign, Stichprobenverfahren sowie Untersuchungsprotokolle wurden bereits beschrieben (107,108). Alle Teilnehmer unterzogen sich standardisierten medizinischen Untersuchungen einschließlich Blutentnahmen, Blutdruckmessungen und einer Echokardiographie. In einem computergestützten persönlichen Interview wurden die Teilnehmer hinsichtlich des gesundheitsbezogenen Lebenswandels sowie der persönlichen Krankengeschichte befragt. Die Teilnehmer gaben ihre Medikation der letzten 7 Tage vor dem Untersuchungstag an, die Einteilung der Medikamente erfolgte anhand der ATC Klassifikation (109). Die Blutentnahme erfolgte zwischen 7 und 13 Uhr, die Blutproben wurden bei -80°C in der Integrated Research Biobank der Universitätsmedizin Greifswald gelagert und entsprechend der Vorgaben verwendet (110). Die Konzentration von Kalzium, Phosphat, Magnesium, Kreatinin und Cholesterin im Serum sowie von Albumin und Kreatinin im Spontanurin wurde mit Dimension Vista (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) gemessen. Zur Messung der TSH-Konzentration wurde ein Immunoassay (Dimension Vista, Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland) verwendet.

Es erfolgte die Messung der Körpergröße und des Gewichts am Untersuchungstag.

Der Blutdruck wurde drei Mal am rechten Arm des sitzenden Patienten mit einem digitalen Messgerät (HEM-705CP, Omron Corporation, Tokyo, Japan) gemessen, anschließend wurde der Mittelwert der zweiten und dritten Messung berechnet.

Ein 12-Kanal Ruhe EKG wurde mit einem ATCA Elektrokardiographen (Welch Allyn CardioPerfect) mit einer Abtastfrequenz von 500 Hz geschrieben und digital gespeichert. Die Auswertung aller EKGs hinsichtlich der QT-Zeit erfolgte mithilfe des EKG Analysen Systems (MEANS) zentral in Rotterdam entsprechend der FDA Leitlinie (111,112). Zur Frequenzkorrektur der QT-Zeit wurde die Bazett Formel angewandt (103).

Es erfolgte eine zweidimensionale, M-Mode- und Doppler- Echokardiographie (Vingmed CFM 800A System, GE Medical Systems, Waukesha, WI, USA). Die Messung der linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Dicke, Septumdicke und Hinterwanddicke sowie die Berechnung der LVEF erfolgte entsprechend der Leitlinien der American Society of Echocardiography (113,114). Die früh- (E) und spät- (A) diastolische Mitralflussgeschwindigkeit wurde mit gepulster Dopplersonographie gemessen. Die Mitral-, Trikuspidal- und Aortenklappen wurden hinsichtlich Insuffizienzen und Stenosen untersucht.

Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis. Die Studie entspricht den Grundsätzen der Deklaration von Helsinki, dies spiegelt auch eine vorherige Genehmigung des Ethikkomitees der Universität Greifswald wider.

Für die Nutzung der Daten der SHIP-TREND Kohorte für den Vergleich mit dem Würzburger Hypoparathyreoidismus-Register liegt eine Bewilligung vor (SHIP/2019/20/D).

2.3 Statistische Auswertung

Das Matching mit der SHIP-TREND Kohorte sowie alle damit verbundenen Auswertungen erfolgte durch Dr. A. Hannemann von dem Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Greifswald, die übrige Auswertung durch K. Gronemeyer. Die Messwerte wurden als Median und 1.-3. Quartil bei kontinuierlichen Variablen und als Häufigkeiten bei kategorialen Variablen angegeben. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 28.01 und SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA) durchgeführt.

2.3.1 Statistische Auswertung hinsichtlich kardiovaskulärer Komorbiditäten

Die beobachteten Studienendpunkte wie arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz werden durch Risikofaktoren wie BMI, Rauchen und Diabetes mellitus beeinflusst. Zum Ausschluss dieser Risikofaktoren wurde ein Propensity Score Matching mit Kontrollpersonen der SHIP-TREND Kohorte durchgeführt (**Abbildung 5**). Der Propensity Score wurde mithilfe logistischer Regression geschätzt. Alter, Geschlecht (männlich/weiblich), BMI, Rauchen (Selbstangabe, ja/nein), Diabetes mellitus (Selbstangabe, ja/nein) und Dyslipidämie (ja/nein) stellten dabei Prädiktoren dar, die Studienergebnisse bildeten den Endpunkt. Dyslipidämie wurde definiert als LDL-Cholesterin ≥ 3 mmol/l oder HDL-Cholesterin <1,2 mmol/l (Frauen) bzw. <1,0 mmol/l

(Männer) oder die Einnahme von Lipidsenkern. Die Genauigkeit des Matching wurde mit einer maximalen Differenz des Propensity Scores von 0,01 optimiert. Es wurde das Verhältnis 1:3 für Patienten und Kontrollen gesucht. Das Matching wurde mithilfe der SAS macro PSMATCH_Multi (115) durchgeführt. Insgesamt konnten so 135 Paare mit 135 Patienten und 405 Kontrollpersonen gefunden werden, die genauer analysiert wurden. Um den Einfluss der Schilddrüsenfunktion auf kardiovaskuläre Erkrankungen zu berücksichtigen, wurden zunächst alle Patienten und Kontrollen mit einem Schilddrüsenkarzinom in der Vorgeschichte aufgrund der möglicherweise daraus resultierenden therapeutischen TSH-Suppression ausgeschlossen. Anschließend wurde das 1:3 Propensity Score Matching unter Berücksichtigung der Schilddrüsenfunktion mit der TSH-Konzentration als zusätzlichen Prädiktor in der logistischen Regression wiederholt. Dieses Matching identifizierte 75 Paare mit 75 Patienten und 225 Kontrollpersonen.

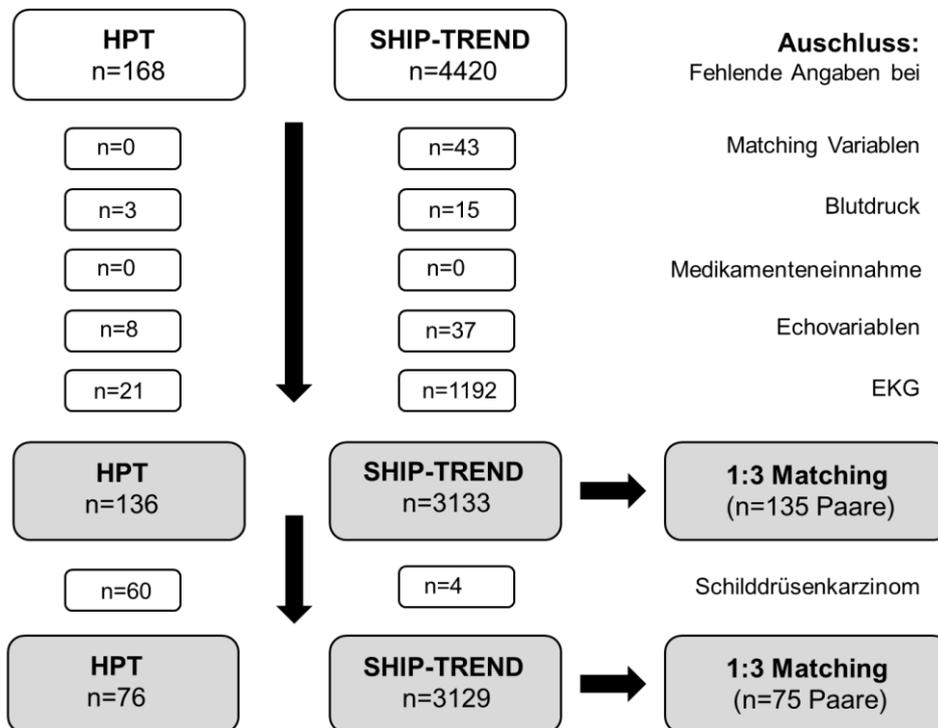


Abbildung 5: Auswahl der Studienpopulation für das Matching hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen mit Kontrollen der SHIP-TREND Studie. Matching Variablen im 1:3 Matching waren: Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Diabetes mellitus und Dyslipidämie.

Als QTc-Zeit-Verlängerung wurde eine QTc-Zeit über 450 ms bei Männern und über 460 ms bei Frauen definiert (116). Arterielle Hypertonie wurde definiert als ein systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg in der

Ruheblutdruckmessung oder die Einnahme von antihypertensiver Medikation (ATC C02, C03, C07, C08, C09 mit dem Ausschluss der alleinigen Einnahme eines Thiaziddiuretikums). Ein E/A-Quotient $<0,8$ in der Echokardiographie wurde als linksventrikuläre Relaxationsstörung interpretiert (117,118). Es erfolgte die Berechnung der linksventrikulären Masse (LVM) mit folgender Formel: $LVM (g) = 0,8 \times (1,04 \times ((LVDD + SWT + PWT)^3 - LVDD^3)) + 0,6 g$ (119,120). Der linksventrikuläre Masseindex (LVMI) wurde mithilfe der Körperoberfläche (BSA) entsprechend der DuBois Formel. ($BSA = 0,20247 \times \text{Größe (m)}^{0,725} \times \text{Gewicht (kg)}^{0,425}$) gebildet (121,122). Eine linksventrikuläre Hypertrophie wurde als ein LVMI über $44 \text{ g/m}^{2,7}$ bei Frauen und $48 \text{ g/m}^{2,7}$ bei Männern definiert (123).

Die Gruppenunterschiede wurden mittels Friedman Test (kontinuierliche und ordinale Variablen) oder Cochran-Mantel-Haenszel-Test (dichotome Variablen) auf statistische Signifikanz getestet.

2.3.2 Statistische Auswertung hinsichtlich renaler Erkrankungen

Um den Zusammenhang zwischen HPT und der Nierenfunktion zu untersuchen, erfolgte ein Matching mit gesunden Kontrollpersonen der SHIP-TREND Kohorte (**Abbildung 6**). Das exakte Matching erfolgte mithilfe des Greedy Matching Algorithmus, eingebettet in eine SAS macro (124). Das Matching basierte auf der Altersgruppe (20 - 39 Jahre, 40 - 49 Jahre, 50 - 59 Jahre und ≥ 60 Jahre), Geschlecht (männlich/weiblich), BMI ($\pm 3 \text{ kg/m}^2$), Rauchen (Selbstangabe, ja/nein), Diabetes mellitus (Selbstangabe, ja/nein) und arterieller Hypertonie. Um den Einfluss der Behandlung mit einem Thiaziddiuretikum auf die Nierenfunktion auszuschließen, erfolgte ein weiteres Matching mit der Thiazideinnahme als zusätzliche Matchingvariable. Arterielle Hypertonie wurde definiert als ein systolischer Blutdruck $\geq 140 \text{ mmHg}$ oder diastolischer Blutdruck $\geq 90 \text{ mmHg}$ in der Ruheblutdruckmessung oder die Einnahme von antihypertensiver Medikation (ATC C02, C03, C07, C08, C09 mit dem Ausschluss der alleinigen Einnahme eines Thiaziddiuretikums). Das 1:3 Matching identifizierte 150 (128) Paare mit 150 (128) Patienten und 450 (384) Kontrollpersonen, die anschließend genauer analysiert wurden. Albuminurie wurde als ein Albumin-Kreatinin-Quotient $\geq 30 \text{ mg/g}$ im Urin definiert, eine Mikroalbuminurie lag bei einem Albumin-Kreatinin-Quotient von $30\text{-}300 \text{ mg/g}$ und eine Makroalbuminurie bei einem Quotienten von $>300 \text{ mg/g}$ vor (125).

Die Gruppenunterschiede wurden mittels Friedman Test (kontinuierliche und ordinale Variablen) oder Cochran-Mantel-Haenszel-Test (dichotome Variablen) auf statistische Signifikanz getestet.

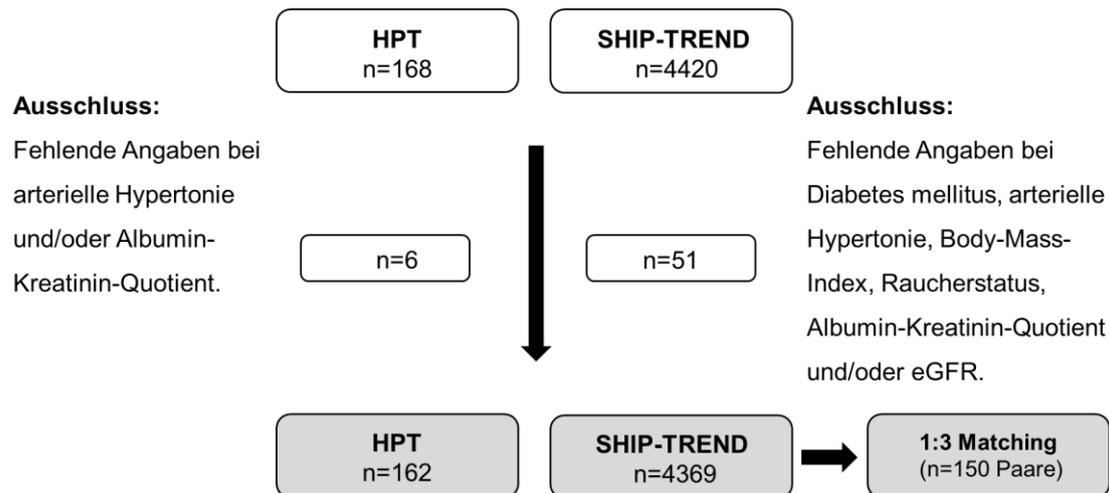


Abbildung 6: Auswahl der Studienpopulation für das Matching hinsichtlich renaler Erkrankungen mit Kontrollen der SHIP-TREND Studie. Matching Variablen im 1:3 Matching waren: Altersgruppe, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie.

Um mögliche Prädiktoren für renale Kalzifikationen zu untersuchen, erfolgte eine Subgruppenanalyse zwischen Patienten mit cHPT und mit und ohne renale Kalzifikationen unter Standardtherapie. Patienten, die eine rhPTH-Therapie erhielten (n=9), wurden von der Analyse ausgeschlossen. Eine rhPTH-Ersatztherapie ist nur einer kleinen Gruppe Patienten vorbehalten und könnte deshalb zu einer statistischen Verzerrung führen. Die Gruppenunterschiede wurden mittels Mann-Whitney-*U* Test für kontinuierliche Variablen oder exaktem Fisher Test für kategoriale Variablen ermittelt. Es erfolgte eine binäre logistische Regression, um den Zusammenhang zwischen renalen Verkalkungen und klinischen und laborchemischen Merkmalen zu untersuchen. Als unabhängige Variablen für die Analyse wurde die Kalziumausscheidung im 24-Stunden Sammelurin (mmol/24h), Phosphat im Serum (mmol/dl), Magnesium im Serum (mmol/dl), Kalzium-Phosphat-Produkt im Serum (mmol²/dl²) und Krankheitsdauer (Jahre) ausgewählt. Die 24-Stunden Kalziumausscheidung unterschied sich signifikant zwischen Patienten mit und ohne renale Kalzifikationen. Das Phosphat (126), Kalzium-Phosphat-Produkt (68,127) und Magnesium (128–130) im Serum sowie die Krankheitsdauer (68,77) wurden in verschiedenen Studien als mögliche Risikofaktoren für Kalzifikationen beschrieben. Die Kalziumausscheidung im Spontanurin und Kalzium-Kreatinin-Quotient im Urin wurden aufgrund einer signifikanten Korrelation mit der Kalziumausscheidung im 24-Stunden Sammelurin nicht in die logistische Regressionsanalyse eingeschlossen.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Charakterisierung der Patienten mit Hypoparathyreoidismus

Insgesamt wurden 168 Patienten in die Studie eingeschlossen. Das mediane Alter betrug 56 Jahre, der Großteil der Patienten war weiblich (75,6%). Die mediane Krankheitsdauer lag bei 13 Jahre. In 88,1% der Fälle trat der cHPT postoperativ auf, in 7,7% der Fälle war der cHPT nicht-postoperativ. Hier waren die Ursachen autoimmun, genetisch oder idiopathisch. 3,6% der Patienten wiesen einen PHP auf, bei 1 Patientin (0,6%) bestand ein PseudoPHP.

78,6% der Patienten nahmen täglich orale Kalziumpräparate und 85,1% aktives Vitamin D ein, in den meisten Fällen Calcitriol. Ein Drittel der Patienten nahm Vitamin D3 ein. 4,2% substituierten ausschließlich orale Kalziumpräparate und 11,3% ausschließlich aktives Vitamin D. Der Großteil der Patienten wurde mit oralen Kalziumpräparaten in Kombination mit aktivem Vitamin D (46,4%) oder mit zusätzlichem Cholecalciferol (22,0%) behandelt. 9 Patienten (5,4%) wurden mit rekombinatem PTH behandelt, davon 4 Patienten mit rhPTH (1-34) und 5 Patienten mit rhPTH (1-84). 6 dieser Patienten nahmen zusätzlich Kalziumpräparate, aktives Vitamin D und/oder Vitamin D3 ein. Nur bei 3 Patienten bestand keine Substitution mit einem Kalziumpräparate, aktivem Vitamin D, PTH oder Vitamin D3. 13,9% der Patienten wiesen einen niedrigen Magnesiumspiegel auf, von diesen substituierten bereits 16% Magnesium.

Eine antihypertensive Therapie (ohne die alleinige Einnahme eines Thiaziddiuretikums) bestand bei 48,8% der Patienten. 26,8% aller Patienten nahmen Diuretika ein, davon die Mehrheit Thiazide (21,4%), nur ein kleiner Teil der Patienten wurde mit einem Schleifendiuretikum (4,2%) oder Kalium-sparenden Diuretikum (1,8%) behandelt. 23,2% erhielten einen Beta-Blocker, 13,7% einen Kalzium-Kanal-Blocker und 36,6% einen RAAS-Inhibitor.

Das mediane Albumin-korrigierte Serumkalzium wurde mit 2,0 mmol/l im unteren Normalbereich gemessen. Das mediane Serumphosphat befand sich mit 1,33 mmol/l im Normalbereich, während sowohl das mediane 25-OH-Vitamin D mit 31,7 nmol/l als auch das mediane Serummagnesium mit 0,78 mmol/l im unteren Normalbereich gemessen wurden. 31% der Patienten wiesen am Tag der Untersuchung eine Hypokalzämie auf, bei 25% bestand eine Hyperphosphatämie. Das Kalzium-Phosphat-Produkt befand sich bei allen Patienten im Normalbereich (**Tabelle 5**).

Table 5: Allgemeine Charakteristika der Patienten mit cHPT. Daten werden als Median (1. – 3. Quartil) oder Anteil angegeben.

Charakteristika	cHPT-Patienten n=168
Alter, Jahre	56,0 (47,3 – 64,0)
Frauen, n (%)	127 (75,6)
BMI, kg/m ²	26,6 (23,8 - 32,5)
Krankheitsdauer, Jahre	13 (5 - 24)
Postoperativer cHPT, n (%)	148 (88,1)
Medikamente	
Kalziumpräparate, n (%)	132 (78,6)
Tägliche Dosis, mg/d	1000 (500 – 1200)
Aktives Vitamin D, n (%)	143 (85,1)
Alfacalcidol, n (%)	4 (2,4)
Tägliche Dosis, µg/d	1,25 (1,00 – 1,88)
Calcitriol, n (%)†	121 (72,0)
Tägliche Dosis, µg/d	0,50 (0,50 – 0,75)
Dihydrotachysterol, n (%)†	19 (11,3)
Tägliche Dosis, mg/d	0,50 (0,50 – 1,00)
Vitamin D3, n (%)	55 (32,7)
Tägliche Dosis, I.E./d	1600 (800 – 2900)
Magnesium, n (%)	26 (15,5)
Tägliche Dosis, mg/d	300 (80 – 475)
rhPTH, n (%)	9 (5,4)
rhPTH (1-34), n (%)	4 (2,4)
Tägliche Dosis, µg/d	19,50 (18,25 – 27,05)
rhPTH (1-84), n (%)	5 (3,0)
Tägliche Dosis, µg/d	75,0 (55,0 – 100,0)
Diuretika, n (%)	45 (26,8)
Thiaziddiuretikum, n (%)*	36 (21,4)
Tägliche Dosis, mg/d	12,5 (12,5 – 25,0)
Schleifendiuretikum, n (%)	7 (4,2)
Kalium-sparendes Diuretikum, n (%)*	3 (1,8)
Beta-Blocker, n (%)	39 (23,2)

Kalzium-Kanal-Blocker, n (%)	23 (13,7)
RAAS-Inhibitoren, n (%)	61 (36,3)
Andere Antihypertensiva, n (%)	5 (3,0)
Labor	
Serum Albumin-korrigiertes Kalzium, mmol/l	2,0 (1,9 – 2,1)
Serum Phosphat, mmol/l	1,33 (1,17 – 1,46)
Serum 25-OH Vitamin D, µg/l	31,7 (25,7 – 39,7)
Serum Magnesium, mmol/l	0,78 (0,73 – 0,82)
Urin Kalziumausscheidung, mmol/24 Stunden	5,32 (2,70 – 8,72)
Urin Kalzium-Kreatinin-Quotient >0,20, n(%)	65 (39,6%)
Hyperkalziurie (Kalziumausscheidung), n (%)	66 (40,0)
eGFR, ml/min/1,73m ²	72,0 (62,3 – 83,0)
eGFR <60 ml/min/1,73m ² , n (%)	35 (20,8)

†1 Patient mit der Einnahme von Calcitriol und Dihydrotachysterol wurde in beide Kategorien eingeschlossen

*1 Patient mit der Einnahme eines Thiaziddiuretikums und kaliumsparenden Diuretikums wurde in beide Kategorien eingeschlossen

3.2 Kardiovaskulärer Status der Patienten mit Hypoparathyreoidismus

3.2.1 Auswertung der Elektrokardiographie

Bei 160 Patienten wurde ein 12-Kanal-EKG durchgeführt. 99,4% der Patienten wiesen einen Sinusrhythmus auf, ein Patient (0,6%) einen Schrittmacher-Rhythmus. Der Lagetyp war in den meisten Fällen ein Indifferenztyp (45,9%), gefolgt von einem Linkstyp (37,1%). Ein überdrehter Linkstyp bestand nur in 4,4% der Fälle. Ein Linksschenkelblock konnte nur bei einem Patienten beobachtet werden (0,6%). Die QTc-Zeit dauerte im Median 439 ms. Eine Verlängerung der QTc-Zeit konnte bei 33,3% der männlichen und 22,5% der weiblichen Patienten bzw. bei 45% (n=22) der hypokalzämen und 17% (n=18) der normokalzämen Patienten beobachtet werden. Darüber hinaus bestand eine signifikante inverse Korrelation zwischen dem Albumin-korrigiertem Kalzium und der QTc-Zeit ($r = -0,388$, $p < 0,001$) (**Abbildung 7**).

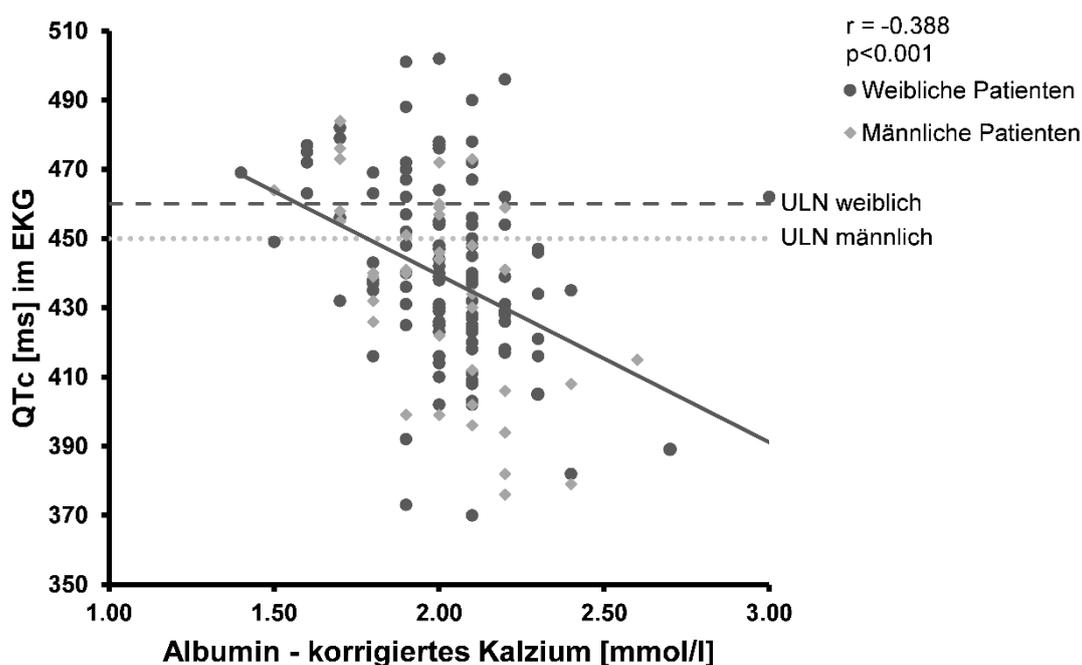


Abbildung 7: Korrelation zwischen Albumin-korrigiertem Serumkalzium und QTc-Zeit, $r = -0,388$, $p < 0,001$. QTc-Zeit-Verlängerung in männlichen Patienten definiert als QTc-Zeit > 450 ms und in weiblichen Patienten definiert als QTc-Zeit > 460 ms. ULN=oberer Grenzwert des Normalbereichs.

3.2.2 24-Stunden Blutdruckmessung

123 Patienten führten vor der Vorstellung eine ambulante 24-Stunden Blutdruckmessung durch, 50% von ihnen nahmen während der Messung

antihypertensive Medikamente ein. Der mediane systolische Blutdruck betrug 127 mmHg, der mediane diastolische Blutdruck 80 mmHg. Die medianen Blutdruckwerte am Tag und in der Nacht lagen im Normalbereich. Die Rate an Non-Dippern betrug 35% (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: 24-Stunden Blutdruckmessung in Patienten mit cHPT. Daten werden als Median (1. – 3. Quartil) oder Anteil angegeben. BD=Blutdruck.

	cHPT-Patienten n=122
24-h Messung	
Systolischer BD, mmHg	127 (119-139)
Diastolischer BD, mmHg	80 (74-85)
Tag	
Systolischer BD, mmHg	131 (122-144)
Diastolischer BD, mmHg	83 (78-87)
Nacht	
Systolischer BD, mmHg	118 (110-129)
Diastolischer BD, mmHg	71 (65-77)
Non-Dipper, n (%)	43 (35,2)
Antihypertensive Therapie, n (%)	61 (50,0)

42% aller Patienten wiesen eine Hypertonie Grad I und 20% eine Hypertonie Grad II auf. Bei den Patienten unter antihypertensiver Therapie lag bei 43% eine Hypertonie Grad I und bei 21% eine Hypertonie Grad II vor, 31% der Patienten waren Non-Dipper. Patienten ohne antihypertensive Therapie während der Blutdruckmessung wiesen ähnliche Ergebnisse auf, bei 41% lag eine Hypertonie Grad I, bei 18% Grad II vor und 39% waren Non-Dipper (**Abbildung 8**).

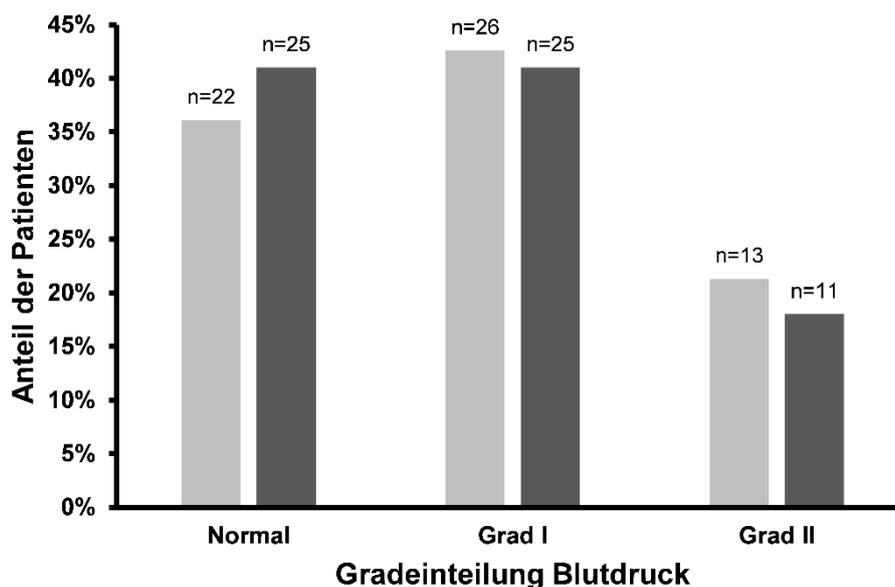


Abbildung 8: Klassifikation des Blutdrucks in der 24-Stunden Blutdruckmessung. Die Grade sind definiert als normal (<130/<80 mmHg, Grad I (130-144/80-89 mmHg) und Grad II (≥ 145 und/oder ≥ 90 mmHg). Graue Säulen, Patienten mit antihypertensiver Medikation während der 24-Stunden Blutdruckmessung; schwarze Säulen, Patienten ohne antihypertensive Medikamente während der 24-Stunden Blutdruckmessung.

3.2.3 Kardiovaskulärer Status im Vergleich zu gematchten Kontrollen

Für den Vergleich der Patienten mit cHPT mit der gesunden Bevölkerung wurde ein Matching mit Kontrollen der SHIP-TREND Kohorte für Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Diabetes mellitus und Dyslipidämie durchgeführt (**Tabelle 7**). Patienten mit cHPT wiesen einen signifikant niedrigeren TSH-, Kalzium- und Magnesium-, jedoch einen signifikant höheren Phosphatspiegel im Serum auf.

In der Elektrokardiographie wurde bei Patienten mit cHPT eine signifikant längere QT- und QTc-Zeit gemessen. Außerdem lag bei Patienten mit cHPT mit 24% häufiger eine QTc-Zeit-Verlängerung vor.

In der Ruhe-Blutdruckmessung war sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck bei Patienten mit cHPT signifikant höher. Arterielle Hypertonie wies bei Patienten mit cHPT eine höhere Prävalenz auf, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant. Die Einnahme von Diuretika war bei Patienten mit cHPT signifikant häufiger, während die Einnahme von Kalzium-Kanal-Blockern und RAAS-Inhibitoren zwar häufiger, jedoch nicht signifikant, bestand. Es bestand kein Unterschied in der Einnahme von Lipidsenkern, Antithrombotika, Antiepileptika und Psychoanaleptika.

Die Echokardiographie ergab bei Patienten mit cHPT eine signifikant niedrigere LVM sowie seltener eine linksventrikuläre Hypertrophie. Außerdem zeigten Patienten mit cHPT einen signifikant größeren Aortendurchmesser sowie einen signifikant niedrigeren enddiastolischen linksventrikulären Durchmesser, eine signifikant niedrigere enddiastolische interventrikuläre Septumdicke und eine signifikant niedrigere enddiastolische Dicke der linksventrikulären Hinterwand. Eine eingeschränkte diastolische Relaxationsfähigkeit mit einem E/A-Quotient $<0,8$ lag signifikant häufiger bei Patienten mit cHPT vor, der mediane E/A-Quotient war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Es bestand kein Unterschied in der LVEF zwischen Patienten mit cHPT und Kontrollen. In Bezug auf Klappenerkrankungen fanden sich bei Patienten mit cHPT signifikant seltener Trikuspidalklappeninsuffizienzen und signifikant häufiger Mitralklappenstenosen und Aortenklappenstenosen, die Häufigkeit von Mitralklappen- und Aortenklappeninsuffizienzen war vergleichbar zwischen beiden Gruppen.

Tabelle 7: Vergleich von Charakteristika hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen zwischen Patienten mit cHPT und Kontrollpersonen nach einem 1:3 Matching für Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Diabetes mellitus und Dyslipidämie. Daten werden als Median (1. – 3. Quartil) oder Anteil angegeben. Gruppenunterschiede wurden mittels Friedman Test (kontinuierliche und ordinale Variablen) oder Cochran-Mantel-Haenszel-Test (dichotome Variablen) getestet. BD=Blutdruck.

Charakteristika	cHPT-Patienten n=135	SHIP-TREND n=405	p-Wert
Weiblich, %	74,1	73,1	0,78
Alter, Jahre	55,0 (47,0 - 62,0)	55,0 (44,0 - 65,0)	0,76
BMI, kg/m ²	27,2 (24,2 - 33,0)	28,4 (25,4 - 31,8)	0,26
Rauchen			0,34
Nichtraucher, %	57,8	57,5	
Raucher, %	16,3	14,8	
Ex-Raucher, %	25,9	27,7	
Diabetes mellitus, %	6,67	5,68	0,68
Dyslipidämie, %	68,9	68,2	0,87
Labor			
Serum Kalzium, mmol/l	2,10 (2,00 – 2,30)	2,29 (2,23 – 2,35)	<0,01
Serum Phosphate, mmol/l	1,32 (1,16 – 1,45)	0,97 (0,86 – 1,08)	<0,01
Serum Magnesium, mmol/l	0,78 (0,73 – 0,82)	0,85 (0,80 – 0,91)	<0,01
TSH, mU/L	0,80 (0,10 - 1,80)	1,18 (0,79 - 1,71)	<0,01
Systolischer BD, mmHg	127,5 (117,5 - 137,5)	125,0 (112,5 - 139,5)	0,02
Diastolischer BD, mmHg	82,5 (75,0 - 93,5)	76,5 (70,0 - 83,0)	<0,01
Arterielle Hypertonie, %	34,8	26,9	0,08
Einnahme von			
Diuretika, %	24,4	6,91	<0,01
Beta-Blocker, %	21,5	27,9	0,12
Kalzium-Kanal-Blocker, %	12,6	7,65	0,09
RAAS-Inhibitoren, %	35,6	27,1	0,06
Anderen Antihypertensiva, %	2,96	2,72	0,88
Lipidsenker, %	8,89	12,4	0,29
Antithrombotika, %	10,4	11,6	0,70
Antiepileptika, %	2,96	1,73	0,37
Psychoanaleptika, %	8,89	7,41	0,58
Elektrokardiographie			
Linksschenkelblock, %	0,74	0,49	0,74
Sinusrhythmus, %	100	91,4	<0,01

QT-Zeit, ms	418 (400 - 444)	406 (390 - 424)	<0,01
QTc-Zeit, ms	438 (423 - 455)	420 (407 - 437)	<0,01
QTc-Zeit-Verlängerung, %	24,4	5,93	<0,01
Echokardiographie			
Linksventrikulärer Durchmesser, enddiastolisch, cm	4,40 (4,10 - 4,90)	4,85 (4,54 - 5,24)	<0,01
Interventrikuläres Septum, enddiastolisch, cm	0,80 (0,70 - 1,00)	1,00 (0,90 - 1,14)	<0,01
Linksventrikuläre Hinterwand, enddiastolisch, cm	0,80 (0,70 - 0,90)	0,95 (0,85 - 1,06)	<0,01
LVM, g	109,8 (89,5 – 153,0)	167,3 (140,9 – 204,5)	<0,01
LVMI, g/m ^{2,7}	27,6 (22,2 – 35,2)	42,8 (35,8 – 50,5)	<0,01
Linksventrikuläre Hypertrophie, %	7,41	41,0	<0,01
Aortendurchmesser, cm	3,10 (2,80 - 3,40)	2,69 (2,43 - 3,02)	<0,01
Mitralklappe (Ruhe): E-Gipfel, m/s	0,70 (0,60 - 0,80)	0,71 (0,60 - 0,81)	0,26
Mitralklappe (Ruhe): A-Gipfel, m/s	0,70 (0,60 - 0,80)	0,64 (0,55 - 0,76)	<0,01
Mitralklappe (Ruhe): E/A-Quotient	1,00 (0,80 - 1,30)	1,07 (0,86 - 1,31)	0,06
E/A-Quotient <0,8, %	35,6	15,8	<0,01
LVEF			0,48
31-40%	0,74	0,74	
41-53%	1,48	2,72	
>53%	97,8	96,5	
Mitralklappeninsuffizienz, %	20,0	14,3	0,13
Mitralklappenstenose, %	20,0	0,00	<0,01
Aortenklappeninsuffizienz, %	5,19	6,91	0,48
Aortenklappenstenose, %	7,41	2,22	<0,01
Trikuspidalklappeninsuffizienz, %	8,15	19,8	<0,01

3.2.4 Kardiovaskulärer Status im Vergleich zu gematchten Kontrollen nach Ausschluss von Schilddrüsenkarzinomen

Um die Auswirkungen von Schilddrüsenkarzinomen und das damit in der Nachsorge häufig einhergehende supprimierte TSH auf den kardiovaskulären Status auszuschließen, erfolgte ein Ausschluss der Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom in der Vorgeschichte. Anschließend erfolgte ein erneutes Matching zwischen Patienten mit cHPT und den SHIP-TREND Kontrollen für Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und TSH (**Tabelle 8**).

Bei Patienten mit cHPT lag weiterhin ein signifikant niedrigerer Kalzium- und Magnesium- sowie ein signifikant höherer Phosphatspiegel im Blut vor.

Vergleichbar zum ersten Matching wiesen Patienten mit cHPT auch hier sowohl eine längere QT- als auch eine längere QTc-Zeit auf, außerdem bestand häufiger eine QTc-Zeit-Verlängerung.

Es zeigte sich weiterhin ein signifikant höherer diastolischer Blutdruck bei Patienten mit cHPT im Vergleich zu der Kontrollgruppe, während der systolische Blutdruck vergleichbar zwischen den beiden Gruppen war. Sowohl die Prävalenz arterieller Hypertonie als auch die Einnahme von Beta-Blockern, Kalzium-Kanal-Blockern und RAAS-Inhibitoren war jetzt vergleichbar zwischen Patienten mit cHPT und Kontrollpersonen. Patienten mit cHPT nahmen nach wie vor häufiger Diuretika ein als die Kontrollpersonen.

In der Echokardiographie zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Sowohl die interventrikuläre Septumdicke, der linksventrikuläre Durchmesser und die Hinterwand als auch die LVM und die Prävalenz linksventrikulärer Hypertrophie war bei Patienten mit cHPT signifikant niedriger als bei den Kontrollpersonen. Es fand sich ein signifikant größerer Aortendurchmesser sowie signifikant häufiger eine eingeschränkte diastolische Relaxationsfähigkeit bei Patienten mit cHPT. Die LVEF wies keinen signifikanten Unterschied auf. Auch hinsichtlich der Klappenerkrankungen gab es keine Veränderungen: Mitral- und Aortenklappenstenosen traten signifikant häufiger und Trikuspidalklappeninsuffizienz signifikant seltener bei Patienten mit cHPT als bei Kontrollpersonen auf.

Tabelle 8: Vergleich von Charakteristika hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen zwischen Patienten mit cHPT und Kontrollpersonen nach Ausschluss eines Schilddrüsenkarzinom in der Anamnese und einem 1:3 Matching für Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus, Diabetes mellitus, Dyslipidämie und TSH. Daten werden als Median (1. – 3. Quartil) oder Anteil angegeben. Gruppenunterschiede wurden mittels Friedman Test (kontinuierliche und ordinale Variablen) oder Cochran-Mantel-Haenszel-Test (dichotome Variablen) getestet. BD=Blutdruck.

Charakteristika	cHPT-Patienten n=75	SHIP-TREND n=225	p-Wert
Weiblich, %	77,3	78,7	0,76
Alter, Jahre	56,0 (48,0 - 62,0)	54,0 (43,0 - 64,0)	0,30
BMI, kg/m ²	27,3 (24,3 - 32,5)	27,7 (24,3 - 31,5)	0,88
Rauchen			0,73
Nichtraucher, %	60,0	63,1	
Raucher, %	14,7	14,2	
Ex-Raucher, %	25,3	22,7	
Diabetes mellitus, %	8,00	7,11	0,78
Dyslipidämie, %	68,0	66,2	0,78
Labor			
Serum Kalzium, mmol/l	2,20 (2,10 – 2,20)	2,28 (2,22 – 2,33)	<0,01
Serum Phosphat, mmol/l	1,27 (1,16 – 1,43)	0,97 (0,86 – 1,09)	<0,01
Serum Magnesium,	0,79 (0,72 – 0,81)	0,85 (0,79 – 0,91)	<0,01
TSH, mU/L	1,20 (0,60 - 2,20)	1,21 (0,75 - 1,68)	0,76
Systolischer BD, mmHg	127,5 (116,5 - 137,5)	124,0 (112,0 - 139,0)	0,92
Diastolischer BD, mmHg	81,5 (75,0 - 94,5)	76,5 (70,5 - 83,5)	<0,01
Arterielle Hypertonie, %	34,7	27,1	0,22
Einnahme von			
Diuretika, %	24,0	6,22	<0,01
Beta-Blocker, %	22,7	26,7	0,47
Kalzium-Kanal-Blocker, %	6,67	5,78	0,78
RAAS-Inhibitoren, %	33,3	29,3	0,50
Anderen Antihypertensiva, %	2,67	1,33	0,44
Lipidsenker, %	12,0	7,56	0,24
Antithrombotika, %	14,7	12,9	0,69
Antiepileptika, %	4,00	1,33	0,13
Psychoanaleptika, %	8,00	8,89	0,81
Elektrokardiographie			
Linksschenkelblock, %	1,33	0,89	0,74
Sinusrhythmus, %	100	88,9	<0,01

QT-Zeit, ms	420 (400 - 446)	408 (390 - 426)	<0,01
QTc-Zeit, ms	435 (423 - 455)	427 (412 - 442)	0,01
QTc-Zeit-Verlängerung, %	22,7	7,56	<0,01
Echokardiographie			
Linksventrikulärer Durchmesser, enddiastolisch, cm	4,40 (4,00 - 4,80)	4,79 (4,51 - 5,15)	<0,01
Interventrikuläres Septum, enddiastolisch, cm	0,80 (0,80 - 1,00)	0,99 (0,89 - 1,11)	<0,01
Linksventrikuläre Hinterwand, enddiastolisch, cm	0,80 (0,70 - 1,00)	0,94 (0,82 - 1,06)	<0,01
LVM, g	113,6 (93,0 – 152,6)	161,4 (136,4 – 191,0)	<0,01
LVMI, g/m ^{2,7}	27,6 (22,0 – 35,8)	42,0 (35,1 – 49,3)	<0,01
Linksventrikuläre Hypertrophie, %	8,00	39,1	<0,01
Aorten-Durchmesser, cm	3,10 (2,80 - 3,40)	2,63 (2,43 - 2,99)	<0,01
Mitralklappe (Ruhe): E-Gipfel, m/s	0,70 (0,60 - 0,80)	0,71 (0,60 - 0,81)	0,14
Mitralklappe (Ruhe): A-Gipfel, m/s	0,70 (0,60 - 0,80)	0,66 (0,54 - 0,74)	0,01
Mitralklappe (Ruhe): E/A-Quotient	1,00 (0,80 - 1,20)	1,07 (0,89 - 1,34)	0,03
E/A-Quotient <0,8, %	36,0	16,9	<0,01
LVEF			0,39
31-40%	0,00	0,00	
41-53%	1,33	3,11	
>53%	98,7	96,9	
Mitralklappeninsuffizienz, %	16,0	16,9	0,86
Mitralklappenstenose, %	22,7	0,00	<0,01
Aortenklappeninsuffizienz, %	2,67	8,89	0,08
Aortenklappenstenose, %	8,00	1,33	<0,01
Trikuspidalklappeninsuffizienz, %	9,33	21,3	0,02

3.3 Renale Komorbiditäten bei Patienten mit cHPT

3.3.1 Nierenfunktion bei cHPT

Die eGFR betrug im Median 72,0 ml/min/1,73m², die mediane Kalziumausscheidung im Urin über 24 Stunden betrug 5,28 mmol/24h (**Tabelle 5**). 21% der Patienten wiesen eine Nierenfunktionseinschränkung mit einer eGFR von unter 60 ml/min/1,73m² auf. 43% der männlichen sowie 38% der weiblichen Patienten litten an einer Hyperkalziurie mit einer erhöhten Kalziumausscheidung im Sammelurin, bei 39,6% lag ein erhöhter Kalzium-Kreatinin-Quotient im Sammelurin vor (**Abbildung 9**). 27% der hyperkalziurischen Patienten mit cHPT nahmen bereits ein Thiaziddiuretikum ein. Insgesamt waren 51,4% aller Patienten mit einem Thiaziddiuretikum weiterhin hyperkalziurisch. Es bestand eine inverse Korrelation zwischen der eGFR und dem Alter der Patienten ($r = -0,434$, $p < 0,01$) sowie der Krankheitsdauer ($r = -0,214$, $p < 0,01$) und eine positive Korrelation der eGFR mit der 24-Stunden Kalziumausscheidung ($r = 0,159$, $p < 0,05$). Die tägliche Kalziumausscheidung korrelierte positiv mit dem Albumin-korrigierten Kalzium im Serum ($r = 0,310$, $p < 0,01$) (**Abbildung 9**).

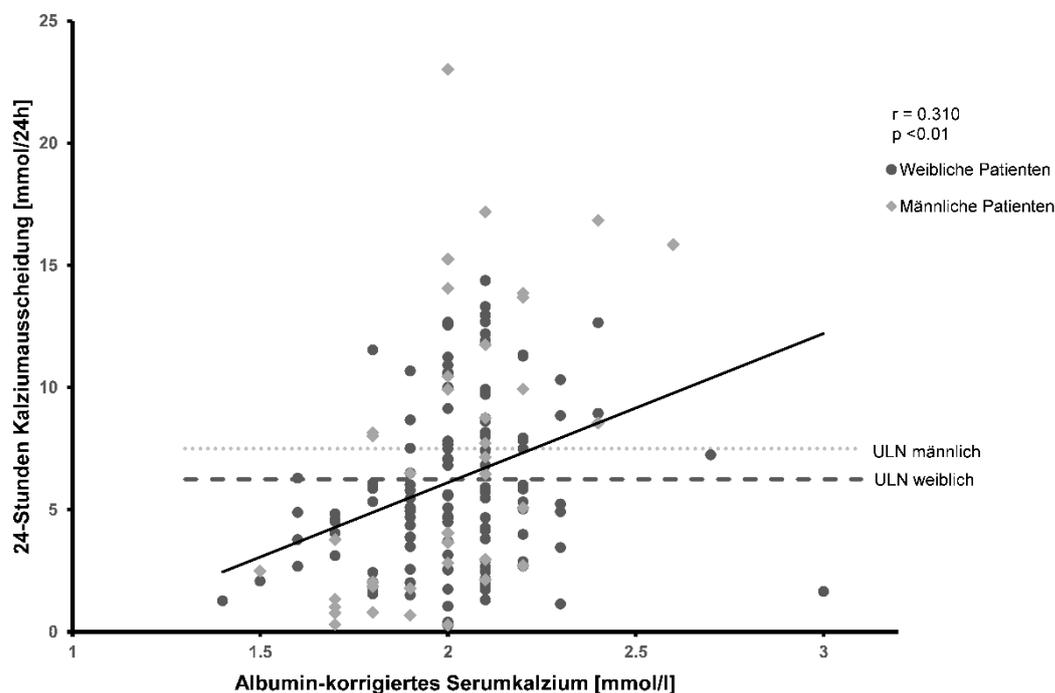


Abbildung 9: Korrelation zwischen Albumin-korrigiertem Serumkalzium und 24-Stunden Kalziumausscheidung, $r = 0,310$, $p < 0,01$. Hyperkalziurie wurde definiert als $>7,5$ mmol/24 in männlichen Patienten (43%) und als $>6,25$ mmol/24h in weiblichen Patienten (39%). ULN=oberer Grenzwert des Normalbereichs.

Keine Korrelation fand sich zwischen der eGFR und dem Albumin-korrigierten Kalzium, dem Serumphosphat, dem Kalzium-Phosphat-Produkt und dem Kalzium-Kreatinin-Quotienten im Sammelurin sowie zwischen der Kalziumausscheidung und der täglichen Kalzium-Supplementation.

3.3.2 Renale Funktion im Vergleich zu gematchten Kontrollen

Zum Vergleich der renalen Funktion der Patienten mit cHPT mit der Normalbevölkerung erfolgte ein Matching mit Kontrollpersonen der SHIP-TREND Kohorte. Matching Parameter waren die Altersgruppe, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Raucherstatus (**Tabelle 9**).

Patienten mit cHPT hatten eine signifikant niedrigere eGFR als die Kontrollpersonen. Es erfolgte eine detaillierte Analyse der Häufigkeit von Nierenfunktionseinschränkungen nach Altersgruppen. In dieser wiesen Patienten mit cHPT in den Altersgruppen 40-49 Jahre, 50-59 Jahre und ≥ 60 Jahre signifikant häufiger Nierenfunktionseinschränkungen auf als gesunde Kontrollpersonen (**Abbildung 10**).

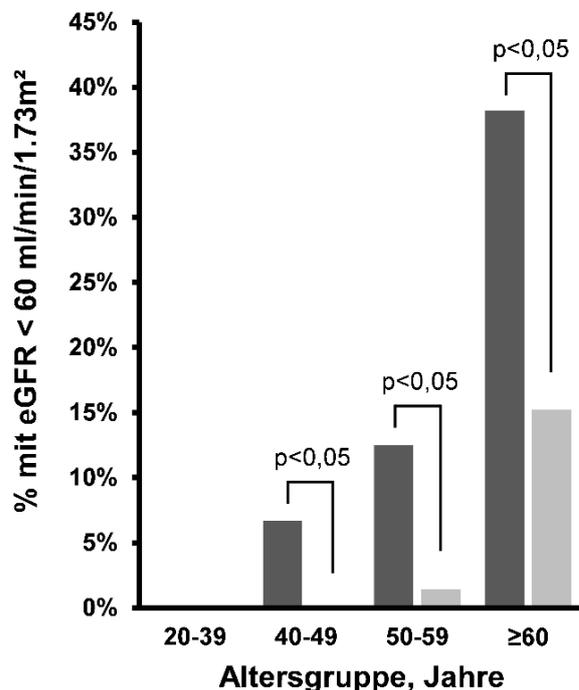


Abbildung 10: Anteil der Patienten mit cHPT mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73m² nach Altersgruppen im Vergleich zu gematchten Kontrollen von SHIP-TREND. Schwarze Säulen, cHPT-Kohorte; graue Säulen, SHIP-Kontrollen.

Der mediane Albumin-Kreatinin-Quotient im Sammelurin war bei Patienten mit cHPT signifikant geringer, jedoch war der Anteil einer Albuminurie vergleichbar zwischen beiden Gruppen.

Außerdem wiesen Patienten mit cHPT eine signifikant geringere Kalzium- und Magnesium- sowie eine höhere Phosphatkonzentration im Serum auf.

Patienten mit cHPT erhielten im Vergleich zu Kontrollpersonen signifikant häufiger eine Therapie mit Diuretika und Kalzium-Kanal-Blockern, außerdem bestand häufiger, wenn auch nicht signifikant, die Einnahme von Beta-Blockern und anderen Antihypertensiva.

Die Unterschiede hinsichtlich der Nierenfunktion zwischen den beiden Gruppen blieben auch nach einem zusätzlichen Matching für die Thiazideinnahme bestehen (**Tabelle 10**).

Tabelle 9: Vergleich von Charakteristika hinsichtlich renaler Erkrankungen zwischen cHPT-Patienten und Kontrollpersonen nach einem 1:3 Matching für die Altersgruppe (20-39, 40-49, 50-59, ≥60), Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und Raucherstatus. Daten werden als Median (1. – 3. Quartil) oder Anteil angegeben. Gruppenunterschiede wurden mittels Friedman Test (kontinuierliche und ordinale Variablen) oder Cochran-Mantel-Haenszel-Test (dichotome Variablen) getestet. BD=Blutdruck.

Charakteristika	cHPT-Patienten	SHIP-TREND	p-Wert
	n=150	n=450	
Weiblich, %	74,0	74,0	-
Alter, Jahre	56,0 (48,0 - 64,0)	56,0 (46,0 - 65,0)	0,71
BMI, kg/m ²	26,6 (23,7 - 30,5)	26,5 (23,8 - 30,6)	0,91
Aktuell Raucher, %	14,7	14,7	-
Diabetes mellitus, %	3,33	3,33	-
Labor			
Serum Kalzium, mmol/l	2,15 (2,00 – 2,30)	2,29 (2,23 – 2,35)	<0,01
Serum Phosphat, mmol/l	1,32 (1,17 – 1,44)	0,99 (0,88 – 1,09) ^{***}	<0,01
Serum Magnesium, mmol/l	0,79 (0,73 – 0,82)	0,85 (0,80 – 0,91)	<0,01
TSH, mU/L*	0,80 (0,10 - 1,90)	1,15 (0,72 - 1,58)	<0,01
eGFR, ml/min/1,73m ²	74,6 (64,5 – 85,6)	89,1 (76,9 - 99,2)	<0,01
Urin Albumin-Kreatinin Quotient, mg/g	8,9 (6,2 - 11,9)	11,3 (6,8 - 19,9)	<0,01
Albuminurie, %			0,06
Keine, %	92,7	87,1	
Mikroalbuminurie, %	6,00	11,6	
Makroalbuminurie, %	1,33	1,33	
Systolischer BD, mmHg**	127 (118 - 138)	128 (117 - 140)	0,97
Diastolischer BD, mmHg**	81,0 (75,0 - 90,0)	77,0 (70,5 - 84,0)	<0,01
Arterielle Hypertonie, %	60,0	60,0	-
Einnahme von			
Diuretika, %	25,3	6,89	<0,01
Beta-Blocker, %	24,0	30,2	0,09
Kalzium-Kanal-Blocker, %	13,3	6,89	0,01
RAAS-Inhibitoren, %	36,0	33,1	0,59
Anderen Antihypertensiva, %	2,67	0,67	0,05

*1 fehlender Wert bei SHIP-Kontrollen

**1 fehlender Wert bei cHPT-Patienten und SHIP-Kontrollen

***16 fehlende Werte bei SHIP-Kontrollen

Tabelle 10: Vergleich von Charakteristika hinsichtlich renaler Erkrankungen zwischen cHPT-Patienten und Kontrollpersonen nach einem 1:3 Matching für die Altersgruppe (20-39, 40-49, 50-59, ≥60), Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Raucherstatus und Thiazideinnahme. Daten werden als Median (1. – 3. Quartil) oder Anteil angegeben. Gruppenunterschiede wurden mittels Friedman Test (kontinuierliche und ordinale Variablen) oder Cochran-Mantel-Haenszel-Test (dichotome Variablen) getestet. BD=Blutdruck.

Charakteristika	cHPT-Patienten	SHIP-TREND	p-Wert
	n=128	n=384	
Weiblich, %	74,2	74,2	-
Alter, Jahre	56,5 (47,5 - 64,5)	56,0 (46,0 - 65,0)	0,78
BMI, kg/m ²	26,6 (23,7 - 30,5)	26,6 (23,9 - 30,8)	0,69
Aktuell Raucher, %	13,3	13,3	-
Diabetes mellitus, %	3,13	3,13	-
Labor			
Serum Kalzium, mmol/l	2,15 (2,00 - 2,30)	2,29 (2,24 - 2,35)	<0,01
Serum Phosphat, mmol/l	1,32 (1,17 - 1,44)	0,99 (0,88 - 1,09)	<0,01
Serum Magnesium, mmol/l	0,79 (0,74 - 0,83)	0,85 (0,80 - 0,91)	<0,01
TSH, mU/L*	0,80 (0,10 - 1,80)	1,15 (0,76 - 1,55)*	<0,01
eGFR, ml/min/1,73m ²	74,8 (64,7 - 86,0)	89,2 (76,0 - 98,7)	<0,01
Urin Albumin-Kreatinin Quotient, mg/g	9,0 (6,3 - 12,8)	11,8 (7,0 - 19,8)	<0,01
Albuminurie, %			0,21
Keine, %	92,2	88,3	
Mikroalbuminurie, %	7,03	10,7	
Makroalbuminurie, %	0,78	1,04	
Systolischer BD, mmHg**	128 (118 - 138)	127 (116 - 140)	0,76
Diastolischer BD, mmHg**	81,5 (75,0 - 90,0)	77,0 (70,0 - 83,5)	<0,01
Arterielle Hypertonie, %	57,0	57,0	-
Einnahme von			
Diuretika, %	13,3	9,64	0,04
Beta-Blocker, %	21,9	28,9	0,07
Kalzium-Kanal-Blocker, %	10,9	7,03	0,13
RAAS-Inhibitoren, %	31,3	31,3	1,00
Anderen Antihypertensiva, %	0,00	1,04	0,25

*1 fehlender Wert bei SHIP-Kontrollen

**3 fehlende Wert bei cHPT-Patienten und 1 fehlender Wert bei SHIP-Kontrollen

***15 fehlende Werte bei cHPT-Patienten

3.3.3 Renale Kalzifikationen

Eine Sonographie der Nieren wurde bei 156 Patienten (92,9%) durchgeführt. Diese zeigte insgesamt in 9,6% der Fälle renale Kalzifikationen, in 3,2% eine Nephrolithiasis und in 7,1% eine Nephrokalzinose (bei einem Patienten lag sowohl eine Nephrolithiasis als auch eine Nephrokalzinose vor).

Um Prädiktoren für renale Kalzifikationen zu bestimmen, wurde eine Subgruppenanalyse der Patienten mit renalen Kalzifikationen im Vergleich zu den Patienten ohne Kalzifikationen nach Ausschluss aller Patienten unter rhPTH-Therapie durchgeführt (**Tabelle 11**). Die Gruppen waren hinsichtlich demographischer Merkmale wie Geschlechterverteilung, Alter, Ätiologie des cHPT, BMI und Krankheitsdauer vergleichbar. Es zeigten sich keine Unterschiede hinsichtlich der Serumelektrolyte und der eGFR. Die Prävalenz renaler Insuffizienz war bei Patienten mit renalen Kalzifikationen nicht erhöht. Darüber hinaus variierte die Häufigkeit der Einnahme von cHPT-spezifischer Medikation wie Kalziumpräparaten, aktivem Vitamin D, Vitamin D3 und Magnesium sowie von Diuretika zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. Patienten mit renalen Kalzifikationen nahmen jedoch täglich eine höhere Dosis Diuretika ein. Es zeigte sich ein nicht signifikanter Trend hin zu einer höheren Prävalenz von Hyperkalziurie bei Patienten mit renalen Kalzifikationen. Jedoch wiesen die Patienten mit Kalzifikationen eine signifikant höhere Kalziumausscheidung sowohl im Sammel- als auch im Spontanurin sowie einen höheren Kalzium-Kreatinin-Quotienten auf (**Abbildung 11**).

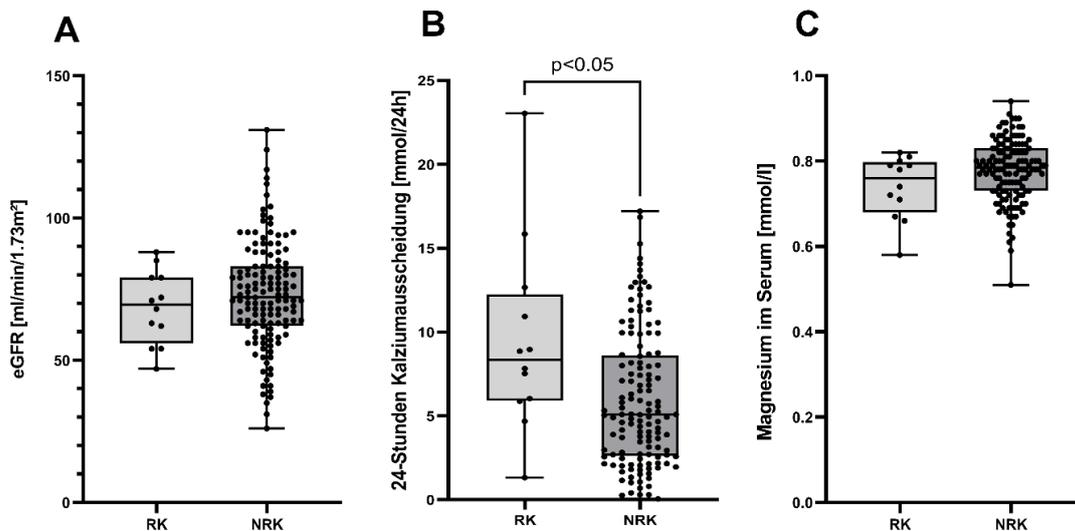


Abbildung 11: Verteilung der eGFR (A), der 24-Stunden Kalziumausscheidung (B) und der Magnesiumkonzentration im Serum (C) bei Patienten mit renalen Kalzifikationen (RK, n=12) oder ohne renale Kalzifikationen (NRK, n=135).

Tabelle 11: Vergleich der Charakteristika zwischen Patienten mit renalen Kalzifikationen (Nephrolithiasis und/oder Nephrokalzinose) und ohne renale Kalzifikationen nach Ausschluss der Patienten mit PTH-Therapie. Daten werden als Median (1. – 3. Quartil) oder Anteil angegeben. Gruppenunterschiede wurden mittels Mann-Whitney-U Test (kontinuierliche Variablen) oder exaktem Fisher Test (kategoriale Variablen) ermittelt.

Charakteristika	Renale Kalzifikationen n=12	Keine renalen Kalzifikationen n=135	p-Wert
Weiblich, n (%)	10 (83,3)	104 (77,0)	1,00
Alter, Jahre	53,0 (35,8 – 64,8)	55,0 (47,0 – 64,0)	0,61
Postoperativer cHPT, n (%)	11 (91,7)	119 (88,1)	1,00
BMI, kg/m ²	27,0 (22,1 - 34,6)	26,7 (24,0 - 32,7)	0,90
Krankheitsdauer, Jahre	15,0 (5,0 – 30,3)	13,0 (5,0 – 23,0)	0,54
Labor			
Serum Albumin-korrigiertes Kalzium, mmol/l	2,05 (1,93 - 2,38)	2,00 (1,90 - 2,10)	0,22
Serum Phosphat, mmol/l	1,25 (1,01 - 1,45)	1,35 (1,21 - 1,47)	0,25
Serum Magnesium, mmol/l	0,76 (0,68 - 0,80)	0,79 (0,73 - 0,83)	0,11
Serum 25-OH Vitamin D, µg/l	32,1 (25,9 – 42,7)	31,1 (24,8 - 40,4)	0,63
Serum Kalzium-Phosphat-Produkt, mmol ² /l ²	2,69 (2,45 - 3,10)	2,90 (2,51 - 3,16)	0,36
Hypokalzämie, n (%)*	3 (25,0)	44 (32,8)	0,75
Urin Kalziumausscheidung, mmol/24 Stunden	8,73 (5,91 – 12,23)	5,07 (2,68 - 8,60)	0,02
Spontanurin Kalzium, mmol/l	4,57 (2,20 – 5,37)	1,91 (0,95 - 3,22)	0,01
Urin Kalzium-Kreatinin-Quotient	0,25 (0,21 - 0,31)	0,16 (0,08 - 0,25)	<0,01
Hyperkalziurie, n (%)**	8 (66,7)	50 (37,6)	0,07
eGFR, ml/min/1,73m ²	69,5 (56,0 - 79,0)	72,0 (62,0 - 83,0)	0,38
eGFR <60 ml/min/1,73m ² , n (%)	3 (25,0)	29 (21,5)	0,72
Medikamente			
Kalziumpräparate, n (%)	8 (66,7)	110 (81,5)	0,25
Tägliche Dosis, mg/d	900 (600 - 1000)	1000 (500 - 1200)	0,72
Aktives Vitamin D, n (%)	11 (91,7)	117 (86,7)	1,00
Alfacalcidol, n (%)	1 (8,3)	3 (2,2)	0,29
Tägliche Dosis, µg/d‡	1,50	1,00	1,00
Calcitriol, n (%)†	9 (75,0)	100 (74,1)	1,00
Tägliche Dosis, µg/d	0,50 (0,43 - 0,75)	0,50 (0,50 - 0,75)	0,49
Dihydrotachysterol, n (%)†	1 (8,3)	15 (11,1)	1,00

Tägliche Dosis, mg/d‡	0,50	1,00 (0,50 - 1,00)	1,00
Vitamin D3, n (%)	2 (16,7)	44 (32,6)	0,34
Magnesium, n (%)	1 (8,3)	17 (12,6)	1,00
Diuretika, n (%)	4 (33,3)	33 (24,4)	0,50
Tägliche Dosis, mg/d	25,0 (25,0 – 43,8)	12,5 (12,5 - 25,0)	0,012

*1 fehlender Wert bei Patienten ohne renale Kalzifikationen

**2 fehlende Werte bei Patienten ohne renale Kalzifikationen

†1 Patient ohne renale Kalzifikationen mit der Einnahme von Calcitriol und Dihydrotachysterol wurde in beide Kategorien eingeschlossen

‡ Da jeweils nur 1 Patient mit renalen Kalzifikationen täglich Alfacalcidol oder Dihydrotachysterol einnimmt, können keine Verteilungsparameter, sondern nur die genaue Dosis angegeben werden

Darüber hinaus erfolgte die Durchführung einer logistischen Regressionsanalyse, um mögliche Risikofaktoren für das Auftreten renaler Kalzifikationen zu identifizieren. Sowohl das Modell als Ganzes mit den Variablen 24-Stunden Kalziumausscheidung, Serumphosphat, Serummagnesium und Krankheitsdauer des cHPT (Chi-Quadrat (4) = 17,708, $p < 0,001$) als auch einzelne Koeffizienten der Variablen waren signifikant. Eine höhere 24-Stunden Kalziumausscheidung (Odds Ratio 1,152 [95% Konfidenzintervall (KI) 1,015 – 1,307], $p < 0,05$), eine niedrigere Magnesiumkonzentration im Serum (Odds Ratio 2,193 [95% KI 1,011 – 4,762], $p < 0,05$) und eine längere Krankheitsdauer des cHPT (Odds Ratio 1,052 [95% KI 1,011 – 1,094], $p < 0,05$) stellten in der Analyse signifikante Prädiktoren für renale Kalzifikationen dar. Alle Ergebnisse können **Tabelle 12** entnommen werden.

Tabelle 12: Logistische Regressionsanalyse mit dem Endpunkt renale Kalzifikationen und den Variablen 24-Stunden Kalziumausscheidung, Serumphosphat, Serummagnesium, Dauer des cHPT und Kalzium-Phosphat-Produkt. KI=Konfidenzintervall.

	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald	<i>p</i> -Wert	Odds Ratio	95% KI für Odds Ratio
24-Stunden Kalziumausscheidung, mmol/d	0,141	0,064	4,825	0,028	1,152	1,015 – 1,307
Serumphosphat, mmol/dl	-0,239	0,127	3,571	0,059	0,787	0,614 – 1,009
Serummagnesium, mmol/dl	-0,786	0,396	3,948	0,047	0,456	0,210 – 0,989
Krankheitsdauer, Jahre	0,051	0,020	6,303	0,012	1,052	1,011 – 1,094

4. Diskussion

Diese Studie ist eine der bislang größten prospektiven Studien zur systematischen Erfassung von kardiovaskulären und renalen Erkrankungen bei Patienten mit cHPT. Darüber hinaus erfolgte der Vergleich mit einer gematchten Kontrollgruppe der deutschen Normalbevölkerung.

4.1 Kardiovaskuläre Erkrankungen

In dieser Studie zeigten Patienten mit cHPT signifikant häufiger eine QTc-Zeit Verlängerung, signifikant höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte in der Ruhe-Blutdruckmessung bei vergleichbarer (nicht-signifikant häufigerer) Einnahme antihypertensiver Medikamente wie Kalzium-Kanal-Blocker und RAAS-Inhibitoren als die gesunden Kontrollpersonen. In der Echokardiographie zeigte sich bei Patienten mit cHPT signifikant häufiger ein E/A-Quotient $<0,8$ als ein Hinweis auf eine eingeschränkte diastolische Relaxationsfähigkeit, die systolische Funktion war zwischen beiden Gruppen vergleichbar. Außerdem lagen bei Patienten mit cHPT im Vergleich zu den gematchten Kontrollpersonen seltener eine linksventrikuläre Hypertrophie sowie häufiger Aorten- und Mitralklappenstenosen vor. Ein Subgruppenvergleich zwischen Patienten mit cHPT und gesunden Kontrollpersonen nach Ausschluss der Patienten mit einem Schilddrüsenkarzinom in der Anamnese zeigte vergleichbare Ergebnisse.

Die höhere Prävalenz an QTc-Zeit-Verlängerung bei Patienten mit cHPT im Vergleich zu den gematchten Kontrollpersonen in dieser Studie wird durch einige Fallberichte unterstützt, die das Auftreten einer reversiblen QT-Zeit-Verlängerung im Rahmen einer akuten Hypokalzämie beschrieben (12,13,16–18,20,21). Darüber hinaus trat in der Würzburger Studie sogar bei 18% der normokalzämischen Patienten mit cHPT eine QTc-Zeit-Verlängerung auf. Außerdem wurde eine signifikante inverse Korrelation zwischen der QTc-Zeit und dem Albumin-korrigierten Kalzium im Serum nachgewiesen. Diese Assoziation wurde auch in einer Metaanalyse, die den Zusammenhang zwischen kardialer Dysfunktion und Hypokalzämie untersuchte, aufgezeigt (131). Eine QTc-Zeit-Verlängerung erhöht das Risiko für Torsade de Pointes Arrhythmien (132–134). In zwei retrospektiven Studien wurden bei Patienten mit nicht-postoperativem cHPT signifikant häufiger Arrhythmien beobachtet als bei der Kontrollgruppe (9,59). Jedoch konnte bei Patienten mit postoperativem cHPT in einer ähnlichen retrospektiven Analyse kein höhere Prävalenz für Arrhythmien festgestellt werden (8). Auch Wang et al. beobachteten in einer prospektiven Studie nicht häufiger schwere Arrhythmien im Ruhe-

EKG, dies führten die Autoren auf das Vorliegen chronischer subnormaler anstelle schwerer Hypokalzämien bei den Patienten mit cHPT zurück (60). Diese Studien unterstützend wurde in der Würzburger Studie im Ruhe-EKG nicht häufiger als in der Kontrollgruppe Arrhythmien beobachtet, dies kann wie bei Wang et al. möglicherweise auf die bestehenden chronischen subnormalen statt schweren Hypokalzämien zurückgeführt werden. Für den klinischen Alltag folgert daraus, dass QTc-Zeitverlängernde Medikamente bei Patienten mit cHPT nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden sollten, da ein erhöhtes Risiko für eine QTc-Zeit-Verlängerung besteht, die Arrhythmien bedingen kann.

Das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. In einer retrospektiven Auswertung von Gosmanova et al. von 8097 Patienten mit cHPT wiesen diese eine höhere Prävalenz für arterielle Hypertonie als die Kontrollgruppe auf, außerdem bestand eine häufigere Einnahme antihypertensiver Medikation wie Beta-Blocker, RAAS-Inhibitoren und Kalzium-Kanal-Blocker (10). Vor einigen Jahren erfolgte in Deutschland eine Patientenbefragung unter 205 Patienten mit cHPT, hier gaben im Vergleich zur deutschen Allgemeinbevölkerung mehr Patienten mit cHPT die Einnahme antihypertensiver Medikamente wie Beta-Blocker, RAAS-Inhibitoren und Diuretika an (135). In einer prospektiven Studie mit 42 Patienten mit cHPT und 60 nicht gematchten Kontrollen untersuchten Pamuk et al. den Blutdruck und die arterielle Steifigkeit mittels einer Pulswellenanalyse. Dabei wiesen Patienten mit cHPT signifikant höhere Blutdruckwerte sowie eine höhere Steifigkeit der Aorta als die Kontrollpersonen auf (61). In der hier vorgestellten Studie wurde ein signifikant höherer systolischer und diastolischer Blutdruck trotz häufiger bestehender antihypertensiver Therapie bei Patienten mit cHPT im Vergleich zu den Kontrollpersonen beobachtet. Dahingegen lag die Diagnose „arterielle Hypertonie“ bei Patienten mit cHPT nicht häufiger vor als bei der Kontrollgruppe. Diese Divergenz hängt möglicherweise mit der kleinen Kohortengröße zusammen, die zu einer statistischen Verzerrung führen kann. Die höhere Einnahme von Diuretika, insbesondere von Thiaziden, bei Patienten mit cHPT bestand in vielen Fällen aufgrund einer Hyperkalziurie und diente nicht ausschließlich der Therapie der arteriellen Hypertonie. Thiazide können zur Therapie und zur Prävention einer Hyperkalziurie bei Patienten mit cHPT verschrieben werden.

Mögliche Einflussfaktoren auf den Blutdruck bei Patienten mit cHPT sind weiterhin unklar. Pamuk et al. zeigten in einer prospektiven Studie einen positiven Zusammenhang zwischen dem Serumphosphat und einer höheren Steifigkeit der Aorta (61). Studien bei

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz zeigten, dass eine Hyperphosphatämie mit einer arteriellen Hypertonie assoziiert ist (136). Zu möglichen pathophysiologischen Ursachen gibt es mehrere Ansätze. Phosphat steigerte in Tierexperimenten die Sympathikus-Antwort und die Produktion des Vasokonstriktors Endothelin-1 und beeinträchtigte die Endothel-abhängige Vasodilatation (98,136–139). Auch Magnesium scheint eine Rolle in der Entstehung arterieller Hypertonie zu spielen, Studien zeigten eine höhere Prävalenz arterieller Hypertonie bei Hypomagnesiämie (140,141). Magnesium wirkt sowohl als Kalzium-Antagonist in Gefäßmuskelzellen als auch antioxidativ und antiinflammatorisch und hat endotheliale Effekte, indem es die Vasodilatoren Stickstoffmonoxid und Prostacyclin erhöht und die Produktion von Endothelin-1 reduziert. Bei einer Hypomagnesiämie besteht somit vermehrt oxidativer Stress, Inflammation und endotheliale Dysfunktion (141). PTH selbst wirkt vasodilatierend (33). Somit kann bei Patienten mit cHPT möglicherweise durch die fehlende vasodilatatorische Wirkung des PTH eine Blutdruckerhöhung auftreten.

Darüber hinaus kann der erhöhte Blutdruck möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für Gefäßverkalkungen zusammenhängen. Mehrere Studien bei Patienten mit cHPT zeigten eine höhere Rate an Gefäßverkalkungen in den Koronararterien, Karotiden und Unterschenkelarterien (142–144). Sowohl eine Hyperphosphatämie als auch eine Hypomagnesiämie können vaskuläre Verkalkungen begünstigen. Eine Hyperphosphatämie erhöht die Bildung von Hydroxylapatit, das sich an den Gefäßwänden ablagert, und scheint die Bildung Osteoblasten-ähnlicher Zellen aus Gefäßmuskelzellen anzuregen (136,145–147). Magnesium verhindert die Bildung von Kalzium-Phosphat-Komplexen, indem es das Kalzium in den Komplexen ersetzt, die als Magnesium-Phosphat-Komplexe eine bessere Löslichkeit aufweisen. Damit dient Magnesium als Protektor bei der Entstehung von Kalzifikationen (130,148,149). Außerdem aktiviert Magnesium in glatten Gefäßmuskelzellen den CaSR und hemmt dadurch sowohl die osteogene Differenzierung der Gefäßmuskelzellen als auch den Kalziumeinstrom in die Zelle (129).

Dies ist die erste Studie bei Patienten mit cHPT, in der systematisch eine Langzeitblutdruckmessung durchgeführt wurde. Aufgrund fehlender Daten in bevölkerungsbasierten Studien konnte kein Vergleich mit einer gematchten Kontrollgruppe durchgeführt werden. Dennoch zeigte ein Subgruppenvergleich der Langzeitblutdruckmessung zwischen Patienten mit cHPT mit und ohne antihypertensive Therapie, dass Patienten mit antihypertensiver Therapie keine bessere

Blutdruckeinstellung aufweisen. Im klinischen Alltag ist somit eine regelmäßige Reevaluation mittels Langzeitblutdruckmessung und Anpassung der antihypertensiven Therapie bei Patienten mit cHPT empfehlenswert.

Die linksventrikuläre Funktion und Morphologie sowie die Herzklappen wurden bisher nur in drei veröffentlichten Studien systematisch untersucht.

Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der systolischen Funktion zwischen Patienten mit cHPT und gesunden Kontrollpersonen. Dies unterstützt die Beobachtung einer kleinen Studie von Wang et al. mit 26 Erwachsenen mit cHPT im Vergleich zu 26 gematchten Kontrollen, die in der Echokardiographie keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der systolischen Funktion nachwies. Die Autoren vermuteten, wie auch bei dem Fehlen von Arrhythmie, als Grund für die normale systolische Funktion bei Patienten mit cHPT das Vorliegen chronisch subnormaler Hypokalzämien anstelle von akuten oder schweren Hypokalzämien (60). Im Gegensatz dazu beschrieben mehrere Fallberichte einen Zusammenhang zwischen dem Serumkalzium und der Herzfunktion. Akute Kardiomyopathien mit kardialer Dekompensation bei gleichzeitigem Vorliegen einer schweren Hypokalzämie zeigten sich nach Normalisierung des Kalziumspiegels reversibel (12–21). Auch eine Metaanalyse zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Ejektionsfraktion und dem Serumkalzium (131). Das Ergebnis der Würzburger Studie kann auch mit dem Vorliegen von Kalziumspiegeln im unteren oder knapp unterhalb des Normbereichs anstelle einer schweren Hypokalzämie bei Patienten mit cHPT zusammenhängen. Jedoch zeigte sich bei Patienten mit cHPT signifikant häufiger mit einem E/A-Quotient $<0,8$ ein Hinweis für eine eingeschränkte linksventrikuläre Relaxationsfähigkeit.

Hinsichtlich der linksventrikulären Morphologie bei Patienten mit cHPT gibt es bisher keine eindeutigen Daten. In einer retrospektiven Auswertung wurde bei 7 von 32 durchgeführten Echokardiographien (22%) eine kardiale Hypertrophie festgestellt (63). Wang et al. beobachteten keinen Unterschied hinsichtlich der linksventrikulären Masse zwischen Patienten mit cHPT und Kontrollen (60). In Gegensatz zu den zwei Studien steht die hier präsentierte Studie, in der die Patienten mit cHPT im Vergleich zu den gesunden Kontrollpersonen von SHIP sowohl eine geringere linksventrikuläre Masse als auch eine niedrigere Prävalenz für linksventrikuläre Hypertrophie aufwiesen. Dabei wurde in dieser Studie mit 153 Patienten mit cHPT eine größere Kohorte mittels Echokardiographie systematisch untersucht und mit gesunden Kontrollpersonen

verglichen als in den publizierten Studien, die jeweils nur 26 und 32 Patienten mit cHPT untersuchten. Die unterschiedliche Prävalenz für linksventrikulärer Hypertrophie bei Patienten mit cHPT und den gematchten Kontrollpersonen lässt sich zum Teil auf regionale Unterschiede zurückführen. Völzke et al. verglichen die Teilnehmer der SHIP-Studie mit Teilnehmern der Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA) -Studie, um regionale Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Risikofaktoren in Deutschland zu untersuchen. Die SHIP-Studie ist die bevölkerungsbasierte Studie, aus der die Kontrollkohorte für die hier vorgestellte Analyse ausgewählt wurde. Die KORA-Studie ist eine bevölkerungsbasierte Studie, die im Südwesten Deutschlands durchgeführt wurde. Dabei wiesen die Teilnehmer der SHIP-Studie eine signifikant höhere linksventrikuläre Masse sowie häufiger eine linksventrikuläre Hypertrophie als die Teilnehmer der KORA-Studie auf (123). Jedoch ist die Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie bei Patienten mit cHPT auch im Vergleich mit den Teilnehmern der KORA-Studie niedriger (7,41% in Patienten mit cHPT vs. 30,3% (Männer) und 37,7% (Frauen) in KORA-Teilnehmern). Dementsprechend ist die geringere linksventrikuläre Masse und niedrigere Prävalenz für linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten mit cHPT nicht ausschließlich auf regionale Unterschiede zurückzuführen. Eine mögliche Erklärung für die geringere Prävalenz für LVH trotz erhöhter Blutdruckwerte ist die reduzierte Wirkung von PTH. PTH aktiviert im Myokard die Proteinkinase C und induziert so eine myokardiale Hypertrophie (33). Diese Rolle des PTHs in der Entstehung myokardialer Hypertrophie scheint unabhängig von einer Hyperkalzämie zu sein (35). Die fehlende PTH-Wirkung bei einem cHPT könnte eine Erklärung für die geringere linksventrikuläre Masse und das seltenere Auftreten linksventrikulärer Hypertrophien darstellen. Auch bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus ist nach Parathyreoidektomie eine Regression der myokardialen Hypertrophie zu beobachten (150).

Darüber hinaus zeigten sich in der hier vorgestellten Studie signifikant häufiger Aorten- und Mitralklappenstenosen bei Patienten mit cHPT als bei gesunden Kontrollpersonen. Insgesamt wurden in 153 durchgeführten Echokardiographien in 22% der Fälle Klappenstenosen beschrieben. Zwei publizierte Studien beschrieben ähnliche Ergebnisse: In einer prospektiven Studie mit 37 Patienten mit cHPT wurde echokardiographisch bei 24% der Patienten eine Klappenstenose festgestellt (62). Eine retrospektive Studie mit 32 Patienten mit cHPT fand bei 12,5% der Patienten Klappenstenosen in der Echokardiographie (63). Jedoch erfolgte bei beiden Studien kein Vergleich der Patienten mit cHPT mit einer gesunden Kontrollgruppe. Die häufiger

bestehenden Aortenklappenstenosen verursachen möglicherweise auch den höheren Aortendurchmesser bei Patienten mit cHPT im Vergleich zu den Kontrollpersonen.

Mögliche Prädiktoren für Klappenverkalkungen bei Patienten mit cHPT wurden bisher nur in einer prospektiven Studie untersucht. Polonine et al. zeigten eine Assoziation zwischen einem Serumphosphat über 1,615 mmol/l und Vorliegen von Klappenverkalkungen (62). Auch in Studien mit Teilnehmern ohne cHPT und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen wurde eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Klappenverkalkungen und dem Serumphosphat aufgezeigt. Es bestand jedoch kein Zusammenhang zwischen Klappenverkalkungen und der GFR, Kalzium Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23, PTH oder 25-OH-Vitamin D im Serum (128,151,152). Wie auch bei Gefäßverkalkungen führt pathophysiologisch ein erhöhtes freies Phosphat zu einer höheren Bindungswahrscheinlichkeit für Kalzium, das gebildete Hydroxylapatit lagert sich an den Herzklappen ab (147).

Der Einfluss des Serummagnesiums oder der täglichen Kalziumsubstitution auf die Entstehung von valvulären Kalzifikationen wurde bisher nur in Studien mit Patienten ohne cHPT untersucht. In einer bevölkerungsbasierten prospektiven Studie in Japan mit Patienten ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankungen oder chronische Niereninsuffizienz wurde ein inverser Zusammenhang zwischen dem Serummagnesium und der Prävalenz für Aortenklappenkalzifikationen beobachtet (128). Wie bereits oben beschrieben, ersetzt Magnesium Kalzium in Kalzium-Phosphat-Komplexen, die dadurch besser löslich sind, und hat so eine protektive Wirkung (148,153).

Zu den Auswirkungen der regelmäßigen Kalziumsubstitution auf die Klappenverkalkungen lässt sich mit den bisher publizierten Studien keine eindeutige Aussage treffen. Es wurde sowohl eine als auch keine höhere kardiovaskuläre Mortalität und Progression der Aortenklappenstenosen unter regelmäßiger Kalziumsupplementation beschrieben (154,155). Darüber hinaus wurde in Studien bisher vor allem der Zusammenhang zwischen regelmäßiger Kalziumsubstitution und kardiovaskulären Erkrankungen untersucht. Metaanalysen lieferten divergierende Ergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen der oralen Kalziumsupplementation und kardiovaskulären Erkrankungen (156–158). Die in den Metaanalysen verwendeten Studien wurden jedoch nicht mit Patienten mit cHPT durchgeführt, demnach nicht mit Patienten, die trotz einer Kalziumsupplementation normale bis niedrige Kalziumwerte im Serum aufweisen.

4.2 Renale Erkrankungen

In dieser Studie lag der Anteil der Patienten mit cHPT und einer renalen Insuffizienz bei 21%, eine Hyperkalziurie trat bei 40% der Patienten auf. Im Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe der deutschen Normalbevölkerung wiesen Patienten mit cHPT über 40 Jahren signifikant häufiger eine renale Insuffizienz auf.

Eine bei 156 Patienten durchgeführte Sonographie zeigte bei insgesamt 10% der Patienten mit cHPT renale Kalzifikationen, bei 3% lag eine Nephrolithiasis sowie bei 7% eine Nephrokalzinose vor. Mögliche Risikofaktoren für renale Kalzifikationen waren in einem Subgruppenvergleich die Kalziumausscheidung im Sammelurin und im Spontanurin sowie in einer logistischen Regressionsanalyse ein niedriges Serummagnesium und eine hohe Kalziumausscheidung.

Die in dieser Würzburger Studie beobachtete Häufigkeit von 21% für eine renale Insuffizienz deckt sich mit anderen prospektiven Studien, die eine Prävalenz von 12-23% für renale Insuffizienz beschrieben (66–68). Die Studien untersuchten 90 (66) beziehungsweise 130 (67) Patienten mit chronischem cHPT, eine weitere Studie beobachtete 165 Patienten mit nicht-postoperativem cHPT (68). Damit ist die Häufigkeit sehr viel geringer als in der viel zitierten Studie von Mitchell et al., dort lag bei 120 Patienten mit cHPT in 41% der Fälle eine renale Insuffizienz vor. (7). Der Unterschied hinsichtlich der berichteten Prävalenz ist am ehesten auf das Studiendesign zurückzuführen. In retrospektiven Studien ist von einer stärkeren Verzerrung in der Studienpopulation im Vergleich zu prospektiven Studien auszugehen, da sich häufiger Patienten mit einem hohen Leidensdruck oder Komplikationen ärztlich vorstellen als Patienten, die keine Beschwerden aufweisen.

Dennoch lag in dieser Würzburger Studie bei Patienten mit cHPT signifikant häufiger eine Nierenfunktionseinschränkung vor als in der Kontrollgruppe. Damit bestätigt diese bislang größte prospektive Studie, die die Nierenfunktion bei Patienten mit cHPT im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen untersuchte, die Ergebnisse von drei retrospektiven Studien (8,71,72). In einer prospektiven Studie wurde kein Unterschied in der Häufigkeit renaler Insuffizienz beobachtet, jedoch wurden in dieser nur 90 Patienten mit cHPT mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen (66).

Die Gründe für die schlechtere Nierenfunktion bei Patienten mit cHPT sind weiterhin unklar. In dieser Studie wurde eine inverse Korrelation der eGFR mit dem Alter der Patienten sowie mit der Dauer des cHPT nachgewiesen, welche bereits in vorherigen Publikationen beschrieben wurde (7,58,68,75,77). Darüber hinaus bestand bei Patienten

mit cHPT im Vergleich zu den gematchten Kontrollpersonen ein höherer diastolischer Blutdruck trotz einer häufigeren Einnahme antihypertensiver Medikamente. Auch in dieser Arbeit vorgestellten Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen zeigten Patienten mit cHPT einen signifikant höheren Blutdruck in der Ruheblutdruckmessung sowie eine häufigere Einnahme antihypertensiver Medikamente. Somit kann die höhere Prävalenz für Nierenfunktionseinschränkungen durch eine häufiger bestehende arterielle Hypertonie bedingt sein. Interessanterweise bestand in unserer Studie wie auch in publizierten Studien zu Patienten mit Hyperparathyreoidismus und der gesunden Normalbevölkerung ein positiver Zusammenhang zwischen der eGFR und der Kalziumausscheidung im Sammelurin, der möglicherweise auf eine höhere glomerulär filtrierte Kalziummenge bei einer höheren eGFR zurückzuführen ist (159–161). Außerdem zeigten Patienten mit cHPT signifikant höhere Phosphat- und niedrigere Magnesiumspiegel als die gesunden Kontrollpersonen. Die Wirkungen von Hyperphosphatämie und Hypomagnesiämie auf die Nierenfunktion wurden bisher nicht in Patienten mit cHPT, sondern vor allem in der Normalbevölkerung untersucht. Hyperphosphatämie erhöht das Risiko für Nierenfunktionsstörungen durch die Störung der Endothelfunktion der glomerulären Filtrationsbarriere (162). Hypomagnesiämie kann einen zusätzlichen Risikofaktor für chronische Niereninsuffizienz durch endotheliale Dysfunktion, Inflammation und vaskuläre Verkalkung darstellen (163).

Die Rolle von PTH auf die Nierenfunktion bei Patienten mit cHPT ist weiterhin unklar. PTH bindet an den PTH1-Rezeptor an glomerulären Endothelzellen und proximalen Tubuluszellen und induziert den Einbau von Transportern zur Kalziumreabsorption und Phosphatexkretion (164,165). Bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus zeigten einige Studien eine signifikante Reduktion der Nierenfunktion nach Parathyreoidektomie (166,167), andere zeigten einen positiven Effekt der Parathyreoidektomie auf die Nierenfunktion (165,168,169). In kürzlich veröffentlichten Studien wiesen Patienten mit cHPT und einer PTH-Ersatztherapie im Vergleich zu Patienten mit cHPT unter konventioneller Therapie ein geringeres Risiko für eine Abnahme der Nierenfunktion auf (89,90). Als mögliche Ursachen dafür wurde eine geringeres Auftreten einer Hyperkalziurie, die Normalisierung der Serumelektrolytspiegel wie Kalzium- und Phosphat Spiegel und eine mögliche Vasodilatation der Glomeruli durch PTH diskutiert (89).

Im Gegensatz zu dieser Würzburger Studie zeigten andere Studien mit Patienten mit cHPT einen Zusammenhang zwischen der Nierenfunktion und dem Serumkalzium

(11,58,76,126) oder dem Kalzium-Phosphat-Produkt (58,74) auf. Auch die Einnahme von aktivem Vitamin D (58,74) und die fraktionellen Phosphatausscheidung (68) wurde in manchen Studien mit einer Nierenfunktionseinschränkung assoziiert. Darüber hinaus konnte in dieser Würzburger Studie kein Zusammenhang zwischen Nierenfunktionseinschränkungen und renalen Kalzifikationen gezeigt werden.

In dieser prospektiven Studie wurde bei 156 Patienten mit cHPT eine Nierensonographie durchgeführt. Dies ist damit eine der größten Studienkohorten, die systematisch mit einer Nierensonographie untersucht wurde. In bisher publizierten prospektiven Studien erfolgte eine Nierensonographie bei 76 bis 165 Patienten mit cHPT (6,66–68,73). Die Nierensonographie zeigte in dieser Studie bei insgesamt 9,6% der Patienten renale Kalzifikationen, in 3,2% lag eine Nephrolithiasis und in 7,0% der Fälle eine Nephrokalzinose vor (ein Patient wies sowohl eine Nephrolithiasis und eine Nephrokalzinose auf). Saha et al. beobachteten ähnliche Ergebnisse bei 165 Patienten mit nicht-postoperativem cHPT. 11% wiesen renale Kalzifikationen auf, davon 5% eine Nephrolithiasis und 7% eine Nephrokalzinose (68). In retrospektiven Studien wurden höhere Prävalenzen für renale Kalzifikationen von 31% bis 51% beschrieben (7,63,69). Die höheren Zahlen sind auf das retrospektive Studiendesign zurückzuführen: Eine Nierensonographie wurde nur bei 33-48% der eingeschlossenen Patienten mit cHPT durchgeführt. Dies kann zu einer Stichprobenverzerrung führen, indem mehr Patienten mit bereits vermuteten Nierenerkrankungen eine Nierensonographie erhielten und damit auch bei einem höheren Anteil der Patienten eine Nierenerkrankung festgestellt wurde. In der gesunden Normalbevölkerung beträgt die Prävalenz für Nephrolithiasis 4,7% in Deutschland (170) und 8,4% in den USA (171). Im Vergleich zu diesen Daten trat in der Würzburger Studie nicht häufiger Nephrolithiasis bei Patienten mit cHPT auf. Dieses Ergebnis wird durch Saha et al. unterstützt, die bei 165 Patienten mit nicht-operativem cHPT kein häufigeres Auftreten von Nephrolithiasis beobachteten als bei gesunden Kontrollpersonen (68). Im Gegensatz dazu wurde in einigen prospektiven und retrospektiven Studien bei Patienten mit cHPT zwei- bis viermal häufiger als in gesunden Kontrollpersonen eine Nephrolithiasis nachgewiesen (66,72,73,172). Hinsichtlich einer Nephrokalzinose scheint das Risiko für Patienten mit cHPT erhöht zu sein. Eine retrospektive Analyse ergab ein sieben- bis zehnmal höheres Risiko für eine Nephrokalzinose für Patienten mit cHPT im Vergleich zu nicht gematchten Kontrollen (172). Saha et al beobachteten bei 7% der Patienten mit cHPT eine Nephrokalzinose,

im Vergleich dazu wies keine der gematchten Kontrollpersonen eine Nephrokalzinose auf (68).

Prädiktoren und Risikofaktoren für renale Kalzifikationen sind weiterhin größtenteils unklar.

In dieser Studie wiesen Patienten mit renalen Kalzifikationen eine signifikant höhere Kalziumausscheidung im Sammelurin und Spontanurin sowie einen höheren Kalzium-Kreatinin-Quotienten auf als Patienten ohne renale Kalzifikationen. Auch die Menge der täglichen Diuretikum-Einnahme war bei Patienten mit renalen Kalzifikationen signifikant höher. Dies ist jedoch eher eine Folge als eine Ursache der renalen Kalzifikationen. Um die tägliche Kalziumausscheidung zu reduzieren, kann die tägliche Dosis eines Thiaziddiuretikums erhöht werden. Auch in der logistischen Regressionsanalyse bestand ein Zusammenhang zwischen der Kalziumausscheidung im Sammelurin und renalen Kalzifikationen.

Ähnlich zu den hier vorgestellten Ergebnissen beobachteten vier weitere Studien mit 55-544 Patienten mit cHPT eine höhere Kalziumausscheidung bei Patienten mit Nephrolithiasis und/oder Nephrokalzinose (57,67,68,77). Zwar konnte in anderen Studien kein Zusammenhang zwischen der Kalziumausscheidung und dem Auftreten renaler Kalzifikationen aufgezeigt werden, jedoch untersuchten diese Studien kleinere Patientenkohorten mit 89-166 Patienten (66,69,73).

In dieser Studie bestand mit 40% eine hohe Prävalenz an Hyperkalziurie bei Patienten mit cHPT. Damit bestätigt die Würzburger Studie bereits publizierte Studien mit kleineren Studienkohorten, die eine Hyperkalziurie bei 36% bis 54% der Patienten beobachteten. Außerdem stellt die positive Korrelation der täglichen Kalziumausscheidung mit dem Albumin-korrigierten Kalzium im Serum in dieser hier präsentierten Studie die Bedeutung dieses Elektrolytwertes und seiner sorgfältigen Überwachung heraus. Die hohe Zahl der Patienten mit cHPT mit einer Hyperkalziurie unter bestehender konventioneller Therapie einschließlich eines Thiaziddiuretikums in 27% der Fälle zeigt, dass die konventionelle Therapie das Auftreten einer Hyperkalziurie nicht ausreichend verhindern kann. Darüber hinaus bestand bei 52% der Patienten mit cHPT unter einer Therapie mit einem Thiaziddiuretikum weiterhin eine Hyperkalziurie. Diese Ergebnisse stellen in Frage, ob die Therapie mit Thiaziddiuretika erfolgreich eine Hyperkalziurie behandeln kann. Damit stellt möglicherweise die PTH-Ersatztherapie, die in einigen Studien eine Reduktion der täglichen Kalziumausscheidung sowie eine Normalisierung der Serumelektrolyte zeigte, eine wirksame Therapieoption zur Vermeidung renaler Kalzifikationen dar (83–87).

Neben der Kalziumausscheidung im Sammelurin war auch ein niedriges Serummagnesium in der logistischen Regressionsanalyse ein Prädiktor für renale Kalzifikationen. Damit ist dies die erste Studie, die einen Zusammenhang zwischen renalen Kalzifikationen und Hypomagnesiämie bei Patienten mit cHPT darstellt. Bisher zeigten vor allem Studien mit Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, dass niedrige Magnesiumspiegel im Blut mit vaskulären und ektopen Kalzifikationen assoziiert sind (129,130,148,173). Wie bereits oben beschrieben, wirkt Magnesium durch die Bildung besser löslicher Magnesium-Phosphat-Komplexe und der Aktivierung des CaSR protektiv bei der Entstehung von Kalzifikationen (129,130,148,149). Die Hypomagnesiämie kann eine Folge der fehlenden PTH-Wirkung darstellen, so dass dies ein weitere Argument für eine PTH-Ersatztherapie anstelle einer Magnesiumsubstitution darstellen könnte.

Wie in der logistischen Regressionsanalyse dieser Studie wurde bereits in einer publizierten Studie eine längere Krankheitsdauer als ein möglicher Risikofaktor für renale Kalzifikationen beschrieben (77).

Im Gegensatz zu anderen Studien stellten in der Würzburger Studie weder ein höheres Kalzium-Phosphat-Produkt noch eine Hyperphosphatämie Prädiktoren für renale Kalzifikationen dar. Eine indische Studie mit 165 Patienten mit cHPT zeigte eine Assoziation zwischen renalen Kalzifikationen und einem höheren Kalzium-Phosphat-Produkt (68), eine retrospektive Auswertung von 29 Kindern mit cHPT eine Assoziation mit dem Grad Hyperkalziämie und Hyperphosphatämie (126). Jedoch untersuchten sowohl Levy et al. als auch Saha et al. fast ausschließlich Patienten mit nicht-postoperativem cHPT. Gegensätzliche Ergebnisse zeigte eine retrospektive Analyse von 166 Patienten mit cHPT (69). Hier waren das Serumphosphat und Kalzium-Phosphat-Produkt bei Patienten mit Kalzifikationen signifikant niedriger als bei Patienten ohne renale Kalzifikationen. Dieser Effekt war laut den Autoren der Publikation möglicherweise auf das Studiendesign einer retrospektiven Querschnittstudie zurückzuführen, die Hypophosphatämie könnte sowohl Folge als auch Ursache der Kalzifikationen sein. In dieser hier präsentierten Studie lag bei keinem Patienten mit cHPT ein Kalzium-Phosphat-Produkt über der oberen Normgrenze von $4,4 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$. Dies zeigt, dass der aktuelle Grenzwert des Kalzium-Phosphat-Produkts zur Überwachung der Patienten hinsichtlich des Auftretens renaler Kalzifikationen möglicherweise nicht geeignet ist.

Darüber hinaus zeigten in Übereinstimmung mit den hier präsentierten Ergebnissen auch andere Studien keine Assoziation renaler Kalzifikationen mit dem Albumin-korrigierten Kalzium im Serum, dem Vitamin-D-Status und der Nierenfunktion (66,69).

4.3 Klinische Schlussfolgerung

Für die Entstehung kardiovaskulärer und renaler Erkrankung scheinen die beim cHPT vorliegenden Elektrolytstörungen mit einer Hyperphosphatämie und Hypomagnesiämie sowie der PTH-Mangel wichtig zu sein.

Phosphat steigert die Produktion des Vasokonstriktors Endothelin-1, beeinträchtigt die Endothel-abhängige Vasodilatation und kann so die Entstehung arterieller Hypertonie als auch Nierenfunktionsstörungen begünstigen (98,136–139,162). Außerdem entsteht durch eine Bindung von Phosphat mit Kalzium Hydroxylapatit, welches sich in Gefäßen und an Herzklappen ablagert und zu vaskulären und valvulären Kalzifikationen führt (136,145–147).

Im Gegensatz zu Phosphat verhindert Magnesium die Bildung von Kalzifikationen, indem es Kalzium in Kalzium-Phosphat-Komplexen ersetzt, die als Magnesium-Phosphat-Komplexen eine bessere Löslichkeit aufweisen (130,148,149,153). Es aktiviert den CaSR und hemmt dadurch sowohl die osteogene Differenzierung der Gefäßmuskelzellen als auch den Kalziumeinstrom in die Zellen (129). Darüber hinaus wirkt es antioxidativ, antiinflammatorisch und vasodilatativ. Eine Hypomagnesiämie kann durch die entstehende endotheliale Dysfunktion und Inflammation das Auftreten von arterieller Hypertonie und Nierenfunktionsstörung begünstigen (141,163).

Parathormon scheint möglicherweise einen Einfluss auf die Morphologie des Herzens sowie auf das Risiko für arterielle Hypertonie zu haben. Es aktiviert im Myokard die Proteinkinase C und induziert so, unabhängig von einer Hyperkalzämie, eine myokardiale Hypertrophie (33,35). Ferner wirkt es vasodilatierend, somit begünstigt ein PTH-Mangel womöglich die Entstehung arterieller Hypertonie (33).

Aufgrund der Auswirkungen der Elektrolytstörungen bei Patienten mit cHPT stellt sich therapeutisch die Frage, wie diesen begegnet werden kann. Eine Möglichkeit ist der Ausgleich der Elektrolytstörungen im Rahmen einer konventionellen Therapie durch die Substitution von Magnesium sowie einer phosphatarmen Diät. Eine erhöhte Kalziumausscheidung kann durch die Gabe eines Thiaziddiuretikums reduziert werden. Jedoch weist die konventionelle Therapie Grenzen auf, einerseits durch z.B. eine Dosislimitation der Magnesiumsupplementation aufgrund einer schlechten Verträglichkeit und fehlenden Aufnahme großer Mengen. Andererseits ist eine

Reduktion des Serumphosphats durch eine phosphatarme Diät aufgrund z.B. fehlender Compliance oder anderer Lebensmittelunverträglichkeiten nicht bei jedem Patienten durchführbar. Auch die Reduktion der Kalziumausscheidung durch Thiaziddiuretika wurde bisher nicht in größeren Studien mit Patienten mit cHPT gezeigt (174–178).

Möglicherweise hat die PTH-Ersatztherapie, sowohl durch die Normalisierung der Elektrolytspiegel als auch durch die Wirkung von PTH selbst, eine günstige Wirkung auf die Entstehung von Komorbiditäten bei Patienten mit cHPT. Es liegen aktuell nur wenige Langzeitdaten zu kardiovaskulären und renalen Komorbiditäten unter PTH-Ersatztherapie vor, jedoch zeigten kürzlich veröffentlichte retrospektive Studien ein geringeres Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen bei Patienten mit cHPT unter PTH-Ersatztherapie (88–90). Weitere Studien zur Wirkung der PTH-Ersatztherapie auf Komorbiditäten im Vergleich zur konventionellen Therapie sollten auch in einem prospektiven und longitudinalen Studiensetting erfolgen.

Dennoch scheint die Überwachung der Serumelektrolyte wie Kalzium, Phosphat und Magnesium sowie der Kalziumausscheidung im Urin zur Prävention von Arrhythmien bei QTc-Zeit-Verlängerung, renaler Insuffizienz und vaskulären, valvulären und renaler Kalzifikationen notwendig und essenziell.

4.4 Stärken und Limitationen dieser Arbeit

4.4.1 Stärken dieser Arbeit

Diese Arbeit ist bisher die größte prospektive Studie, die systematisch kardiovaskuläre und renale Erkrankungen bei Patienten mit chronischem cHPT untersuchte. Dabei erfolgte die Erfassung des kardiovaskulären Status mithilfe verschiedener Untersuchungsmethoden wie EKG, Echokardiographie und Langzeitblutdruckmessung. Auch der renale Status wurde mit verschiedenen Untersuchungsmethoden wie laborchemischen Analysen und der Nierensonographie erhoben. Eine zentrale Stärke dieser Studie ist die Durchführung der Nierensonographie bei 93% der Studienpopulation. Der hohe Anteil reduziert eine mögliche Selektion hinsichtlich Patienten mit einem schwereren cHPT.

Darüber hinaus erfolgte ein Vergleich zu einer gematchten Kontrollgruppe einer bevölkerungsbasierten Studie. Hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen konnten durch das 1:3 Matching Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, ein bestehender Diabetes mellitus oder eine bestehende Dyslipidämie als Ursache für Unterschiede zwischen Patienten mit cHPT und den Kontrollen ausgeschlossen werden. Durch den Ausschluss aller Patienten und Kontrollpersonen mit einem

Schilddrüsenkarzinom in der Anamnese konnte sowohl das Karzinom an sich als auch die zum Teil resultierende therapeutische TSH-Suppression als Ursache für die beschriebenen Unterschiede zwischen Patienten mit cHPT und Kontrollpersonen ausgeschlossen werden.

Auch hinsichtlich der renalen Funktion wurde ein 1:3 Matching hinsichtlich der Merkmale Altersgruppe, Geschlecht, BMI, Rauchen, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie durchgeführt. Dadurch konnten wiederum diese Faktoren als Ursache der höheren Rate an Nierenfunktionseinschränkungen bei Patienten mit cHPT ausgeschlossen werden. Diese Studie ist die erste Studie, die kardiovaskuläre und renale Erkrankungen bei Patienten mit cHPT im Vergleich zu einer großen gut gematchten Kontrollgruppe vergleicht.

4.4.2 Limitationen dieser Arbeit

Auch bei dieser Arbeit gibt es einige Limitationen.

Es erfolgten nicht alle Untersuchungen am Tag der Vorstellung in der Ambulanz. Die 24-Stunden Blutdruckmessung sowie der 24-Stunden Sammelurin wurden einige Tage vor dem Untersuchungstag in der Ambulanz erhoben. Darüber hinaus nahmen einige Patienten mit cHPT antihypertensive Medikamente wie Diuretika oder Beta-Blocker aus anderen Gründen als eine arterielle Hypertonie ein, zum Beispiel aufgrund einer Hyperkalziurie oder Tachykardie. Dies konnte nicht genau differenziert werden, aus diesem Grund erfolgte der Ausschluss von Thiaziddiuretika aus dem Merkmal „antihypertensive Therapie“.

Die kleine Gruppe von 12 Patienten, in denen renale Kalzifikationen nachgewiesen wurden, erschwert die Identifikation von Risikofaktoren für renale Kalzifikationen. Zur Identifizierung solcher Risikofaktoren ist ein longitudinales prospektives Studiendesign notwendig, während in dieser Studie Querschnittsdaten vorlagen.

Es wurden alle Patienten, in deren Arztbriefen der Universitätsklinik Würzburg seit 2014 die Diagnose „Hypoparathyreoidismus“ oder „Pseudohypoparathyreoidismus“ aufgeführt wurde, kontaktiert. Die freiwillige Teilnahme an dieser Studie an einem Universitätsklinikum kann jedoch eine gewisse Selektion verursachen. Dennoch war es möglich, eine vergleichsweise große Kohorte in einem prospektiven Rahmen zu rekrutieren. Außerdem nahmen einige Patienten an dieser Studie teil, die zuvor nicht regelmäßig in der Uniklinik Würzburg aufgrund des cHPT behandelt wurden.

Auch hinsichtlich des Vergleichs mit der SHIP-TREND Kohorte können Unterschiede in der Datenerhebung oder in der Anpassung der Daten zwischen den Patienten mit cHPT

und den Kontrollen von SHIP-TREND nicht ausgeschlossen werden. Die Anamnesebögen, Geräte und Untersucher unterschieden sich in beiden Studien. Allerdings wurde die Untersuchung beider Studienkohorten durch qualifiziertes Personal entsprechend standardisierten Leitlinien erhoben und ausgewertet. Außerdem wurden in beiden Studien die gleichen Definitionen und Gleichungen zur Festlegung der Studienendpunkte angewandt.

Die SHIP-TREND Kohorte weist eine höhere Prävalenz für arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und makrovaskuläre Erkrankungen auf als die Studienkohorte der KORA-Studie, einer bevölkerungsbasierten Beobachtungsstudie aus Süddeutschland (179–181). In der Würzburger Studie wurde nicht häufiger eine arterielle Hypertonie bei Patienten mit cHPT als bei den Kontrollen von SHIP beobachtet. Aufgrund der regionalen Unterschiede der Häufigkeit kardiovaskulärer Erkrankungen kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei einem Vergleich der Würzburger Patienten mit cHPT mit einer Kontrollgruppe aus der Region signifikante Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz arterieller Hypertonie und der Einnahme antihypertensiver Medikation bestünden. Nichtsdestotrotz, dies ist die erste und einer der größten prospektiven Studien mit einer nach verschiedenen Einflussfaktoren gematchten Vergleichsgruppe.

4.5 Ausblick

Aus dieser Arbeit ergeben sich weitere interessante Fragestellungen.

Zur weiteren Erfassung des kardiovaskulären Status ist die Durchführung eines 24-Stunden-EKGs sowie einer Duplex-Sonographie sinnvoll. Damit könnten mögliche Arrhythmien, die durch eine Hypokalzämie bzw. QT-Zeit-Verlängerung verursacht werden können, beobachtet werden. Außerdem könnte so auch eine Quantifizierung der Atherosklerose der Karotiden erfolgen und vaskuläre Kalzifikationen genauer untersucht werden.

Darüber hinaus sollte ein Vergleich der Langzeitblutdruckmessung sowie der Nierenultraschalluntersuchung der Patienten mit cHPT mit einer gesunden Kontrollgruppe erfolgen, um das Risiko für arterielle Hypertonie und renale Kalzifikationen genauer zu erfassen. Ein Vergleich der Patienten mit cHPT mit einer Kontrollgruppe aus Süddeutschland, besonders hinsichtlich der kardiovaskulären Erkrankungen, ist aufgrund der regionalen Unterschiede der kardiovaskulären Erkrankungen sinnvoll. Dafür würden sich beispielsweise die bevölkerungsbasierten Studien KORA oder die „Häufigkeit und

Einflussfaktoren auf frühe Stadien A und B der Herzinsuffizienz in der Bevölkerung“ (STAAB) -Studie eignen.

Ferner ergeben sich interessante Fragestellungen hinsichtlich der Wirkung verschiedener Elektrolyte und von PTH auf den Prozess der valvulären, vaskulären und renalen Kalzifikationen. Diese Wirkungen sollten sowohl in Experimenten als auch in weiteren Studien untersucht werden.

Auch die Wirksamkeit der Therapie mit Thiaziddiuretika auf die Kalziumausscheidung ist weiterhin nicht eindeutig, dazu sind Studien mit einer größeren Kohorte notwendig.

Außerdem sollte der Zusammenhang zwischen renalen Kalzifikationen und Niereninsuffizienz in großen prospektiven Studien untersucht werden, so dass die Prävention und das Management beider Komplikationen verbessert werden können.

5. Zusammenfassung / Conclusion

Der cHPT ist eine seltene Erkrankung, die durch zu niedriges Kalzium im Serum aufgrund einer zu geringen PTH-Sekretion über 6 Monate charakterisiert ist. Die Standardtherapie besteht aus einer Substitution mit Kalzium und aktivem Vitamin D (5). Dennoch treten auch bei Patienten mit einem gut kontrollierten cHPT Komorbiditäten und Langzeitkomplikationen wie renale Insuffizienz, renale Kalzifikationen und kardiovaskuläre Erkrankungen auf, die jedoch bisher kaum in prospektiven Studien untersucht wurden (6–11).

Ziel dieser Arbeit war es daher, im Rahmen einer systematischen und prospektiv erfassten Studie das Auftreten kardiovaskulärer und renaler Komorbiditäten bei Patienten mit cHPT zu untersuchen und mögliche Prädiktoren für diese zu ermitteln. Außerdem erfolgte ein Vergleich mit gematchten Kontrollgruppen der deutschen Normalbevölkerung mithilfe der SHIP-TREND Studie.

Die systematische Untersuchung der kardiovaskulären und renalen Komorbiditäten erfolgte mithilfe laborchemischer Analysen, ausführliche Medikamentenanamnese sowie eines EKG, Ruhe-Blutdruckmessung, Langzeitblutdruckmessung, Echokardiographie und Nierenultraschall.

Diese Studie ist die erste Studie, die kardiovaskuläre und renale Erkrankungen bei Patienten mit cHPT einer großen, gut gematchten Kontrollgruppe gegenüberstellt. Durch das 1:3 Matching konnten Risikofaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Rauchen, ein bestehender Diabetes mellitus, eine bestehende Dyslipidämie oder eine arterielle Hypertonie als Ursache für Unterschiede zwischen Patienten mit cHPT und der Kontrollgruppe ausgeschlossen werden. Durch den Ausschluss aller Patienten und Kontrollpersonen mit einem Schilddrüsenkarzinom in der Anamnese konnte außerdem sowohl das Karzinom an sich als auch die zum Teil resultierende therapeutische TSH-Suppression als Ursache für die beschriebenen Unterschiede hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen ausgeschlossen werden.

Zur Untersuchung möglicher Risikofaktoren für das Auftreten renaler Kalzifikationen erfolgte ein Subgruppenvergleich zwischen den Patienten mit cHPT und mit oder ohne renale Kalzifikationen sowie eine logistische Regressionsanalyse.

Patienten mit cHPT zeigten trotz bestehender Therapie sowohl eine signifikant höhere QTc-Zeit als auch eine höhere Prävalenz für QTc-Zeit-Verlängerung als die gesunden Kontrollpersonen. Außerdem bestand eine inverse Korrelation der QTc-Zeit mit dem Serumkalzium. In dieser Studie wurden bei Patienten mit cHPT nicht häufiger Arrhythmien beobachtet. Dennoch sollten aufgrund des bekannten erhöhten Risikos für

Torsade de Pointes Arrhythmien bei QTc-Zeit-Verlängerung Medikamente, die zusätzlich die QTc-Zeit verlängern, nur nach strenger Indikationsstellung eingesetzt werden.

In dieser Studie wiesen die Patienten mit cHPT signifikant höhere systolische und diastolische Blutdruckwerte auf trotz tendenziell, jedoch nicht signifikant, häufigerer Einnahme antihypertensiver Medikamente. In der Langzeitblutdruckmessung zeigten 42% der Patienten eine Hypertonie Grad I und 20% eine Hypertonie Grad II. Aufgrund fehlender Daten erfolgte kein Vergleich der Ergebnisse der Langzeitblutdruckmessung mit einer gesunden Kontrollgruppe. Dennoch zeigte die hier dargestellte Studie, dass Patienten mit cHPT möglicherweise ein höheres Risiko für arterielle Hypertonie aufweisen, weitere Untersuchungen und besonders ein Vergleich der Ergebnisse der Langzeitblutdruckmessung sind notwendig. Darüber hinaus wiesen Patienten mit cHPT und mit und ohne antihypertensive Therapie ähnliche Ergebnisse in der Langzeitblutdruckmessung auf, so dass eine regelmäßige Reevaluation sowie Anpassung der antihypertensiven Therapie im klinischen Alltag erfolgen sollte.

Die Echokardiographie zeigte keine Einschränkung der systolischen Funktion bei Patienten mit cHPT im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe, jedoch bestand häufiger ein E/A-Quotient $<0,8$ als ein Hinweis für eine eingeschränkte diastolische Relaxationsfähigkeit. Außerdem lag eine geringere linksventrikuläre Masse sowie eine geringere Prävalenz für linksventrikuläre Hypertrophie bei Patienten mit cHPT vor. Ferner lagen bei Patienten mit cHPT signifikant häufiger Klappenstenosen vor.

Eine renale Insuffizienz lag bei 21% der Patienten mit cHPT vor. Damit unterstützt die hier vorgestellte bisher publizierte prospektive Studien, außerdem war die hier beobachtete Prävalenz sehr viel geringer als in einer viel zitierten retrospektiven Studie, die eine Prävalenz von 41% beobachtete (7). Dennoch lag bei Patienten mit cHPT signifikant häufiger eine Nierenfunktionseinschränkung vor als bei gesunden Kontrollpersonen. Auch die Prävalenz renaler Kalzifikationen war in dieser Studie mit 9,6% geringer als in älteren retrospektiven Studien, die renale Kalzifikationen bei 31% bis 51% der Patienten mit cHPT beschrieben (7,63,69).

Mögliche Risikofaktoren für das Auftreten kardiovaskulärer und renaler Komorbiditäten bei cHPT sind weiterhin unklar. In dieser Studie zeigte sich eine mögliche Assoziation zwischen den Elektrolytstörungen wie Hyperphosphatämie und Hypomagnesiämie, der Hyperkalziurie und dem PTH-Mangel mit valvulären, vaskulären und renalen Kalzifikationen sowie den Blutdruckwerten und der Nierenfunktion. Darüber hinaus fand

sich eine hohe Prävalenz für eine Hyperkalziurie bei Patienten mit cHPT, unabhängig von einer Therapie mit einem Thiaziddiuretikum.

Demnach erscheint eine Überwachung der Serumelektrolyte sowie der Kalziumausscheidung im Urin notwendig und essenziell. Auch die Bedeutung der PTH-Ersatztherapie, die zu einer Normalisierung der Serumelektrolyte und der Kalziumausscheidung führt, ist weiterhin im Hinblick auf die Prävention kardiovaskulärer und renaler Erkrankungen unklar.

cHPT is a rare disease characterized by low serum calcium due to an inappropriate low PTH secretion over 6 months. The current standard therapy consists of supplementation of calcium and active vitamin D (5). However, even patients with well-controlled HPT suffer from comorbidities and long-term complications such as renal insufficiency, renal calcifications and cardiovascular disease which have not been investigated in prospective studies yet (6,8–11).

Therefore, the aim of this study was to investigate the occurrence of cardiovascular and renal comorbidities in patients with cHPT and to identify possible predictors for these in a systematic and prospective study. In addition, a comparison with matched control groups of the German normal population was performed using the SHIP-TREND study. Systematic investigation of cardiovascular and renal comorbidities was performed using laboratory chemistry analysis, detailed medication history as well as ECG, resting blood pressure measurement, long-term blood pressure measurement, echocardiography and renal ultrasonography.

This study is the first to compare cardiovascular and renal disease in patients with cHPT to a large, well-matched control group. The 1:3 matching excluded risk factors such as age, sex, BMI, smoking, existing diabetes mellitus, existing dyslipidemia or arterial hypertension as causes of differences between patients with cHPT and the control group. Furthermore, by excluding all patients and control subjects with a history of thyroid carcinoma, both the carcinoma and the resulting therapeutic TSH suppression could be excluded as a cause for the described differences regarding cardiovascular diseases.

To investigate possible risk factors for the occurrence of renal calcifications, a subgroup comparison between patients with cHPT and with or without renal calcifications as well as a logistic regression analysis was performed.

Patients with cHPT showed both a significantly higher QTc time and a higher prevalence for QTc time prolongation than healthy controls despite existing therapy. In addition, there was an inverse correlation of QTc time with serum calcium. In this study,

arrhythmias were not observed more frequently in patients with cHPT. Nevertheless, because of the known increased risk for torsade de pointes arrhythmias with QTc time prolongation, drugs that additionally prolong QTc time should be used only after strict indication.

In this study, patients with cHPT had significantly higher systolic and diastolic blood pressure values and there was also a trend toward more frequent use of antihypertensive medication, although this was not significant. In long-term blood pressure measurement, 42% of patients showed grade I hypertension and 20% showed grade II hypertension. Due to lack of data, no comparison of the results of long-term blood pressure measurement with a healthy control group was made. Nevertheless, the study presented here showed that patients with cHPT may be at higher risk for arterial hypertension, further investigation and especially comparison of the results of long-term blood pressure measurement are necessary. Furthermore, patients with cHPT and with and without antihypertensive therapy showed similar results in long-term blood pressure measurement concluding regular reevaluation as well as adjustment of antihypertensive therapy should be performed in clinical routine.

Echocardiography showed no limitation of systolic function in patients with cHPT compared with the healthy control group, but there was more frequently an E/A ratio <0.8 as an indication of impaired diastolic relaxation capacity. In addition, a lower left ventricular mass and a lower prevalence for left ventricular hypertrophy were present in patients with cHPT. Furthermore, valve stenosis was significantly more frequent in patients with cHPT.

Renal insufficiency was present in 21% of patients with cHPT. Thus, the prospective study presented here supports previously published prospective studies; moreover, the prevalence observed here was much lower than in a widely cited retrospective study that observed a prevalence of 41% (7). Nevertheless, patients with cHPT were significantly more likely to have renal function impairment than healthy controls. The prevalence of renal calcifications in this study was also lower (9.6%) than in older retrospective studies that described renal calcifications in 31% to 51% of patients with cHPT (7,63,69).

Possible risk factors for the occurrence of cardiovascular and renal comorbidities in cHPT remain unclear. In this study, a possible association between electrolyte disturbances such as hyperphosphatemia and hypomagnesemia, hypercalciuria, and PTH deficiency with valvular, vascular, and renal calcifications as well as blood pressure levels and renal function was shown. In addition, a high prevalence for hypercalciuria was found in patients with cHPT, independent of therapy with a thiazide diuretic.

Accordingly, monitoring of serum electrolytes as well as urinary calcium excretion appears necessary and essential. Also, the importance of PTH replacement therapy leading to normalization of serum electrolytes and calcium excretion remains unclear regarding prevention of cardiovascular and renal disease.

6. Literaturverzeichnis

1. Gronemeyer K, Fuss CT, Hermes F, Plass A, Koschker AC, Hannemann A, et al. Renal complications in chronic hypoparathyroidism – a systematic cross-sectional assessment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14(November):1–11.
2. Astor MC, Løvas K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and health-related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3045–53.
3. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2284–99.
4. Shoback D. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med*. 2008;359(4):391–403.
5. Bilezikian JP. Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(6):1–15.
6. Arlt W, Fremerey C, Callies F, Reincke M, Schneider P, Timmermann W, et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol*. 2002;146(2):215–22.
7. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-Term Follow-Up of Patients with Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4507–14.
8. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Cardiovascular and renal complications to postsurgical hypoparathyroidism: A Danish nationwide controlled historic follow-up study. *J Bone Miner Res*. 2013;28(11):2277–85.
9. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. The Epidemiology of Nonsurgical Hypoparathyroidism in Denmark: A Nationwide Case Finding Study. *J Bone Miner Res*. 2015;30(9):1738–44.
10. Gosmanova EO, Chen K, Ketteler M, Rejnmark L, Mu F, Swallow E, et al. Risk of Cardiovascular Conditions in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther*. 2021;38(8):4246–57.
11. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese CJ, Abraham KJ, Leese GP. Increased mortality and morbidity in patients with chronic hypoparathyroidism: A population-based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(2):285–92.
12. Avsar A, Dogan A, Tavli T. A Rare Cause of Reversible Dilated Cardiomyopathy: Hypocalcemia. *Echocardiography*. 2004;21(7):609–12.
13. da Silva Santos T, de Carvalho AC. Hypocalcemic cardiomyopathy - A rare and reversible entity. *Am J Emerg Med*. 2022;51:426.e1-426.e3.

14. Fisher NG, Armitage A, McGonigle RJ, Gilbert TJ. Hypocalcaemic Cardiomyopathy; the relationship between myocardial damage, left ventricular function, calcium and ECG changes in a patient with idiopathic hypocalcaemia. *Eur J Heart Fail.* 2001;3(3):373–6.
15. Fuss CT, Kroiss M, Hahner S, Fassnacht M. Hormone und Herz – spannende Fälle aus dem klinischen Alltag. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2021;146(05):323–9.
16. Hurley K, Baggs D. Hypocalcemic cardiac failure in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2005;28(2):155–9.
17. Kazmi AS, Wall BM. Reversible congestive heart failure related to profound hypocalcemia secondary to hypoparathyroidism. *Am J Med Sci.* 2007;333(4):226–9.
18. Kudoh C, Tanaka S, Marusaki S, Takahashi N, Miyazaki Y, Yoshioka N, et al. Hypocalcemic Cardiomyopathy in a Patient with Idiopathic Hypoparathyroidism. *Intern Med.* 1992;31(4):561–8.
19. Mönig H, Föh KP, Schulte HM, Simon R. Hypocalcämische Kardiomyopathie als Ursache einer schweren Linksherzinsuffizienz. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift.* 2008;119(38):1270–5.
20. Rallidis LS, Gregoropoulos PP, Papasteriadis EG. A case of severe hypocalcaemia mimicking myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 1997;61(1):89–91.
21. Solzbach U, Kitterer H-R, Haas H. Reversible congestive heart failure in severe hypocalcemia. *Herz.* 2010;35(7):507–11.
22. Hakami Y, Khan A. Hypoparathyroidism. In: *Frontiers of Hormone Research.* 2019. p. 109–26.
23. Bove-Fenderson E, Mannstadt M. Hypocalcemic disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2018;32(5):639–56.
24. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker R V., Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(1):17055.
25. Marx SJ. Hyperparathyroid and Hypoparathyroid Disorders. *N Engl J Med.* 2000;343(25):1863–75.
26. Usdin TB, Gruber C, Bonner TI. Identification and Functional Expression of a Receptor Selectively Recognizing Parathyroid Hormone, the PTH2 Receptor. *J Biol Chem.* 1995;270(26):15455–8.
27. Gafni RI, Collins MT. Hypoparathyroidism. Solomon CG, editor. *N Engl J Med.* 2019;380(18):1738–47.

28. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of hypoparathyroidism: Present and future. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2313–24.
29. Laver D. REGULATION OF RYANODINE RECEPTORS FROM SKELETAL AND CARDIAC MUSCLE DURING REST AND EXCITATION. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006;33(11):1107–13.
30. Behrends JC, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, Grissmer S, et al. *Duale Reihe Physiologie*. 4. Auflage. *Duale Reihe Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2021.
31. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2017;13(2):49.
32. Rampe D, Lacerda AE, Dage RC, Brown AM. Parathyroid hormone: an endogenous modulator of cardiac calcium channels. *Am J Physiol Circ Physiol*. 1991;261(6):H1945–50.
33. Schlüter K-D, Piper HM. Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res*. 1998;37(1):34–41.
34. Monego G, Arena V, Pasquini S, Stigliano E, Fiaccavento R, Leone O, et al. Ischemic injury activates PTHrP and PTH1R expression in human ventricular cardiomyocytes. *Basic Res Cardiol*. 2009;104(4):427–34.
35. Symons C, Fortune F, Greenbaum RA, Dandona P. Cardiac hypertrophy, hypertrophic cardiomyopathy, and hyperparathyroidism - an association. *Br Heart J*. 1985;54(5):539–42.
36. Pang PKT, Wang R, Shan J, Karpinski E, Benishin CG. Specific inhibition of long-lasting, L-type calcium channels by synthetic parathyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci*. 1990;87(2):623–7.
37. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res*. 2011;26(10):2317–37.
38. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, Van Biesen W, et al. European Society of Endocrinology clinical guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(2):G1–20.
39. Harsløf T, Rolighed L, Rejnmark L. Huge variations in definition and reported incidence of postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *Endocrine*. 2019;64(1):176–83.

40. Nagel K, Hendricks A, Lenschow C, Meir M, Hahner S, Fassnacht M, et al. Definition and diagnosis of postsurgical hypoparathyroidism after thyroid surgery: meta-analysis. *BJS Open*. 2022;6(5):1–15.
41. Powers J, Joy K, Ruscio A, Lagast H. Prevalence and Incidence of Hypoparathyroidism in the United States Using a Large Claims Database. *J Bone Miner Res*. 2013;28(12):2570–6.
42. Cianferotti L, Marcucci G, Brandi ML. Causes and pathophysiology of hypoparathyroidism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2018;32(6):909–25.
43. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, Manai R, Biondi P, Nieddu L, et al. The Epidemiology of Hypoparathyroidism in Italy: An 8-Year Register-Based Study. *Calcif Tissue Int*. 2017;100(3):278–85.
44. Nakamura Y, Matsumoto T, Tamakoshi A, Kawamura T, Seino Y, Kasuga M, et al. Prevalence of Idiopathic Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism in Japan. *J Epidemiol*. 2000;10(1):29–33.
45. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Pseudohypoparathyroidism – epidemiology, mortality and risk of complications. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016;84(6):904–11.
46. Cianferotti L. Classification of Hypoparathyroid Disorders. In: *Frontiers of Hormone Research*. 2019. p. 127–38.
47. Vetter T, Lohse MJ. Magnesium and the parathyroid. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2002;11(4):403–10.
48. Siraj N, Hakami Y, Khan A. Medical Hypoparathyroidism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018;47(4):797–808.
49. Pasieka JL, Wentworth K, Yeo CT, Cremers S, Dempster D, Fukumoto S, et al. Etiology and Pathophysiology of Hypoparathyroidism: A Narrative Review. *J Bone Miner Res*. 2022;37(12):2586–601.
50. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker R V., et al. Management of Hypoparathyroidism: Summary Statement and Guidelines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2273–83.
51. Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR. Interpretation of Serum Calcium in Patients with Abnormal Serum Proteins. *BMJ*. 1973;4(5893):643–6.
52. Giusti F, Brandi ML. Clinical Presentation of Hypoparathyroidism. In: *Frontiers of Hormone Research*. 2019. p. 139–46.
53. Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L, Rejnmark L. Postsurgical Hypoparathyroidism-Risk of Fractures, Psychiatric Diseases, Cancer, Cataract,

- and Infections. *J Bone Miner Res.* 2014;29(11):2504–10.
54. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(6):838–47.
 55. Sikjaer T, Moser E, Rolighed L, Underbjerg L, Bislev LS, Mosekilde L, et al. Concurrent Hypoparathyroidism Is Associated With Impaired Physical Function and Quality of Life in Hypothyroidism. *J Bone Miner Res.* 2016;31(7):1440–8.
 56. David K, Moyson C, Vanderschueren D, Decallonne B. Long-term complications in patients with chronic hypoparathyroidism: a cross-sectional study. *Eur J Endocrinol.* 2019;180(1):71–8.
 57. Lopes MP, Kliemann BS, Bini IB, Kulchetscki R, Borsani V, Savi L, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab.* 2016;60(6):532–6.
 58. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res.* 2018;33(5):822–31.
 59. Kim SH, Rhee Y, Kim YM, Won YJ, Noh J, Moon H, et al. Prevalence and complications of nonsurgical hypoparathyroidism in Korea: A nationwide cohort study. *PLoS One.* 2020;15(5):1–10.
 60. Wang Y, He K, Wang O, Lin X, Chen S, Jiang Y, et al. Manifestations of left ventricular dysfunction and arrhythmia in patients with chronic hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: a preliminary study. *BMC Endocr Disord.* 2020;20(1):61.
 61. Pamuk N, Akkan T, Dağdeviren M, Koca AO, Beyan E, Ertuğrul DT, et al. Central and peripheral blood pressures and arterial stiffness increase in hypoparathyroidism. *Arch Endocrinol Metab.* 2020;64(4):374–82.
 62. Polonine S, de Santa Rosa RG, Farias MLF, Garcia MI, Gomes CP, Gottlieb I, et al. Hyperphosphatemia is associated with cardiac valve calcification in chronic hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2022;
 63. Gronskaia S, Melnichenko G, Rozhinskaya L, Grebennikova T, Mamedova E, Pigarova E, et al. A registry for patients with chronic hypoparathyroidism in Russian adults. *Endocr Connect.* 2020;9(7):627–36.
 64. Khan SR, Pearle MS, Robertson WG, Gambaro G, Canales BK, Doizi S, et al. Kidney stones. *Nat Rev Dis Prim.* 2016;2(1):16008.
 65. Shavit L, Jaeger P, Unwin RJ. What is nephrocalcinosis? *Kidney Int.*

- 2015;88(1):35–43.
66. Meola A, Vignali E, Matrone A, Cetani F, Marcocci C. Efficacy and safety of long-term management of patients with chronic post-surgical hypoparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2018;41(10):1221–6.
 67. Khan AA, AbuAlrob H, Punthakee Z, Shrayyef M, Werfalli R El, Kassem H Al, et al. Canadian national hypoparathyroidism registry: an overview of hypoparathyroidism in Canada. *Endocrine*. 2021;72(2):553–61.
 68. Saha S, Kandasamy D, Sharma R, Bal C, Sreenivas V, Goswami R. Nephrocalcinosis, renal dysfunction, and calculi in patients with primary hypoparathyroidism on long-term conventional therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4):E1215–24.
 69. Ridder LO, Harsløf T, Sikjær T, Underbjerg L, Rejnmark L. Determinants of hypercalciuria and renal calcifications in chronic hypoparathyroidism: A cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(2):286–94.
 70. Zanchetta MB, Robbiani D, Oliveri B, Giacoia E, Frigeri A, Kallsbrum S, et al. Hipopara-Red, Real Life Experience in 322 Patients With Hypoparathyroidism. *J Endocr Soc*. 2021;5(2):1–9.
 71. Gosmanova EO, Chen K, Rejnmark L, Mu F, Swallow E, Briggs A, et al. Risk of Chronic Kidney Disease and Estimated Glomerular Filtration Rate Decline in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther*. 2021;38(4):1876–88.
 72. Swartling O, Evans M, Spelman T, Kamal W, Kämpe O, Mannstadt M, et al. Kidney Complications and Hospitalization in Patients With Chronic Hypoparathyroidism: A Cohort Study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(10):e4098–105.
 73. Mazoni L, Matrone A, Apicella M, Saponaro F, Borsari S, Pardi E, et al. Renal complications and quality of life in postsurgical hypoparathyroidism: a case–control study. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(3):573–82.
 74. Coudenys E, Meerhaeghe T Van, Unuane D, Buyl R, Bravenboer B. Long-Term Treatment with Calcitriol in Postsurgical Hypoparathyroidism Leads to Renal Function Decline. *Horm Metab Res*. 2019;51(6):362–6.
 75. Leidig-Bruckner G, Bruckner T, Raue F, Frank-Raue K. Long-Term Follow-Up and Treatment of Postoperative Permanent Hypoparathyroidism in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: Differences in Complete and Partial Disease. *Horm Metab Res*. 2016;48(12):806–13.

76. Gosmanova EO, Ayodele O, Chen K, Cook EE, Mu F, Young JA, et al. Association of Calcium and Phosphate Levels with Incident Chronic Kidney Disease in Patients with Hypoparathyroidism: A Retrospective Case-Control Study. Karalliedde J, editor. *Int J Endocrinol.* 2022;2022:1–10.
77. Kovaleva E V., Eremkina AK, Elfimova AR, Krupinova JA, Bibik EE, Maganeva IS, et al. The Russian Registry of Chronic Hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 16;13(2):1–11.
78. Khan AA, Guyatt G, Ali DS, Bilezikian JP, Collins MT, Dandurand K, et al. Management of Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2022;37(12):2663–77.
79. Winer KK, Ko CW, Reynolds JC, Dowdy K, Keil M, Peterson D, et al. Long-Term Treatment of Hypoparathyroidism: A Randomized Controlled Study Comparing Parathyroid Hormone-(1–34) Versus Calcitriol and Calcium. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(9):4214–20.
80. Puliani G, Hasenmajer V, Simonelli I, Sada V, Pofi R, Minnetti M, et al. Safety and Efficacy of <sc>PTH</sc> 1-34 and 1-84 Therapy in Chronic Hypoparathyroidism: A Meta-Analysis of Prospective Trials. *J Bone Miner Res.* 2022;37(7):1233–50.
81. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD, et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1(4):275–83.
82. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: A randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2358–70.
83. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Zhang C, Ives R, Tulley A, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): A prospective four-year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):137–44.
84. Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, Valkusz Z. An Open-Label Extension Study of Parathyroid Hormone Rhpth(1-84) in Adults with Hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2016;22(5):523–32.
85. Rubin MR, Cusano NE, Fan WW, Delgado Y, Zhang C, Costa AG, et al. Therapy of hypoparathyroidism with PTH(1-84): A prospective six year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2742–50.
86. Tay Y-KD, Tabacco G, Cusano NE, Williams J, Omeragic B, Majeed R, et al. Therapy of Hypoparathyroidism With rhPTH(1-84): A Prospective, 8-Year

- Investigation of Efficacy and Safety. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5601–10.
87. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, Bone H, Denham D, Levine MA, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5136–47.
 88. Ayodele O, Mu F, Berman R, Swallow E, Rejnmark L, Gosmanova EO, et al. Lower Risk of Cardiovascular Events in Adult Patients with Chronic Hypoparathyroidism Treated with rhPTH(1–84): A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2022;39(8):3845–56.
 89. Ayodele O, Rejnmark L, Mu F, Lax A, Berman R, Swallow E, et al. Five-Year Estimated Glomerular Filtration Rate in Adults with Chronic Hypoparathyroidism Treated with rhPTH(1-84): A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2022 Nov 26;39(11):5013–24.
 90. Rejnmark L, Ayodele O, Lax A, Mu F, Swallow E, Gosmanova EO. The risk of chronic kidney disease development in adult patients with chronic hypoparathyroidism treated with rhPTH(1-84): A retrospective cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2023 Apr 28;98(4):496–504.
 91. Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ, Irani D, Anderson L, Levy E, et al. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3694–9.
 92. Sikjaer T, Rolighed L, Hess A, Fuglsang-Frederiksen A, Mosekilde L, Rejnmark L. Effects of PTH(1–84) therapy on muscle function and quality of life in hypoparathyroidism: results from a randomized controlled trial. *Osteoporos Int.* 2014;25(6):1717–26.
 93. BfArM. Einstellung der Produktion von NATPAR (Parathormon) Ende 2024 und Update zum Lieferengpass bei der 100-Mikrogramm-Dosis [Internet]. 2022. Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2022/rhb-natpar.html>
 94. Khan AA, Bilezikian JP, Brandi ML, Clarke BL, Gittoes NJ, Pasieka JL, et al. Evaluation and Management of Hypoparathyroidism Summary Statement and Guidelines from the Second International Workshop. *J Bone Miner Res.* 2022;37(12):2568–85.
 95. Khan AA, Rubin MR, Schwarz P, Vokes T, Shoback DM, Gagnon C, et al. Efficacy

- and Safety of Parathyroid Hormone Replacement With TransCon PTH in Hypoparathyroidism: 26-Week Results From the Phase 3 PaTHway Trial. *J Bone Miner Res.* 2023;38(1):14–25.
96. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *Eur J Endocrinol.* 2022;186(2):R33–63.
 97. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. 2018.
 98. Levey AS. A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation. *Ann Intern Med.* 1999;130(6):461.
 99. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang Y (Lucy), Hendriksen S, et al. Using Standardized Serum Creatinine Values in the Modification of Diet in Renal Disease Study Equation for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247–54.
 100. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604.
 101. Foley KF, Boccuzzi L. Urine Calcium: Laboratory Measurement and Clinical Utility. *Lab Med.* 2010;41(11):683–6.
 102. Ehrlich K, Morbach C, Reiter T, Heuschmann PU, Hannemann A, Fassnacht M, et al. Rationale and design of the cardiovascular status in patients with endogenous cortisol excess study (CV-CORT-EX): a prospective non-interventional follow-up study. *BMC Endocr Disord.* 2021;21(1):11.
 103. Bazett HC. The time relations of the blood-pressure changes after excision of the adrenal glands, with some observations on blood volume changes. *J Physiol.* 1920;53(5):320–39.
 104. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *J Hypertens.* 2007;25(6):1105–87.
 105. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of

- Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. Hypertension. 2018;71(6):E13–115.
106. Boyce AM, Shawker TH, Hill SC, Choyke PL, Hill MC, James R, et al. Ultrasound is Superior to Computed Tomography for Assessment of Medullary Nephrocalcinosis in Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):989–94.
 107. Volzke H, Alte D, Schmidt CO, Radke D, Lorbeer R, Friedrich N, et al. Cohort Profile: The Study of Health in Pomerania. *Int J Epidemiol.* 2011;40(2):294–307.
 108. Völzke H, Schössow J, Schmidt CO, Jürgens C, Richter A, Werner A, et al. Cohort Profile Update: The Study of Health in Pomerania (SHIP). *Int J Epidemiol.* 2022;51(6):e372–83.
 109. WHO Collaborating Centre for Drug Statistic Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2022. Oslo, Norway; 2021.
 110. Winter T, Friedrich N, Lamp S, Schäfer C, Schattschneider M, Bollmann S, et al. The Integrated Research Biobank of the University Medicine Greifswald. *Open J Bioresour.* 2020;7:1–6.
 111. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Topic E 14 The Clinical Evaluation of QT / QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs (CHMP/ICH/2/04). 2005;
 112. van Bommel JH, Kors JA, van Herpen G. Methodology of the Modular ECG Analysis System MEANS. *Methods Inf Med.* 1990;29(04):346–53.
 113. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for Quantitation of the Left Ventricle by Two-Dimensional Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2(5):358–67.
 114. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28(1):1-39.e14.
 115. Murphy B, Fraeman KH, Waltham E. A general SAS® macro to implement optimal N : 1 propensity score matching within a maximum radius. 2017;812:1–13.
 116. Giudicessi JR, Noseworthy PA, Ackerman MJ. The QT Interval. *Circulation.* 2019;139(24):2711–3.
 117. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al.

- Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277–314.
118. Silbiger JJ. Pathophysiology and Echocardiographic Diagnosis of Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019;32(2):216-232.e2.
 119. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol.* 1986;57(6):450–8.
 120. Reichek N, Devereux RB. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. *Circulation.* 1981;63(6):1391–8.
 121. Verbraecken J, Van de Heyning P, De Backer W, Van Gaal L. Body surface area in normal-weight, overweight, and obese adults. A comparison study. *Metabolism.* 2006;55(4):515–24.
 122. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography’s Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiograph. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440–63.
 123. Völzke H, Stritzke J, Kuch B, Schmidt CO, Lüdemann J, Döring A, et al. Regional differences in the prevalence of left ventricular hypertrophy within Germany. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(3):392–400.
 124. Bergstralh EJ, Kosanke JL. Greedy Methods. In: *Handbook of Approximation Algorithms and Metaheuristics.* Chapman and Hall/CRC; 2007. p. 73–86.
 125. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7(1):1–59.
 126. Levy I, Licht C, Daneman A, Sochett E, Harrington J. The Impact of Hypoparathyroidism Treatment on the Kidney in Children: Long-Term Retrospective Follow-Up Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(11):4106–13.
 127. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Cardiovascular findings in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: A cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;90(4):592–600.

128. Hisamatsu T, Miura K, Fujiyoshi A, Kadota A, Miyagawa N, Satoh A, et al. Serum magnesium, phosphorus, and calcium levels and subclinical calcific aortic valve disease: A population-based study. *Atherosclerosis*. 2018;273:145–52.
129. Hénaut L, Massy ZA. Magnesium as a Calcification Inhibitor. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(3):281–90.
130. Kanbay M, Goldsmith D, Uyar ME, Turgut F, Covic A. Magnesium in chronic kidney disease: Challenges and opportunities. *Blood Purif*. 2010;29(3):280–92.
131. Newman DB, Fidahussein SS, Kashiwagi DT, Kennel KA, Kashani KB, Wang Z, et al. Reversible cardiac dysfunction associated with hypocalcemia: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Heart Fail Rev*. 2014;19(2):199–205.
132. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet*. 1999;354(9190):1625–33.
133. AKIYAMA T, BATCHELDER J, WORSMAN J, WESTONMOSES H, JEDLINSKI M. Hypocalcemic torsades de pointes. *Adv Free Radic Biol Med*. 1989;22(1):89–92.
134. Haverkamp W, Haverkamp F, Breithardt G. Medikamentenbedingte QT-Verlängerung und Torsade de pointes. *Dtsch Arztebl*. 2002;99(28–29):A1972–1979.
135. Fuss CT, Engbers S, Reisch N, Hannemann A, Völzke H, Grabe HJ, et al. Subjective Health Status, Life Performance and Complications in Chronic Hypoparathyroidism - a German Multicenter Survey (in preparation).
136. Zhou C, Shi Z, Ouyang N, Ruan X. Hyperphosphatemia and Cardiovascular Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9(3):1–11.
137. Olmos G, Martínez-Miguel P, Alcalde-Estevez E, Medrano D, Sosa P, Rodríguez-Mañas L, et al. Hyperphosphatemia induces senescence in human endothelial cells by increasing endothelin-1 production. *Aging Cell*. 2017;16(6):1300–12.
138. Mizuno M, Mitchell JH, Crawford S, Huang C-L, Maalouf N, Hu M-C, et al. High dietary phosphate intake induces hypertension and augments exercise pressor reflex function in rats. *Am J Physiol Integr Comp Physiol*. 2016;311(1):R39–48.
139. Houde M, Desbiens L, D'Orléans-Juste P. Endothelin-1. In: *Advances in Pharmacology*. 2016. p. 143–75.
140. Chrysant SG, Chrysant GS. Association of hypomagnesemia with cardiovascular diseases and hypertension. *Int J Cardiol Hypertens*. 2019;1(March):100005.
141. Sontia B, Touyz RM. Role of magnesium in hypertension. *Arch Biochem Biophys*.

- 2007;458(1):33–9.
142. Nielsen CV, Underbjerg L, Grove-Laugesen D, Sikjaer T, Rejnmark L. Lower Leg Arterial Calcifications Assessed by High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography in Hypoparathyroid and Pseudohypoparathyroid Patients. *Calcif Tissue Int.* 2021;108(6):775–84.
 143. Agarwal P, Prakash M, Singhal M, Bhadada S, Gupta Y, Khandelwal N. To assess vascular calcification in the patients of hypoparathyroidism using multidetector computed tomography scan. *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19(6):785.
 144. Lorente-Poch L, Rifà-Terricabras S, Sancho JJ, Torselli-Valladares D, González-Ortiz S, Sitges-Serra A. Prevalence of basal ganglia and carotid artery calcifications in patients with permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Endocr Connect.* 2020;9(10):955–62.
 145. Giachelli CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int.* 2009;75(9):890–7.
 146. Hejlesen J, Underbjerg L, Gjørup H, Bloch-Zupan A, Sikjaer T, Rejnmark L, et al. Dental Findings in Patients With Non-surgical Hypoparathyroidism and Pseudohypoparathyroidism: A Systematic Review. *Front Physiol.* 2018;9(6):1–15.
 147. Bäck M, Michel J-B. From organic and inorganic phosphates to valvular and vascular calcifications. *Cardiovasc Res.* 2021;117(9):2016–29.
 148. Jiang Q, Uitto J. Restricting dietary magnesium accelerates ectopic connective tissue mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum (*Abcc6*^{-/-}). *Exp Dermatol.* 2012;21(9):694–9.
 149. Schäfer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein α 2-Heremans-Schmid glycoprotein/ fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest.* 2003;112(3):357–66.
 150. Stefenelli T, Abela C, Frank H, Koller-Strametz J, Globits S, Bergler-Klein J, et al. Cardiac Abnormalities in Patients with Primary Hyperparathyroidism: Implications for Follow-Up. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):106–12.
 151. Linefsky JP, O'Brien KD, Sachs M, Katz R, Eng J, Michos ED, et al. Serum phosphate is associated with aortic valve calcification in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis.* 2014;233(2):331–7.
 152. Linefsky JP, OBrien KD, Katz R, De Boer IH, Barasch E, Jenny NS, et al. Association of serum phosphate levels with aortic valve sclerosis and annular calcification. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(3):291–7.
 153. Dritsa V, Pissaridi K, Koutoulakis E, Mamarelis I, Kotoulas C, Anastassopoulou J.

- An infrared spectroscopic study of aortic valve. A possible mechanism of calcification and the role of magnesium salts. *In Vivo (Brooklyn)*. 2014;28(1):91–8.
154. Kassis N, Hariri EH, Karrthik AK, Ahuja KR, Layoun H, Saad AM, et al. Supplemental calcium and vitamin D and long-term mortality in aortic stenosis. *Heart*. 2022;108(12):964–72.
 155. Bhakta M, Bruce C, Messika-Zeitoun D, Bielak L, Sheedy PF, Peyser P, et al. Oral calcium supplements do not affect the progression of aortic valve calcification or coronary artery calcification. *J Am Board Fam Med*. 2009;22(6):610–6.
 156. Lewis JR, Radavelli-Bagatini S, Rejnmark L, Chen JS, Simpson JM, Lappe JM, et al. The Effects of Calcium Supplementation on Verified Coronary Heart Disease Hospitalization and Death in Postmenopausal Women: A Collaborative Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):165–75.
 157. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ*. 2011 Apr 19;342:d2040.
 158. Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, Grey A, MacLennan GS, Gamble GD, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ*. 2010;341(jul29 1):c3691–c3691.
 159. Taylor JM, Kieneker LM, de Borst MH, Visser ST, Kema IP, Bakker SJL, et al. Urinary Calcium Excretion and Risk of Chronic Kidney Disease in the General Population. *Kidney Int Reports*. 2017;2(3):366–79.
 160. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L. Predictors of Renal Function and Calcifications in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(9):3574–83.
 161. Cirillo M, Bilancio G, Cavallo P, Giordano F, Iesce G, Costanzo S, et al. Reduced Kidney Function and Relative Hypocalciuria—Observational, Cross-Sectional, Population-Based Data. *J Clin Med*. 2020;9(12):4133.
 162. Moon H, Chin HJ, Na KY, Joo KW, Kim YS, Kim S, et al. Hyperphosphatemia and risks of acute kidney injury, end-stage renal disease, and mortality in hospitalized patients. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–7.
 163. Ikee R. Cardiovascular disease, mortality, and magnesium in chronic kidney disease: growing interest in magnesium-related interventions. *Ren Replace Ther*. 2018;4(1):1.

164. Lee M, Partridge NC. Parathyroid hormone signaling in bone and kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18(4):298–302.
165. Verdelli C, Corbetta S. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):R39–52.
166. Belli M, Martin RM, Brescia MDEG, Nascimento CP, Neto LMM, Arap SS, et al. Acute and long-term kidney function after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *PLoS One*. 2020;15(12):1–19.
167. García-Martín F, Guadalix S, García-Boyano F, Melón Peña N, Martínez Pueyo JI, Callejas Martínez R, et al. ¿Mejora la función renal tras la paratiroidectomía en el hiperparatiroidismo primario? *Nefrología*. 2019;39(2):160–7.
168. Nair CG, Babu M, Jacob P, Menon R, Mathew J, Unnikrishnan. Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of Parathyroidectomy: A retrospective Cohort Study. *Int J Surg*. 2016;36:383–7.
169. Liang C-C, Yeh H-C, Lo Y-C, Chou C-Y, Yen T-H, Tsai H-C, et al. Parathyroidectomy slows renal function decline in patients with primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(4):755–63.
170. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P. Study on the Prevalence and Incidence of Urolithiasis in Germany Comparing the Years 1979 vs. 2000. *Eur Urol*. 2003;44(6):709–13.
171. Scales CD, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS. Prevalence of Kidney Stones in the United States. *Eur Urol*. 2012;62(1):160–5.
172. Ketteler M, Chen K, Gosmanova EO, Signorovitch J, Mu F, Young JA, et al. Risk of Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis in Patients with Chronic Hypoparathyroidism: A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther*. 2021;38(4):1946–57.
173. van den Broek FAR, Beems RB, VanTintelen G, Lemmens AG, Fielmich-Bouwman AXM, Beynen AC. Co-variance of chemically and histologically analysed severity of dystrophic cardiac calcification in mice. *Lab Anim*. 1997;31(1):74–80.
174. Porter RH, Cox BG, Heaney D, Hostetter TH, Stinebaugh BJ, Suki WN. Treatment of Hypoparathyroid Patients with Chlorthalidone. *N Engl J Med*. 1978;298(11):577–81.
175. BRESLAU N, MOSES AM. Renal Calcium Reabsorption Caused by Bicarbonate and by Chlorothiazide in Patients with Hormone Resistant (Pseudo)

- Hypoparathyroidism*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978;46(3):389–95.
176. Costanzo LS, Moses AM, Rao KJ, Weiner IM. Dissociation of calcium and sodium clearances in patients with hypoparathyroidism by infusion of chlorothiazide. *Metabolism.* 1975;24(12):1367–73.
177. Rizzoli R, Hugi K, Fleisch H, Bonjour JP. Effect of hydrochlorothiazide on 1,25-dihydroxyvitamin D₃-induced changes in calcium metabolism in experimental hypoparathyroidism in rats. *Clin Sci.* 1981;60(1):101–7.
178. Kurzel RB, Hagen GA. Use of Thiazide Diuretics to Reduce the Hypercalciuria of Hypoparathyroidism During Pregnancy. *Am J Perinatol.* 1990;7(4):333–6.
179. Ptushkina V, Jacobs E, Schipf S, Völzke H, Markus MRP, Nauck M, et al. Regional differences of macrovascular disease in Northeast and South Germany: the population-based SHIP-TREND and KORA-F4 studies. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1331.
180. Stöckl D, Rückert-Eheberg I-M, Heier M, Peters A, Schipf S, Krabbe C, et al. Regional Variability of Lifestyle Factors and Hypertension with Prediabetes and Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus: The Population-Based KORA-F4 and SHIP-TREND Studies in Germany. Jia Z, editor. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156736.
181. Meisinger C, Heier M, Völzke H, Löwel H, Mitusch R, Hense H-W, et al. Regional disparities of hypertension prevalence and management within Germany. *J Hypertens.* 2006;24(2):293–9.

Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

ADH	Autosomal-dominante Hypokalzämie
APS	Autoimmunes Polyglanduläres Syndrom
BD	Blutdruck
BMI	Body Mass Index
BSA	Körperoberfläche
cHPT	chronischer Hypoparathyreoidismus
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
HPT	Hypoparathyreoidismus
HRD – Syndrom	HPT-Intelligenzminderung-Dysmorphie – Syndrom
HDR – Syndrom	HPT-sensorineurale Schwerhörigkeit-Nierendysplasie – Syndrom
KI	Konfidenzintervall
KORA	Kooperative Gesundheitsforschung in der Region Augsburg
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMi	Linksventrikulärer Masseindex
NRK	Keine renale Kalzifikationen
PHP	Pseudohypoparathyreoidismus
PseudoPHP	Pseudopseudohypoparathyreoidismus
PTH	PTH
PTHrP	PTH-related Peptide
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RK	Renale Kalzifikation
rhPTH (1-34)	rekombinantes PTH (1-34)
rhPTH (1-84)	rekombinantes PTH (1-84)
SHIP	Study of Health in Pomerania
TSH	Thyreidea-stimulierendes Hormon

II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Physiologische Funktion des PTHs.

Abbildung 2: Komplikationen und Komorbiditäten des cHPT.

Abbildung 3: Konventionelle Therapie und Therapiemanagement.

Abbildung 4: Rekrutierungsprozess für diese Studie.

Abbildung 5: Auswahl der Studienpopulation für das Matching hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen mit Kontrollen der SHIP-TREND Studie.

Abbildung 6: Auswahl der Studienpopulation für das Matching hinsichtlich renaler Erkrankungen mit Kontrollen der SHIP-TREND Studie.

Abbildung 7: Korrelation zwischen Albumin-korrigiertem Serumkalzium und QTc-Zeit.

Abbildung 8: Klassifikation des Blutdrucks in der 24-Stunden Blutdruckmessung.

Abbildung 9: Korrelation zwischen Albumin-korrigiertem Serumkalzium und 24-Stunden Kalziumausscheidung.

Abbildung 10: Anteil der Patienten mit cHPT mit einer $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ nach Altersgruppen im Vergleich zu gematchten Kontrollen von SHIP-TREND.

Abbildung 11: Verteilung der eGFR, der 24-Stunden Kalziumausscheidung und der Magnesiumkonzentration im Serum bei Patienten mit renalen Kalzifikationen oder ohne renale Kalzifikationen.

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Genetische Ursachen eines cHPT.

Tabelle 2: Formen eines PHP.

Tabelle 3: Studien zu kardiovaskulären Komorbiditäten bei cHPT.

Tabelle 4: Studien zu renalen Komorbiditäten bei cHPT.

Tabelle 5: Allgemeine Charakteristika der Patienten mit cHPT.

Tabelle 6: 24-Stunden Blutdruckmessung in Patienten mit cHPT.

Tabelle 7: Vergleich von Charakteristika hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen zwischen Patienten mit cHPT und Kontrollpersonen.

Tabelle 8: Vergleich von Charakteristika hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen zwischen Patienten mit cHPT und Kontrollpersonen nach Ausschluss eines Schilddrüsenkarzinom in der Anamnese.

Tabelle 9: Vergleich von Charakteristika hinsichtlich renaler Erkrankungen zwischen cHPT-Patienten und Kontrollpersonen.

Tabelle 10: Vergleich von Charakteristika hinsichtlich renaler Erkrankungen zwischen cHPT-Patienten und Kontrollpersonen (nach zusätzlichem Matching nach Thiazideinnahme).

Tabelle 11: Vergleich der Charakteristika zwischen Patienten mit renalen Kalzifikationen (Nephrolithiasis und/oder Nephrokalzinose) und ohne renale Kalzifikationen nach Ausschluss der Patienten mit PTH-Therapie.

Tabelle 12: Logistische Regressionsanalyse mit dem Endpunkt renale Kalzifikationen und den Variablen 24-Stunden Kalziumausscheidung, Serumphosphat, Serummagnesium, Dauer des cHPT und Kalzium-Phosphat-Produkt.

IV Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. S. Hahner für die Einführung in das wissenschaftliche und klinische Arbeiten, die enge Betreuung und die vielen weiterführenden und spannenden Diskussionen. Besonders schätze ich jedoch die enge Zusammenarbeit auch über die Doktorarbeit hinaus.

Darüber hinaus möchte ich mich besonders bei Carmina Teresa Fuß bedanken. Du hattest stets ein offenes Ohr für all meine Fragen – ob fachlicher oder organisatorischer Natur.

Außerdem gilt mein Dank Anke Hannemann für die Durchführung und Auswertung des Matching mit der SHIP-TREND Kohorte.

Herzlich bedanken möchte ich mich außerdem bei Prof. Dr. M. Fassnacht und dem Team der endokrinologischen Ambulanz für die angenehme Atmosphäre, die große Hilfsbereitschaft, die gute Laune und das gute Miteinander.

Abschließend danke ich meiner Familie für die Unterstützung während der Promotion mit vielen Ratschläge, Geduld und Aufmunterung.