

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Nephrologie

**Biochemischer Verlauf der Knochenstoffwechselfparameter bei terminal
niereninsuffizienten Patienten nach Parathyreoidektomie**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Malina Grube
aus Heidelberg
2021

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

DOI: 10.17185/duepublico/76863

URN: urn:nbn:de:hbz:465-20221115-112708-1

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan:	Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer
1. Gutachter:	Herr Priv.-Doz. Dr. med. W. Reinhardt
2. Gutachter:	Herr Prof. Dr. med. B. L. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Mai 2022

Veröffentlichungen:

Postervorstellung: M. Grube, F. Weber, A. L. Kahl, N. Mülling, W. Reinhardt: Effect of High Dose Vitamin D Therapy on the Development of Hungry Bone Disease after Parathyroidectomy in Patients on Chronic Dialysis. 12. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie (DGfN), 1.-4. Oktober 2020, Berlin (Deutschland).
Posternummer: P019

Paper: Grube M, Weber F, Kahl AL, Kribben A, Mülling N, Reinhardt W. Effect of High Dose Active Vitamin D Therapy on the Development of Hypocalcemia After Subtotal Parathyroidectomy in Patients on Chronic Dialysis. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2021; 14: 399-410; <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S334227>

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG.....	8
1.1 Chronische Niereninsuffizienz	8
1.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus	9
1.3 Folgen des sekundären Hyperparathyreoidismus	12
1.3.1 Effekte am Herz-Kreislauf-System	12
1.3.2 Renale Osteopathie.....	13
1.4 Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus	14
1.4.1 Phosphatbinder	14
1.4.2 Vitamin D	15
1.4.3 Calcimimetika.....	17
1.5 Indikation und Zeitpunkt der Operation.....	18
1.6 Postoperativer Verlauf nach Parathyreoidektomie	20
1.6.1 Postoperative Mortalität	21
1.6.2 Änderung des Knochenumbaus.....	21
1.7 Hungry-Bone-Syndrom.....	22
1.7.1 Inzidenz und prognostische Marker des Hungry-Bone-Syndroms	23
2 FRAGESTELLUNGEN	24
3 PATIENTEN UND METHODEN.....	25
3.1 Patientenkollektiv	25

3.2	Datenerhebung.....	26
3.2.1	Klinische Daten	26
3.2.2	Medikation.....	26
3.2.3	Gemessene Routineparameter	27
3.3	Szintigraphie und Sonographie.....	28
3.4	Parathyreoidektomie.....	28
3.5	Statistische Auswertung und Datenbeschreibung	28
4	ERGEBNISSE	30
4.1	Allgemeine Patientencharakteristika	30
4.1.1	Dialysestatus.....	31
4.1.2	Nierengrunderkrankung.....	32
4.1.3	Komorbiditäten.....	34
4.2	Biochemischer Verlauf	36
4.2.1	Calcium.....	36
4.2.2	Calcium im Zusammenhang mit postoperativer Vitamin D Einnahme	37
4.2.3	Phosphat	41
4.2.4	Phosphat im Zusammenhang mit postoperativer Vitamin D Einnahme	42
4.2.5	Parathormon	45
4.2.6	Parathormon im Zusammenhang mit postoperativer Vitamin D Einnahme	46
4.2.7	Alkalische Phosphatase	49
4.2.8	Alkalische Phosphatase im Zusammenhang mit postoperativer Vitamin D Einnahme.....	50
4.3	Medikation.....	52
4.3.1	Alfacalcidol	52
4.3.2	Calciumacetat	53

4.3.3	Zusätzlicher Calciumbedarf.....	55
4.4	Einfluss von präoperativer Cinacalce Einnahme.....	55
4.5	Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms.....	59
4.6	Dauer des stationären Aufenthalts.....	65
5	DISKUSSION.....	66
5.1	Postoperativer Verlauf des Parathormons.....	67
5.2	Postoperativer Verlauf des Calciums.....	69
5.3	Calciumsubstitution und Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms.....	70
5.4	Einfluss von Vitamin D auf den postoperativen Calciumverlauf.....	72
5.5	Postoperativer Verlauf des Phosphats.....	75
5.6	Postoperativer Verlauf der Alkalischen Phosphatase.....	76
5.7	Effekt von präoperativer Cinacalce Einnahme.....	77
5.8	Länge des Krankenhausaufenthalts.....	79
5.9	Postoperative Mortalität.....	79
5.10	Limitationen, Stärken und Ausblick.....	80
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	82
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	83
8	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	92
9	TABELLENVERZEICHNIS.....	93

10	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	94
11	DANKSAGUNG.....	96
12	LEBENS LAUF	97

1 EINLEITUNG

1.1 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz (CNI) ist definiert als abnorme Nierenstruktur oder Nierenfunktion, die länger als drei Monate besteht und mit einer Beeinträchtigung der Gesundheit einhergeht. Eine Vielzahl von Nierenanomalien, die länger als drei Monate bestehen, fallen nicht unter die Kategorie der CNI, weil sie keinen Einfluss auf die Gesundheit haben (Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD Work Group, 2013).

Die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) wird allgemein als der beste Parameter angesehen, um die Nierenfunktion zu bestimmen (Kuhlmann et al., 2015). Anhand dieser wird die CNI in fünf Schweregrade eingeteilt: eine reduzierte Nierenfunktion entspricht einer $GFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, ab einer $GFR < 15 \text{ ml/min/1,73m}^2$ besteht per Definition ein Nierenversagen. Aufgrund der prognostischen Relevanz wird zusätzlich anhand der Albuminurie eine Klassifizierung in die Stadien A1 bis A3 vorgenommen (Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD Work Group, 2013).

Prognosis of CKD by GFR and albuminuria categories: KDIGO 2012

				Persistent albuminuria categories, description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/1.73 m ²), description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60–89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44			
	G4	Severely decreased	15–29			
	G5	Kidney failure	<15			

green, low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); yellow, moderately increased risk; orange, high risk; red, very high risk.

Abbildung 1: Stadien der Chronischen Niereninsuffizienz anhand der GFR und Albuminurie
(Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD Work Group, 2013)

In Deutschland leiden etwa 80.000 Patienten an einer dialysepflichtigen terminalen Niereninsuffizienz und werden durch eine Hämö- oder Peritonealdialyse behandelt. Die Prävalenz nicht dialysepflichtiger Patienten mit leicht bis moderat reduzierter Nierenfunktion ($GFR < 60\text{ml/min/1,73m}^2$), liegt in der Altersgruppe zwischen 18 und 79 Jahren bei 2,3 %. Nach einer Hochrechnung auf die Gesamtpopulation in Deutschland liegt die Prävalenz der Patienten mit einer eingeschränkten GFR oder einer Albuminurie bei 12,7 %. Eine steigende Prävalenz ist mit zunehmendem Alter zu beobachten (Girndt et al., 2016).

Als führenden Ursachen der CNI gelten Diabetes Mellitus und arterielle Hypertonie. Daneben können Glomerulonephritiden und zystische Nierenerkrankungen eine chronische Schädigung der Niere verursachen (Atkins, 2005).

Unabhängig von der Ursache der Nierenerkrankung führt die CNI zu einer Reduktion der endokrinen, exkretorischen und metabolischen Funktion der Niere (Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD Work Group, 2013). Folglich kommt es bei Patienten mit CNI häufiger zu kardiovaskulären Ereignissen und die Anzahl der stationären Aufenthalte sowie die Mortalität sind im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (Go et al., 2004).

1.2 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus (sHPT), eine endokrine Regulationsstörung der Nebenschilddrüsen (NSD), wird durch eine reduzierte Nierenfunktion verursacht und tritt bei Patienten mit CNI gehäuft auf (Evenepoel et al., 2007).

Im Körper wird das physiologische Gleichgewicht zwischen Calcium und Phosphat durch ein Zusammenspiel von Nieren, Knochen, Darm und NSD reguliert. Hierbei nimmt das Parathormon (PTH) eine wichtige Rolle ein, indem es an drei unterschiedlichen Stellen wirkt: Es stimuliert erstens den PTH-Rezeptor am Knochen, was zur Mobilisation von Calcium und Phosphat aus dem Knochen führt. Zweitens steigert PTH die Calciumabsorption und hemmt die Phosphatrückresorption in den Nieren und drittens aktiviert es in den Nieren das Enzym 1-alpha-Hydroxylase, welches Calcitriol (aktives Vitamin D) aus 25-Hydroxycholecalciferol synthetisiert (Kuhlmann et al., 2015).

Innerhalb der letzten 20 Jahre wurde die Rolle des Fibroblastic-Growth-Factor-23 (FGF-23) in der Pathogenese des sHPT zunehmend erforscht. Es stellte sich heraus, dass mit abnehmender Nierenfunktion der FGF-23 ansteigt (Shigematsu et al., 2004). FGF-23 ist ein phosphaturisches Hormon, das von Osteozyten und Osteoblasten, angeregt durch

Hyperphosphatämie, produziert wird. Zusammen mit dem Co-Faktor Klotho blockiert es die Phosphatrückresorption in den distalen Tubuli der Niere und wirkt der Hyperphosphatämie entgegen. Außerdem inhibiert es die Produktion von 1-alpha-Hydroxylase, wodurch weniger Calcitriol synthetisiert wird (Quarles, 2012). FGF-23 scheint neben dem PTH ein potenter Regulator der Vitamin-D- und Phosphathomöostase zu sein (Shimada et al., 2004).

Mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion und dem damit einhergehenden Funktionsverlust von Nephronen, kommt es zu verschiedenen Veränderungen:

1. Reduzierte Phosphatausscheidung mit konsekutivem Phosphatanstieg im Serum (Goldman & Bassett, 1954)
2. Reduzierte Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase (Negrea, 2019)
3. Erniedrigung des Serumcalciumspiegels (Goldman & Bassett, 1954)

Der Phosphatanstieg bewirkt über mehrere Mechanismen die Progression des sHPT. Mittlerweile ist allgemein anerkannt, dass Phosphat die PTH-Produktion direkt stimuliert und die Proliferation der NSD induziert (Almaden et al., 1998). Zusätzlich führt die Hyperphosphatämie zu einer reaktiven Erhöhung des FGF-23 und trägt hierüber zum Fortschreiten des sHPT bei (Quarles, 2012).

Die 1-alpha-Hydroxylase ist ein Enzym, das hauptsächlich in den Nieren zu finden ist und für die Aktivierung des Vitamin D verantwortlich ist. Ein Mangel an 1-alpha-Hydroxylase bedingt durch die CNI führt deshalb zu einem erniedrigten Calcitriol-Spiegel (aktives Vitamin D) (Kuhlmann et al., 2015). Calcitriol stimuliert über den Darm und die Niere die Calcium- und Phosphatresorption (Dusso et al., 2005). Im Rahmen eines sHPT sinkt der Calcitriol-Spiegel ab, folglich wird weniger Calcium resorbiert und das Serumcalcium sinkt (Negrea, 2019). Zusätzlich wirkt Calcitriol über den Vitamin-D-Rezeptor (VDR) an den NSD hemmend auf die PTH Synthese. Der VDR agiert als Liganden gebundener Transkriptionsfaktor, sodass durch seine Aktivierung die Synthese von PTH auf Transkriptionsebene blockiert wird. Durch das Absinken des Calcitriols im Blut entfällt die hemmende Wirkung und es wird mehr PTH synthetisiert (Dusso et al., 2005; Negrea, 2019). Der niedrige Calcitriol-Spiegel wird neben der reduzierten Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase auch durch den erhöhten FGF-23-Spiegel ausgelöst. Gutierrez et al. stellte fest, dass FGF-23 schon vor dem Anstieg des PTH erhöht ist und ein unabhängiger Risikofaktor für erniedrigte Calcitriol-Spiegel ist. Der Einfluss auf den Calcitriolmangel könnte sogar größer sein, als der Einfluss der reduzierten Nierenmasse im Rahmen der CNI (Gutierrez et al., 2005).

Die aus der Hyperphosphatämie und dem Vitamin D Mangel resultierende Hypocalcämie ist ein weiterer Faktor, der zur Pathogenese des sHPT beiträgt. Der Calciummangel führt mittels Aktivierung calciumsensitiver Rezeptoren der NSD zu einer vermehrten PTH-Produktion (Nagano, 2006).

Durch die Erhöhung des PTH und des FGF-23 versucht der Körper die durch die CNI gestörte Phosphat- und Calciumhomöostase, im Gleichgewicht zu halten. Zu Beginn der Nierenerkrankung sind die Calcium- und Phosphatwerte der Patienten oftmals noch im Normalbereich. Mit fortschreitender Verschlechterung der Nierenfunktion kommt es im Serum zum PTH- und Phosphatanstieg sowie zum Calciumabfall (Cunningham et al., 2011). Durch die permanente Stimulation der NSD entwickelt sich eine diffuse Hyperplasie, die in späteren Stadien in eine mono- oder polyklonale, noduläre Hyperplasie fortschreitet. Die oben beschriebenen Veränderungen der Calcium-, Phosphat- und Calcitriolkonzentrationen im Serum sind Auslöser solcher hyperplastischen Veränderungen. Hypertrophe Veränderungen scheinen bei sHPT eine geringere Rolle zu spielen (Drüeke, 2000). Die nodulär durchsetzte NSD besitzt im Vergleich zur gesunden NSD, weniger calciumsensitive und Vitamin-D-Rezeptoren, sodass sich mit fortschreitender Hyperplasie die Dichte an Rezeptoren kontinuierlich vermindert (Yano et al., 2000). Folglich ist die Sensitivität für Calcium und Vitamin D herabgesetzt, es kommt zu einer weiteren Progression des sHPT und die Behandlung wird zunehmend erschwert.

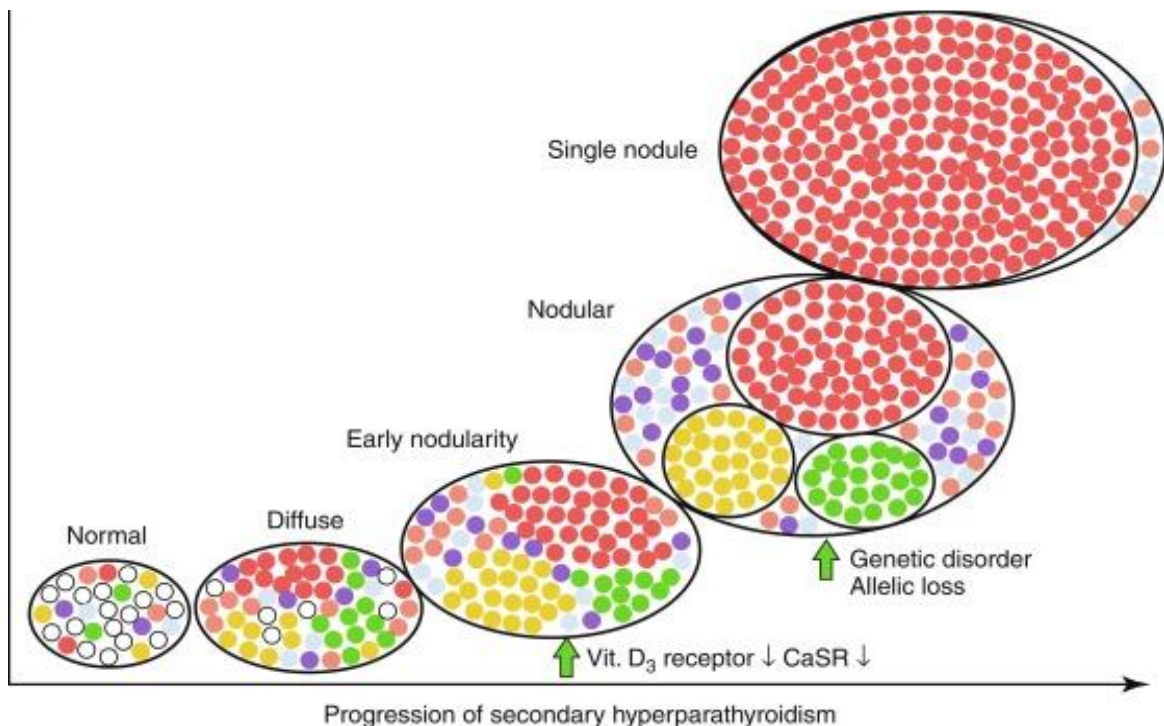


Abbildung 2: Progression des sekundären Hyperparathyroidismus (modifiziert nach (Tominaga et al., 1997))

1.3 Folgen des sekundären Hyperparathyreoidismus

Die Folgen des sHPT werden zusammenfassend als „Chronic Kidney Disease - Mineral and Bone Disorders“ (CKD-MBD) bezeichnet (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, 2017). Durch die Veränderungen in der Calcium- und Phosphathomöostase ist generell die Mortalität erhöht. Je höher der Phosphatwert und das Calcium-Phosphat-Produkt sind, desto höher ist das relative Risiko zu versterben. Ein schwerer HPT (PTH > 900 pg/ml) ist wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko einen plötzlichen Tod zu erleiden assoziiert. Zusätzlich ist bei Patienten mit sHPT eine erhöhte Morbidität mit Knochenschmerzen, Knochenbrüchen, Anämie, Hypertension, Juckreiz und sexueller Dysfunktion zu beobachten und die Hospitalisierungsrate durch kardiovaskuläre sowie frakturbedingte Ereignisse ist erhöht (Block, Klassen et al., 2004).

1.3.1 Effekte am Herz-Kreislauf-System

Kardiovaskuläre Ereignisse sind die führende Todesursache bei Patienten mit Nierenerkrankungen im Endstadium. 72 % der Patienten mit terminaler Nierenerkrankung haben vaskuläre Kalzifizierungen, die zu verringerter Elastizität der Gefäße und erhöhtem Pulsdruck führen (Sigrist et al., 2006).

Bei den Gefäßveränderungen im Rahmen eines sHPT unterscheidet man zwischen Proliferation der Media und Intima. Letztere entspricht der Pathogenese der Atherosklerose, deren Hauptursache die Hyperlipidämie ist. Die Proliferation der Media ist ein spezieller Typ der CNI und wird Mönckeberg-Sklerose genannt (Shigematsu et al., 2017). Sie entsteht durch erhöhte Phosphatspiegel, die zu einer Umwandlung der glatten Muskulatur in den Blutgefäßen von kontraktile Zellen zu Osteoblasten-ähnlichen Zellen führt, die eine extrazelluläre Kollagenmatrix produzieren. Zusätzlich induziert Phosphat die Apoptose glatter Muskulatur. Dies führt zum Verlust von Flexibilität und Kontraktilität der Gefäße (Cozzolino et al., 2019). Calcium fördert die Gefäßproliferation, durch eine vermehrte Produktion von Matrixvesikeln, die einen mineralisierenden Effekt haben. Die Effekte von Calcium und Phosphat auf die Gefäße potenzieren sich, wenn diese zeitgleich erhöht sind (Reynolds et al., 2004).

Viele Patienten mit sHPT leiden zusätzlich an einer linksventrikulären Hypertrophie (LVH), die zu Arrhythmien, diastolischer Dysfunktion, Herzinsuffizienz und plötzlichem Herztod führen kann. 1998 stellten Schlüter und Piper fest, dass PTH und PTH-ähnliche Peptide über eine Aktivierung der Proteinkinase C zu einer Hypertrophie der Herzmuskelzellen führen

(Schlüter & Piper, 1998). Auch Custódio et al. beobachtete, dass erhöhte PTH-Werte zu Hypertrophie von Herzzellen, intestinaler Fibrose und vaskulärer Fibrose führen können und gleichermaßen erhöhte Phosphatwerte zur Hypertrophie von Herzzellen sowie zur Fibrose der Herzzellen beitragen können (Custódio et al., 2012). Außerdem besteht ein Zusammenhang zwischen erhöhtem FGF-23 und einer LVH. FGF-23 stimuliert über die Calcineurin-NFAT Signalkaskade die myokardiale Hypertrophie (Faul et al., 2011). Erhöhte FGF-23- und PTH-Werte sowie eine durch das Nierenversagen verursachte Hypervolämie führen zusammen zu dem Bild der LVH bei Patienten mit sHPT.

1.3.2 Renale Osteopathie

Renale Osteopathie oder Osteodystrophie bezeichnet CNI-bedingte morphologische Knochenveränderungen, die histomorphologisch durch eine Knochenbiopsie darstellbar sind. Die Knochenveränderungen sind sowohl qualitativer (Mikroarchitektur, Kollagen und Mineralisierung) als auch quantitativer (Masse) Natur (Moe, 2017).

Anhand des Knochenumbaus wird die renale Osteopathie in „high-turnover“ und „low-turnover“ Osteopathie eingeteilt. Weitere Klassifikationskriterien sind Mineralisierung und Knochenvolumen. Die „high-turnover“ Osteopathie tritt durch die erhöhte Produktion von PTH auf, welches die Osteoklasten und -blasten stimuliert und in einem erhöhten Knochenabbau resultiert. Es kommt zu einem „Bone-Remodeling“, wobei der Knochenaufbau nicht effektiv genug ist, um den Knochenabbau zu kompensieren, sodass die Patienten das Bild einer „Osteitis fibrosa“ bzw. „Osteodystrophie“ entwickeln (Pasch, 2008). Die „low-turnover“ Osteopathie ist durch niedrige PTH-Werte bedingt und kann nach einer Parathyreoidektomie (PTX) oder bei Patienten mit sHPT nach Therapiebeginn auftreten. Durch die Einnahme von Vitamin-D-Supplementen und Phosphatbindern wird die PTH-Aktivität supprimiert und es kommt zu einer Reduktion des Knochenumbaus. Es entsteht das Bild einer adynamen Knochenerkrankung (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, 2017).

Die Veränderungen an den Knochen, Osteitis fibrosa wie auch die adynamie Knochenerkrankung, führen zu einem erhöhten Risiko für Knochenbrüche und Krankenhausaufenthalte. Die Frakturinzidenz ist bei Patienten mit sHPT im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Die Patienten befinden sich länger in stationärer Behandlung und es entsteht ein enormer Kostenaufwand für das Gesundheitssystem. Tentori et al. stellte fest, dass die Mortalität der Patienten mit Frakturen in den ersten Monaten nach Entlassung dreimal so hoch ist wie bei Dialysepatienten ohne Frakturen (Tentori et al., 2013).

1.4 Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus

Die Therapiemöglichkeiten des sHPT haben sich in den letzten Jahren stetig verbessert. Es gibt eine Vielzahl von Medikamenten, die es ermöglichen den Calcium- und Phosphathaushalt zu regulieren. Trotzdem stellt die optimale Therapie bei jedem Patienten eine Herausforderung dar, die auch von der Mitarbeit des Patienten abhängt. Es ist unter anderem wichtig den Patienten darüber aufzuklären, welchen Einfluss seine Ernährung auf die Kontrolle des sHPT hat. Die Phosphataufnahme über die Nahrung steht hierbei in direktem Verhältnis zu der Phosphatkonzentration im Serum, sodass eine reduzierte Phosphatzufuhr den Verlauf des sHPT positiv beeinflussen kann (Alfieri et al., 2019). Eine Phosphatrestriktion in frühen Stadien der CNI kann einem sHPT entgegenwirken (Slatopolsky, 2011).

Die aktuelle Leitlinie der Kidney Diseases: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group empfiehlt, bei Patienten mit CNI im Stadium 5 das PTH in einem Bereich zu halten, der zwei- bis neunmal höher ist als der altersentsprechende Normwert. Der Calcium- und der Phosphatwert sollten im Normbereich liegen (8,4 bis 9,5 mg/dl [2,10 bis 2,37 mmol/l]) bzw. (3,5 bis 5,5 mg/dl [1,13 bis 1,78 mmol/l]). Ist dies diätisch nicht zu erreichen gibt es verschiedene medikamentöse Behandlungsmöglichkeiten, beginnend von Phosphatbindern, über Vitamin D Präparate zu Calcimimetika (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, 2017).

1.4.1 Phosphatbinder

Phosphatbinder werden eingesetzt, um der Hyperphosphatämie entgegenzuwirken, da die Höhe des Phosphats den Anstieg des PTH proportional beeinflusst (Slatopolsky, 2011).

Die Phosphatbinder werden anhand ihrer Funktionsweise in drei Gruppen unterteilt:

1. Calciumhaltige Phosphatbinder werden oral eingenommen und binden im Gastrointestinal-Trakt (GI-Trakt) das über die Nahrung zugeführte Phosphat, sodass es nicht über den GI-Trakt absorbiert werden kann.
2. Sevelamer Hydrochlorid wirkt als Anionen-Austauscher Harz im GI-Trakt. Es gibt Chlorwasserstoff (HCl) ab und bindet das diätische Phosphat.
3. Lanthanarbonat ist ein seltenes Erdelement, welches im sauren Milieu des GI-Trakts dissoziiert und trivalente Kationen abgibt, die mit Phosphat einen nicht-resorbierbaren Komplex bilden.

Calciumhaltige Phosphatbinder werden meist als Standardtherapie eingesetzt und in vielen randomisierten Studien als Vergleichsgruppe herangezogen. Die von der K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) empfohlene Dosis liegt bei 1500 mg/Tag, was bei Patienten mit ausgeprägter Hyperphosphatämie teilweise nicht ausreichend ist. Da jedoch auch Calcium über den GI-Trakt aufgenommen wird, besteht bei der Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern das Risiko einer Hypercalcämie und der Kalzifizierung von Gefäßen (Sprague, 2007).

In der Literatur zeigen Studien, die Sevelamer mit calciumhaltigen Phosphatbindern im Hinblick auf die Phosphat- sowie PTH-Reduktion untersuchen, verschiedene Ergebnisse, sodass keine Aussage über einen Vor- bzw. Nachteil getroffen werden kann (Sprague, 2007; Navaneethan et al., 2009). Allerdings besteht bei einer Therapie mit Sevelamer das Risiko einer metabolischen Azidose, da HCl nicht spezifisch Phosphat bindet, sondern auch Bicarbonat binden kann. Die Bicarbonat-Werte bei einer Therapie mit Sevelamer sind signifikant niedriger im Vergleich zur Therapie mit calciumhaltigen Phosphatbindern (Sprague, 2007; Navaneethan et al., 2009).

Bei in vitro Versuchen zeigt Lanthancarboxylat von allen drei Gruppen die höchste Effektivität Phosphat zu binden (Sprague, 2007). In vivo scheint die Phosphat- und PTH-Reduktion vergleichbar mit einem calciumhaltigen Phosphatbinder zu sein, jedoch sind die Calciumwerte signifikant niedriger (Navaneethan et al., 2009).

1.4.2 Vitamin D

Es ist nachgewiesen, dass mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion, das aktive Vitamin D sowie auch das inaktive Vitamin D im Serum sinken (Friedl & Zitt, 2017; Negrea, 2019). Der Metabolismus von inaktivem zu aktivem Vitamin D umfasst wie in Abbildung 3 zu sehen mehrere Schritte:

Die inaktive Form des Vitamin D, das sogenannte Vitamin D₃ oder Cholecalciferol kann direkt über die Nahrung aufgenommen werden oder vom Körper mit Hilfe von UVB Strahlung aus 7-Dehydrocholesterol synthetisiert werden. Cholecalciferol wird entweder von Adipozyten gespeichert oder es wird gebunden an das Vitamin-D-bindende-Protein über das Blut zur Leber transportiert. Dort wird es mithilfe des Enzyms P450 zu 25-Hydroxycholecalciferol (25-(OH)D, Calcidiol) hydroxyliert. Dies ist die Hauptspeicherform von Vitamin D und wird zur Messung des Vitamin D-Spiegels genutzt. Die zweite Hydroxylierung geschieht in der Niere, das Enzym 1-alpha Hydroxylase

wandelt 25-Hydroxycholecalciferol in die aktive Form des Vitamin D um, das sogenannte 1,25 Dihydroxycholecalciferol (1,25.(OH)²D, Calcitriol) (Kuhlmann et al., 2015).

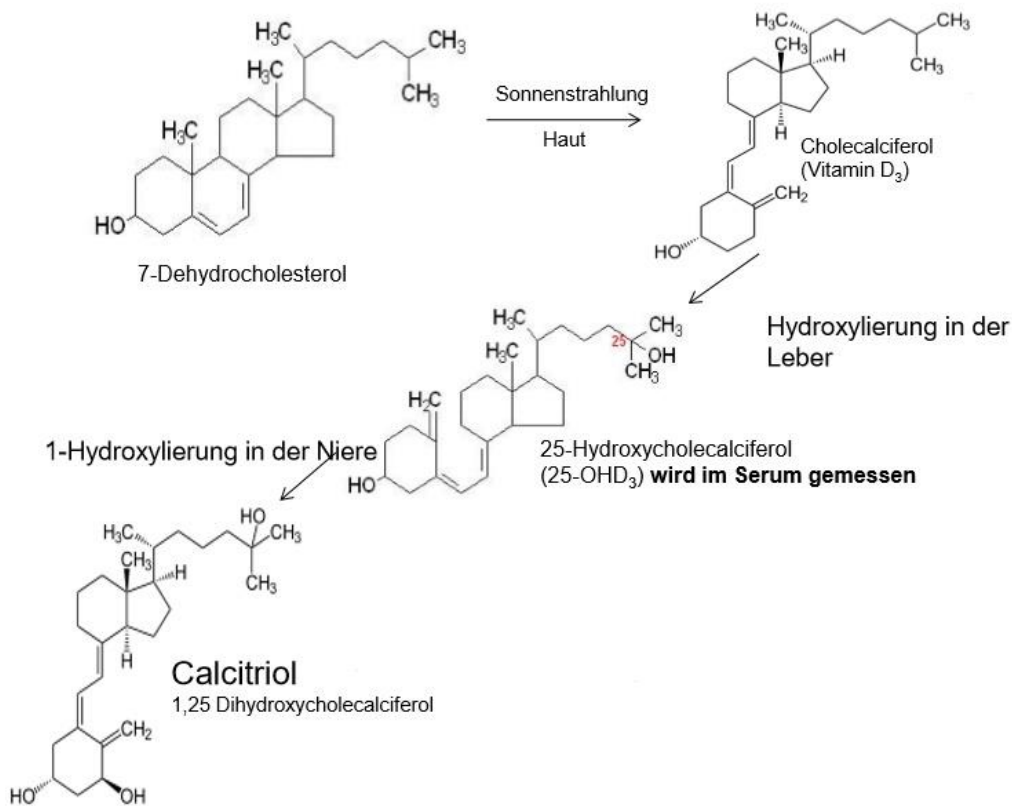


Abbildung 3: Hydroxylierung von Vitamin D (Levine, 2003)

Dialysepatienten leiden vermehrt an Vitamin-D-Mangel, ausgelöst durch Mangelernährung und verminderte Sonnenexposition. Durch geringere Cholecalciferol-Spiegel und geringere Spiegel an Vitamin-D-bindenden-Proteinen, bedingt durch die bei niereninsuffizienten bestehende Hypalbuminämie, wird folglich weniger Calcidiol produziert (Friedl & Zitt, 2017). Zusätzlich nimmt die Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase in der Niere ab und der Calcitriol-Spiegel sinkt (Negrea, 2019). Dies wiederum resultiert in einer verminderten Absorption von Calcium und Phosphat über den GI-Trakt und einer verminderten Hemmung der PTH-Produktion (Dusso et al., 2005; Friedl & Zitt, 2017).

Da ein Mangel an Calcidiol, sowie ein Mangel an Calcitriol als unabhängige Risikofaktoren für einen sHPT beschrieben sind, beinhaltet die Behandlung aktives und inaktives Vitamin D. Trotz abnehmender Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase mit zunehmender Nierenverschlechterung ist die Therapie mit Cholecalciferol weiterhin wirksam, da die 1-alpha-Hydroxylase auch in anderen Geweben zu finden ist (Kandula et al., 2011). Die Behandlung mit Cholecalciferol senkt den PTH-Spiegel signifikant. Zusätzlich wird durch

adäquate Cholecalciferol-Spiegel das Auftreten von anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertension und Hyperlipidämie gemindert. Allerdings hat die Therapie mit Cholecalciferol wenig Einfluss auf den Calcium- und Phosphatspiegel, weshalb zusätzlich die aktive Form von Vitamin D appliziert werden sollte (Kandula et al., 2011; Salam et al., 2016).

Aktives Vitamin D kann in Form von Calcitriol oder als Vitamin-D-Rezeptor-Analoga (VDRA), wie Alfacalcidol oder Paricalcitol gegeben werden. Die Gabe von Calcitriol stimuliert direkt die Calcium- und Phosphatabsorption im GI-Trakt, hat jedoch ein geringes therapeutisches Fenster, da sich bei zu hoher Dosierung Hypercalcämien entwickeln können. Zeitgleich erhöht Calcitriol die Dichte der calciumsensitiven und Vitamin-D-Rezeptoren an der NSD, wodurch die Sensitivität für Calcium und Vitamin D erhöht wird (Salam et al., 2016; Negrea, 2019). Paricalcitol (selektiver VDRA) und Alfacalcidol (nicht selektiver VDRA), die erst in der Leber zur aktiven Form hydroxyliert werden, haben ein ähnliches Wirkprofil wie Calcitriol. Es konnte kein therapeutischer Vorteil von VDRA gegenüber Calcitriol gefunden werden (Negrea, 2019). Hansen et al. untersuchte bei 57 Patienten den Verlauf des FGF-23 während der Therapie mit VDRA und stellte fest, dass VDRA genau wie Calcitriol zu Erhöhungen des FGF-23 führt und auch in dieser Hinsicht keinen Vorteil aufweisen (Hansen et al., 2012). Allerdings zeigte die Studie von Chen et al. einen positiven Einfluss von Alfacalcidol auf den Knochenaufbau. Es wird angenommen, dass Alfacalcidol die Osteoblasten aktiviert und das Ungleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau verbessert (Chen et al., 2008).

1.4.3 Calcimimetika

Die NSD besitzt calciumsensitive Rezeptoren, die durch Calcium aktiviert werden und die Produktion von PTH blockieren. Calcimimetika sind allosterische Calciumrezeptor-Modulatoren, welche die Funktion von Calcium imitieren oder verstärken. Die Gabe von Calcimimetika bewirkt eine Senkung des PTH sowie des Phosphats und des Calcium-Phosphat-Produkts (Nagano, 2006).

In der ADVANCE Studie (Raggi et al., 2011) wurde die Therapie von Cinacalcet (Calcimimetikum) mit niedrig dosiertem Vitamin D gegenüber einer Monotherapie mit Vitamin D getestet. Endpunkte waren die Kalzifizierung der Koronararterien, Aorta oder Herzklappen. Es zeigte sich, dass die zusätzliche Therapie mit Cinacalcet zu langsamerer Kalzifizierung führt als eine Monotherapie mit Vitamin D (Raggi et al., 2011). Die EVOLVE Studie (Chertow et al., 2012) untersuchte bei 3883 Patienten mit sHPT den Effekt

von Cinacalcet im Vergleich zu einem Placebo im Hinblick auf Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse. Eine signifikante Reduzierung der Mortalität oder der kardiovaskulären Ereignisse in einer unadjustierten Intention-to-treat-Analyse konnte nicht gefunden werden. Bias wie das Absetzen von Cinacalcet vor einem primären Endpunkt und der damit verfälschten Ergebnisse zuungunsten von Cinacalcet werden diskutiert. Allerdings konnte die Studie signifikante Reduzierungen von Kalziphylaxien, Knochenbrüchen und PTX unter Cinacalcet zeigen (Chertow et al., 2012). Auch wenn eine Reduzierung der Mortalität durch Calcimimetika ungeklärt ist, konnte jedoch ein positiver Effekt auf die PTH-, Calcium- und Phosphatreduktion nachgewiesen werden. Eine multimodale Therapie von Cinacalcet, zusammen mit Phosphatbindern und Vitamin D bzw. VDRA ist laut Martin et al. als effektiv anzusehen (Block, Martin et al., 2004).

1.5 Indikation und Zeitpunkt der Operation

Ein Großteil der Patienten ist medikamentös gut behandelbar. Bei Patienten, die trotz medikamentöser Therapie pathologische Laborwerte aufweisen oder symptomatisch werden, ist eine PTX in Erwägung zu ziehen, da diese effektiv und schnell das PTH, Phosphat und Calcium senkt (Lau et al., 2018).

Die Dialysis Outcome and Practice Pattern Study (DOPSS) Studie von Young et al. untersuchte Hämodialysepatienten in 20 Ländern. Es wurden folgende Prävalenzen für therapeutische PTX bei Dialysepatienten festgestellt: 6,0 % in Deutschland, 14,3 % in Frankreich, 5,0 % in Italien, 5,7 % in Spanien, 4,1 % in Japan, 4,0 % in den USA und 9,2 % in England (Young et al., 2005). Die Leitlinien der KDIGO CKD-MBD empfehlen die Durchführung einer PTX bei schwerem sHPT (persistierendes PTH > 800 pg/ml) mit Hypercalcämien (> 10,2 mg/dl bzw. 2,54 mmol/l) oder Hyperphosphatämien (> 6,5 mg/dl bzw. 2,1 mmol/l), die medikamentös nicht einstellbar sind oder bei erhöhten PTH-Werten (> 500 pg/ml) mit Kalziphylaxien. Auch bei starken klinischen Symptomen wie Pruritus, Muskel- und Knochenschmerzen sowie extraossären Kalzifizierungen sollte eine PTX erwogen werden (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, 2017).

Tominaga et al. bewertete die OP-Indikation der K/DOQI im Vergleich zu ihrer Vorgehensweise. Dabei wurde festgestellt, dass besonders das Volumen der größten NSD von Bedeutung ist. In mehr als 85 % der resezierten NSD die größer als 500 mm³ sind, zeigten sich histologisch noduläre Veränderungen. Diese besitzen meist weniger calciumsensitive und Vitamin-D-Rezeptoren an der Oberfläche, infolgedessen ist die

Sensibilität gegenüber der medikamentösen Therapie herabgesetzt. Da sich in der Studie von Tominaga et al. eine Assoziation zwischen der Höhe des PTH und der Größe der NSD zeigte, wird hier eine PTX schon ab PTH-Werten > 500 pg/ml empfohlen (Tominaga et al., 2005). Eine Nierentransplantation (NTX) stellt die metabolische und exkretorische Funktion der Niere wieder her und würde die Ursache des sHPT beseitigen, weshalb sich die Frage stellt, ob bei Patienten mit Aussicht auf eine NTX eine PTX sinnvoll ist.

Evenepoel et al. untersuchte 2004 die Funktion der NSD und den Calciummetabolismus nach NTX. Es konnte ein eindeutiger Abfall des PTH, sowie des Calciums und Phosphats nach der NTX beobachtet werden, mit einem Nadir drei Monate nach der Transplantation. Allerdings bestand bei 17 % der Patienten ein Jahr nach der Transplantation der HPT weiter, der dann als tertiärer HPT (tHPT) bezeichnet wird. Evenepoel et al. konnten eine Korrelation zwischen der Höhe des PTH, des Calciums und des Phosphats vor der Transplantation und der Persistenz des HPT nach Transplantation beobachten und vermutet, dass Patienten mit schwerem sHPT häufiger einen tHPT entwickeln (Evenepoel et al., 2004).

Die Prävalenz des tHPT liegt je nach Studie zwischen 30 – 60 %. Taweeseedt et al. führten dies unter anderem auf die noduläre Veränderung der NSD zurück, die mit einer verminderten Dichte von calciumsensitiven und Vitamin-D-Rezeptoren einhergeht und zu einer herabgesetzten Sensibilität für Calcium und Vitamin D führt. Die NSD-Hyperplasie wird als irreversibler Zustand angesehen, weshalb es trotz der Wiederherstellung der Nierenfunktion nicht zu einer Normalisierung der Ausschüttung von PTH kommen muss (Taweeseedt & Disthabanchong, 2015). Zwar ist eine Apoptose der NSD-Zellen nach NTX zu beobachten, allerdings ist diese sehr gering, sodass pathologisch erhöhte PTH-Werte auch Jahre nach der NTX bestehen bleiben können und eine PTX notwendig sein kann (Drakopoulos et al., 2009).

Die abnormalen Calcium- und Phosphatwerte, die trotz NTX weiterbestehen, setzen die Patienten einem weiterhin erhöhten Risiko von vaskulären Verkalkungen aus, welches mit einer reduzierten Transplantatfunktion und einer erhöhten 3-jahres Mortalität nach NTX einhergeht (Egbuna et al., 2007).

Um den tHPT zu therapieren, stehen erneut verschiedene Medikamente oder eine PTX zur Wahl. In dem systematischen Review von Dulfer et al. zeigte sich, dass sowohl die medikamentöse als auch die operative Therapie des tHPT zu einer transienten Funktionsstörung der transplantierten Niere bis hin zur permanenten Reduzierung der Nierenfunktion führen können. Eine verkürzte Überlebenszeit des Transplantats ist jedoch nicht zu beobachten (Dulfer et al., 2017).

Evenepoel et al. suchte nach Faktoren, die einen persistierenden HPT nach NTX begünstigen. Es wurden das weibliche Geschlecht sowie hohe PTH- und Calciumwerte vor der NTX als unabhängige Prädiktoren für einen tHPT identifiziert. In der Studie wurde bei 90 von 1743 Patienten aufgrund von stetig hohen Calcium- und PTH-Werten eine Indikation zur PTX gestellt, was einer Inzidenz von 8,89 pro 1000 Personenjahre unter Risiko entspricht (Evenepoel et al., 2007).

Jeon et al. verglichen in ihrer Studie Patienten, die nach NTX parathyreoidektomiert wurden (Gruppe A) mit solchen, die vor NTX parathyreoidektomiert wurden (Gruppe B). In Gruppe A zeigte sich eine rapide Transplantatverschlechterung innerhalb der ersten Woche nach der PTX, die sich dann wieder normalisierte. Allerdings blieb bei jedem fünften Patienten die Reduktion der Nierenfunktion auch ein Jahr nach der PTX bestehen. In Gruppe B war die Transplantatfunktion durchgehend stabil. Bei Patienten die innerhalb des ersten Jahres nach NTX parathyreoidektomiert wurden zeigte sich hinsichtlich der 5-jahres Transplantatfunktion, eine konstant niedrigere GFR, als bei Patienten die vor der NTX parathyreoidektomiert wurden (Jeon et al., 2012).

Um das Risiko einer Verschlechterung der Transplantatfunktion zu minimieren, sollte die Restaurierung des sHPT vor NTX in Betracht gezogen werden (Evenepoel et al., 2007; Jeon et al., 2012).

Auch im Hinblick auf den Knochenstoffwechsel sollte der Zeitpunkt der PTX überdacht werden. Lim et al. untersuchten 79 Patienten auf ihren Knochenstoffwechsel nach NTX. Bis zu 35 % bzw. 28 % der Patienten litten an Osteopenie bzw. Osteoporose nach der NTX, was auf eine Kombination aus Immunsuppressiva und abnorme PTH-Werte zurückgeführt werden kann. Die Knochendichte im Hüftbein war bei 85 % der Patienten mit tHPT signifikant reduziert. Im Vergleich dazu waren bei Patienten mit sHPT nur 34,2 % und bei Patienten nach PTX nur 22,4 % von einer reduzierten Knochendichte betroffen. Der Abbau von kortikalem Knochen scheint trotz NTX weiter fortzuschreiten (Lim et al., 2011).

1.6 Postoperativer Verlauf nach Parathyreoidektomie

Mit der partiellen Entfernung der NSD fällt das PTH plötzlich im Blut ab und kann deshalb zur intraoperativen Kontrolle der PTX genutzt werden. Anhand des Absinkens des PTH noch während der Operation kann eine Aussage über den Erfolg der PTX getroffen werden (Konturek et al., 2016).

Durch den abrupten Abfall des PTH verändert sich auch die Calcium- und Phosphathomöostase sehr schnell. Deshalb sollte in den postoperativen Tagen eine

regelmäßige Kontrolle des Calciums erfolgen, um Hypocalcämien frühzeitig erkennen und behandeln zu können. Innerhalb der ersten 14 Tage postoperativ sollten sich der Calcium- und Phosphatwert stabilisiert haben (Cruz & Perazella, 1997).

1.6.1 Postoperative Mortalität

Die PTX ist die Methode der Wahl bei Patienten, die medikamentös ausbehandelt sind. Eine Studie von 1999 mit 9116 Patienten zeigte eine 30-tägige postoperative Mortalität von 3,1 % bei Patienten mit PTX im Vergleich zu 1,2 % bei Patienten ohne PTX, wobei ungefähr jeder zweite Tod kardiovaskulär und jeder fünfte Tod infektiös bedingt war. Die mediane Überlebensrate war bei PTX Patienten um 6,6 Monate länger als in der Kontrollgruppe (Kestenbaum et al., 2004). Eine andere Studie von 2009 vergleicht PTX gegen nicht PTX Patienten und unterteilte diese noch einmal in Patienten an der Dialyse und Patienten mit einem funktionierenden Transplantat. Hier zeigte die PTX einen Überlebensvorteil für Patienten an der Dialyse, jedoch zeigte sich kein Überlebensvorteil für Patienten mit einem funktionierenden Nierentransplantat (Ivarsson et al., 2015). Die Metaanalyse von Chen et al. fasst 13 Studien über den Langzeitverlauf von PTX vs. medikamentös behandelten Patienten zusammen. Patienten mit PTX hatten eine um 28 % reduzierte Mortalität und die Sterblichkeit durch kardiovaskuläre Ereignisse war um 37 % reduziert (Chen et al., 2016).

1.6.2 Änderung des Knochenumbaus

Mit persistierendem sHPT, der zu einer ständigen Stimulation von Osteoblasten und konsekutiv auch der Osteoklasten führt, wird der Knochenumbau angeregt. Der Knochenabbau ist schneller als der Knochenaufbau, das in einem insuffizienten „Remodeling“ des Knochens resultiert (Pasch, 2008).

Vor der PTX ist die Knochendichte bei den Patienten signifikant reduziert. Der Z-Score bei Patienten mit HPT ist im Vergleich zu gleichaltrigen Patienten ohne HPT um den Faktor zwei niedriger. Auffällig ist, dass bei einem sHPT im Vergleich zu einem primären HPT (nicht renal bedingt) die Knochendichte stärker reduziert ist (Abdelhadi & Nordenström, 1998).

Histomorphologisch haben die Osteoblasten und Osteoklasten vor der PTX eine größere Oberfläche und es findet sich mehr Osteoid, sowie fibrös umgebautes Gewebe, als bei Patienten ohne sHPT. Postoperativ ist der Anteil an fibrös umgebauten Geweben sowie Osteoid gesenkt und Osteoblasten als auch Osteoklasten sind kleiner. Mit leichter

Verzögerung steigt auch der Anteil an trabekulärem Knochen und die Mineralisierung des Knochens nimmt zu (Hernandes et al., 2017).

Eine Zunahme der Knochendichte nach der PTX kann vor allem innerhalb der ersten zwölf Monate beobachtet werden. Der Knochenzuwachs ist bei Patienten, die zum Zeitpunkt der PTX an der Dialyse waren, wesentlich ausgeprägter und schneller als bei Patienten, die zum Zeitpunkt der PTX ein funktionierendes Nierentransplantat hatten. Dies könnte möglicherweise auf die immunsuppressive Therapie nach der Transplantation zurück zu führen sein (Abdelhadi & Nordenström, 1998).

Auch anhand von Knochenumbauparametern ist der Wechsel von einer „high-turnover“ Osteopathie zu einer „low-turnover“ Osteopathie zu sehen. Während das PTH innerhalb der ersten drei bis vier Wochen sinkt und sich dann bis zur zwölften Woche stabilisiert, fallen zeitgleich die Knochenabbauparameter (TRAP) und die Knochenaufbauparameter (AP und PINP) steigen an (Yajima et al., 2008).

Bei der Frage, wie dieser Umbau stattfindet, greift man auf alte Forschungen zurück, die das „Minimodeling“ als Umbaumechanismus neben dem „Remodeling“ aufgreifen. „Minimodeling“ beschreibt den Aufbau von Knochengewebe ohne vorigen Abbau und ist während des Knochenwachstums im Kindesalter aktiv. Auch nach einer PTX kann das „Minimodeling“ reaktiviert wird (Pasch, 2008). Vergleicht man den Anteil des durch „Minimodeling“ produzierten Knochens vor und nach der PTX, ist zu sehen, dass der prozentuale Anteil nach der PTX signifikant steigt. Außerdem ist der Anteil an mineralisiertem Knochen an „Minimodeling-Stellen“ größer, als an „Remodeling-Stellen“ und gibt Grund zur Annahme, dass „Minimodeling“ einen erheblichen Einfluss auf den Knochenaufbau und die Knochenstabilität nach PTX hat (Yajima et al., 2008).

1.7 Hungry-Bone-Syndrom

Das Phänomen des Hungry-Bone-Syndrom (HBS) beschreibt eine prolongierte Hypocalcämie nach PTX und wurde 1948 das erste Mal von Albright und Reifenstein beschrieben (Albright & Reifenstein Jr, 1950). Vor der PTX wird der Knochen durch das erhöhte PTH permanent stimuliert Calcium und Phosphat frei zu setzen. Fällt das PTH ab kehrt sich die Situation um, sodass Calcium wie auch Phosphat aus dem Blut in den Knochen strömen. Dies führt zu Hypocalcämien und Hypophosphatämien, die sich in Form von Schwächeanfällen, Muskelkrämpfen, Tetanie und Kopfschmerzen bis hin zu Krampfanfällen und Herzrhythmusstörungen äußern können (Goldfarb et al., 2012; Latus et al., 2013).

1.7.1 Inzidenz und prognostische Marker des Hungry-Bone-Syndroms

Die Inzidenz des HBS wird unterschiedlich angegeben. Sie variiert von 27,8 % bis zu 71,3 % (Goldfarb et al., 2012; Yang et al., 2018).

Prognostische Marker für die Entwicklung eines HBS werden derzeit vielseitig untersucht und zeigen verschiedene Ergebnisse. Die Literatur ist sich einig darüber, dass ein niedriger präoperative Calciumspiegel zu den prognostischen Markern des HBS zählen (Torer et al., 2009; Latus et al., 2013; Ho et al., 2017; Yang et al., 2018). Patienten, die ein HBS entwickelten, waren durchschnittlich sieben bis dreizehn Jahre jünger als Patienten, die kein HBS entwickelten (Torer et al., 2009; Goldfarb et al., 2012; Yang et al., 2018). Torer et al. identifizierten zusätzlich die Anzahl und das Gewicht der exziierten NSD als Prädiktoren für ein HBS (Torer et al., 2009). Bei Ho et al. war der präoperative mittlere AP-Wert der Patienten, die ein HBS entwickelten, etwa doppelt so hoch, wie bei Patienten, die kein HBS entwickelten (Ho et al., 2017). Bei Yang et al. hingegen lag der durchschnittliche präoperative AP-Wert bei den Patienten mit HBS um zwei Drittel niedriger, als bei den Patienten ohne HBS (Yang et al., 2018).

2 FRAGESTELLUNGEN

Ein sHPT der medikamentös nicht ausreichend behandelbar ist kann operativ saniert werden (Lau et al., 2018). In der Literatur finden sich einige Arbeiten über den biochemischen Verlauf nach PTX sowie mögliche Einflussfaktoren, allerdings gibt es keine Studie, die sich intensiv mit dem Verlauf der ersten zehn Wochen beschäftigt. Diese Arbeit stellt deshalb den postoperativen Verlauf des Parathormons, Calciums, Phosphats und der Alkalischen Phosphatase innerhalb der ersten zehn Wochen nach PTX dar.

Außerdem wird der Einfluss der postoperativen Gabe von aktivem Vitamin D auf den biochemischen Verlauf untersucht. In der Literatur ist beschrieben, dass die Therapie mit aktivem Vitamin D effektiv ist, allerdings ist man sich bei der Dosierung noch uneins, da es bei hohen Dosen zu Hypercalcämien sowie Hyperphosphatämien kommen kann (Salam et al., 2016; Negrea, 2019). Nach unserem Wissensstand gibt es keine Studie, die den Effekt von höher dosiertem aktiven Vitamin D auf den biochemischen Verlauf untersucht. Deshalb vergleicht diese Arbeit zwei Patientenkollektive mit unterschiedlicher Dosierung von aktivem Vitamin D und evaluiert die Wirkung auf den biochemischen Verlauf.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Patientenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurden 111 Patienten beobachtet, die sich zwischen 2005 und 2019 in der Klinik für Allgemeinchirurgie der Universitätsklinik Essen sowie der Klinik für Viszeralchirurgie des Evangelischen Krankenhauses Herne (Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Duisburg-Essen) einer totalen oder subtotalen Parathyreoidektomie (PTX) unterzogen.

Einschlusskriterien waren:

- Volljährigkeit
- Terminale Niereninsuffizienz ($GFR < 15\text{ml/min/1,73m}^2$ oder Dialysepflichtigkeit)
- Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT)
- Symptome eines sHPT

Eine Aufteilung des Patientenkollektivs erfolgte anhand der postoperativen Nachbehandlung in zwei Gruppen.

Die Verumgruppe bestand aus 67 Patienten, die zwischen Februar 2015 und Juni 2019 parathyreoidektomiert wurden und postoperativ mit einer standardisierten Therapie aus Calciumacetat und hoch dosiertem Alfacalcidol behandelt wurden. Jeder Patient bekam postoperativ drei Mal täglich 3 x 950 mg (entsprechend 8550 mg/Tag) Calciumacetat sowie drei Mal täglich 4 µg Alfacalcidol (entsprechend 12 µg/Tag). Im Folgenden wird dieses Patientenkollektiv „Verumgruppe“ oder „Hoch-Dosis-Gruppe“ genannt, wobei sich die Bezeichnung auf die postoperative Behandlung mit hoch dosiertem aktivem Vitamin D (Alfacalcidol) bezieht.

Als Kontrollgruppe wurden retrospektiv 44 Patienten herangezogen, die alle vor 2015 operiert wurden. Die postoperative Therapie dieser Gruppe bestand aus verschiedenen Kombinationen von Phosphatbindern, Vitamin-D-Präparaten sowie Calcium oral und/oder intravenös. Diese Gruppe wird im Folgenden als „Kontrollgruppe“ oder „Niedrig-Dosis-Gruppe“ bezeichnet, da die postoperative Nachbehandlung mit aktivem Vitamin D zwischen 0,25 µg und 4 µg pro Tag lag (Ausnahme bei drei Patienten, wobei einer 8 µg, einer 10 µg und einer 20 µg pro Tag erhielt).

In der ersten Woche postoperativ wurde bei der Hämodialyse Citrat als Antikoagulans verwendet und das Calcium wurde während der Dialysebehandlung (4 – 6 Stunden)

intravenös substituiert. Bei der Peritonealdialyse wurde das Calcium im Dialysebeutel von 1,25 mmol/l auf 1,75 mmol/l erhöht.

Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission der medizinischen Fakultät Universität Duisburg-Essen (Nr. 16-7040-BO) genehmigt und entsprechend durchgeführt.

3.2 Datenerhebung

Die Erhebung der Daten erstreckte sich über den Zeitraum von Juli 2017 bis August 2019. Die Erfassung der Patientencharakteristika, präoperativen Voruntersuchungen, Medikation und biochemischen Laborparameter erfolgte anhand der Durchsicht der Patientenakten der nephrologischen Transplantationsambulanz, als auch der Recherche in den klinikinternen Computerprogrammen Nephronet, Medico und CitrixWeb, in denen die Daten und Laborwerte der Patienten digital gespeichert sind. Zusätzlich wurden die laborchemischen Parameter einiger Patienten mit Blutwerten, die in den Dialysezentren generiert wurden, ergänzt.

Im Hinblick auf die verschiedenen Parameter liegen aufgrund fehlender Daten unterschiedlich große Stichproben vor. Die entsprechenden Stichprobengrößen sind im Text bzw. in den Tabellen jeweils als n aufgeführt.

3.2.1 Klinische Daten

Zu jedem Patienten wurde das Geschlecht (männlich/weiblich), das Alter (in Jahren), die Körpergröße (in cm) und das Gewicht (in kg) präoperativ erhoben. Ebenso die Art der Dialyse (Hämodialyse oder Peritonealdialyse), der Dialyse-Zeitraum (in Monaten) sowie die Nierengrunderkrankung, welche später in acht Gruppen kategorisiert wurde. Zusätzlich wurde evaluiert, ob die Patienten für eine Transplantation geeignet sind (ja/nein), ob bzw. wie viele Nierentransplantationen (NTX) der PTX vorausgingen und ob eine NTX nach der PTX erfolgte. An Komorbiditäten wurden koronare Herzerkrankungen (KHK), Klappeninsuffizienzen, arterielle Verschlusskrankheiten (AVK) sowie Diabetes Mellitus (DM) registriert.

3.2.2 Medikation

Die Medikation wurde präoperativ sowie postoperativ am Tag der Entlassung und bei Anpassungen im Verlauf der Kontrollen erfasst. Berücksichtigt wurden hierbei Vitamin-D-Präparate (Cholecalciferol, Calcitriol, Alfacalcidol), Phosphatbinder

(Lanthancarboxonat, Sevelamer, calciumhaltige Phosphatbinder und in der Kontrollgruppe auch aluminiumhaltige Phosphatbinder), Calcimimetika (Cinacalcet), Schilddrüsenhormone (Levothyroxin) sowie Antihypertensiva und Antikoagulantien (ausschließlich Phenprocoumon). Bei den Antihypertensiva und der Antikoagulation wurde vermerkt, ob diese Medikamente eingenommen wurden (ja/nein) jedoch keine Dosierung.

Die Dokumentation der Vitamin-D-Präparate, der Phosphatbinder, der Calcimimetika sowie der Schilddrüsenhormone erfolgte als Gesamtdosis pro Tag. Das Cholecalciferol hingegen wurde als Gesamtdosis pro Woche dokumentiert, weil diese in der Regel wöchentlich und nicht täglich appliziert wurden. Da uns insbesondere die Auswirkung von aktivem Vitamin D, das wir bei der Mehrzahl der in der Studie eingeschlossenen Patienten höher dosiert haben als üblich, auf den postoperativen Verlauf des Serumcalciums und des Serumphosphats interessiert hat, wurde bei diesen Patienten zusätzlich die Dosisanpassung des aktiven Vitamin D und des Phosphatbinders in den ersten zehn Wochen postoperativ berücksichtigt.

3.2.3 Gemessene Routineparameter

Die Bestimmung der laborchemischen Parameter erfolgte mittels gängiger, etablierter Verfahren durch das medizinisch-biochemische Zentrallabor des Universitätsklinikums Essen bzw. der Laborgemeinschaft Herne aus dem Serum bzw. dem Plasma der Patienten: Leukozyten gesamt (/nl), Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (l/l), Thrombozyten (/nl), Natrium (mmol/l), Kalium (mmol/l), Calcium (mmol/l), Phosphat (mg/dl), Kreatinin (mg/dl), Harnstoff (mg/dl), Alkalische Phosphatase (U/l), Gamma-Glutamyltransferase (U/l), gesamt Eiweiß (g/dl), Thyreoidea stimulierendes Hormon (mU/l), Parathormon (pg/ml), Knochen Spezifische Alkalische Phosphatase (U/l), C-Reaktives Protein (mg/dl).

Die Bestimmung des Serumkreatinins erfolgte in der Jaffé-Reaktion (Referenzbereich 18 Jahre: 0,6 - 1,3 mg/dl; Referenzbereich 19 – 120 Jahre: 0,9 - 1,3 mg/dl). Die Bestimmung des PTH erfolgte nach der Centaur Methode (Referenzbereich: 14 - 72 pg/ml). Die Erfassung der laborchemischen Parameter erfolgte einen Tag präoperativ sowie postoperativ über einen Zeitraum von zehn Wochen. Die ersten 20 Tage erfolgte eine tägliche Dokumentation, ab der dritten Woche eine wöchentliche Dokumentation.

3.3 Szintigraphie und Sonographie

Präoperativ wurde zur Darstellung der veränderten NSD eine Sonographie und in den meisten Fällen zusätzlich eine NSD-Szintigraphie durchgeführt. Die hochauflösende zervikale Sonographie einschließlich DUPLEX diente zur Lokalisation der einzelnen Epithelkörperchen mit anschließender Ausmessung zur Bestimmung des Volumens.

Zur Szintigraphie wurde den Patienten das Radiopharmakon MBq ^{99m}Tc -MIBI appliziert und 5 Minuten bis 4 Stunden post infusionem planare Aufnahmen einschließlich SPECT-CT des Halses und Thoraxes angefertigt. Anschließend erfolgte nach Applikation von 112 MBq ^{99m}Tc -Pertechnetat eine Schilddrüsenzintigraphie.

3.4 Parathyreoidektomie

Die Indikation zur PTX wurde aufgrund von medikamentös nicht ausreichend behandelbaren sHPT gestellt. Seit 2014 ist der Goldstandard eine subtotale PTX, ohne transzervikale partielle Thymektomie. Deshalb wurden in der Verumgruppe alle Patienten subtotal parathyreoidektomiert. In der Kontrollgruppe fanden sowohl die totale PTX mit Autotransplantation als auch die subtotale PTX Anwendung. Zur PTX erfolgte die Eröffnung der Schilddrüsenregion mittels Zervikotomie, Durchtrennung von Haut, Subkutis und Platysma und finalem Eingehen in die Schilddrüsenloge zwischen der geraden Halsmuskulatur. Anschließend wurden der Nervus Vagus sowie der Nervus Recurrens aufgesucht, um ein kontinuierliches Neuromonitoring zu ermöglichen. Jeweils der rechte und der linke Schilddrüsenlappen wurden nacheinander mobilisiert, um die Epithelkörperchen zu identifizieren. Bei der subtotalen PTX wurden alle 4 NSD identifiziert und $3\frac{1}{2}$ Drüsen reseziert, wobei ein Volumen von etwa 8×8 mm NSD-Gewebe mit erhaltener Blutversorgung belassen wurde. Das resezierte Gewebe wurde mittels Schnellschnittverfahren zur histopathologischen Untersuchung eingeschickt. Bei der totalen PTX wurden alle 4 Nebenschilddrüsen identifiziert und reseziert. Das Gewebe der am wenigsten hyperplastischen Drüse wurde fragmentiert und in den Musculus Brachioradialis des Arms ohne Shunt transplantiert. Zur Kontrolle des operativen Erfolgs wurde eine intraoperative Bestimmung des PTH-Werts im Blut durchgeführt.

3.5 Statistische Auswertung und Datenbeschreibung

Die Datenanalyse wurde mithilfe des Programms PASW Statistics (Version 22, SPSS, Chicago, IL, USA) durchgeführt. Für den Vergleich der Verumgruppe mit der

Kontrollgruppe in Hinblick auf Alter, BMI, Dialysezeit sowie der Anzahl der NTX vor und nach PTX wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Hinsichtlich der Geschlechterverteilung, der Dialyseart, der Möglichkeit zur Transplantation sowie der Vorerkrankungen wurden Gruppenunterschiede mittels des Chi²-Tests analysiert. Veränderungen der Blutwerte im zeitlichen Verlauf innerhalb der Verum- und Kontrollgruppen wurden mit dem Wilcoxon-Test untersucht, entsprechende Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test. Nach Einteilung der Gesamtgruppe in Hinblick auf die Einnahme von Cinacalcet, wurden Veränderungen der Blutwerte im zeitlichen Verlauf innerhalb der beiden Gruppen ebenfalls mit dem Wilcoxon-Test sowie Unterschiede zwischen den Gruppen mit dem Mann-Whitney-U-Test analysiert. Der zeitliche Verlauf der Medikamentendosierung innerhalb der Verumgruppe wurde anhand des Wilcoxon-Tests untersucht. Die Verteilung derjenigen Patienten, die ein Calciumpräparat erhalten, wurde mithilfe des Chi²-Tests untersucht.

Zur Korrektur bei Mehrfachvergleichen wurde die Bonferroni-Korrektur angewandt. Das Signifikanz-Level lag bei $p < .05$ bzw. bei Mehrfachvergleichen bei $p < .05/\text{Anzahl der Vergleiche}$. Aufgrund fehlender Daten liegen unterschiedlich große Stichproben in Hinblick auf die verschiedenen Parameter vor, wobei die entsprechenden Stichprobengrößen im Text bzw. in den Tabellen jeweils aufgeführt sind. Alle Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung angeführt.

4 ERGEBNISSE

4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Die Auswertung umfasste die Daten von $n = 111$ Patienten, deren Charakteristika in Tabelle 1 detailliert dargestellt werden. Das Durchschnittsalter des Gesamtkollektivs lag bei $46,93 \pm 13,96$ Jahren mit einer Altersspanne von 18 – 76 Jahren, der durchschnittliche BMI bei $26,08 \pm 5,35$ kg/m² und die Spanne betrug 16,00 - 42,87 kg/m². Die Geschlechterverteilung, stellte sich als ungleich heraus, wobei männliche Patienten mit 58,56 % den größeren und weibliche Patienten mit 41,44 % den kleineren Anteil ausmachten. Insgesamt waren 70,54 % der Patienten für eine NTX geeignet, wovon 21,43 % der Patienten ein bzw. 7,14 % zwei Nierentransplantate vor der PTX erhielten. Nach der durchgeführten PTX wurden 33,92 % der Patienten nierentransplantiert und 1,72 % bekamen zwei Nierentransplantate.

Der Verumgruppe wurden $n = 67$ Patienten zugeordnet und der Kontrollgruppe $n = 44$. Das Geschlechterverhältnis blieb auch innerhalb der beiden Gruppen zugunsten der männlichen Patienten bestehen. Sie machten 61,19 % der Verumgruppe bzw. 54,55 % der Kontrollgruppe aus. Zwischen den Gruppen zeigte sich das Geschlechterverhältnis jedoch gleich ($Chi^2(1) = .48, p = .556$). Auch die Altersstruktur ($z = -.07, p = .944$) und der BMI erwiesen sich als ausgeglichen zwischen den Gruppen ($z = -.27, p = .791$).

Die beiden Patientenkollektive hatten die gleiche Möglichkeit zur Transplantation ($Chi^2(1) = .01, p = 1.000$) und es wurden vergleichbar viele Patienten vor der PTX nierentransplantiert ($Chi^2(2) = .04, p = 1.000$). Leidglich die Anzahl der nach PTX durchgeführten NTX zeigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($Chi^2(2) = 9.63, p = .006$). 58,82 % der Patienten in der Kontrollgruppe wurden nach PTX nierentransplantiert, im Vergleich zu 30,77 % in der Verumgruppe.

In dem Beobachtungszeitraum von zehn Wochen konnten wir eine Überlebensrate von 99,1 % im Gesamtkollektiv verzeichnen. Innerhalb der Verumgruppe lag die 10-wöchige postoperative Mortalität bei null, in der Kontrollgruppe verstarb einer der Patienten am zehnten postoperativen Tag was einer Mortalitätsrate von 2,27 % entspricht.

Tabelle 1: Soziodemographische Daten und Nierentransplantationen der Verum- und Kontrollgruppe

	n	Verumgruppe	n	Kontrollgruppe	p-Wert
Geschlecht	67		44		.556
männlich		61,19 % (41)		54,55 % (24)	
weiblich		38,81 % (26)		45,45 % (20)	
Alter [Jahren]	67	46,87 ± 12,24	44	46,86 ± 16,50	.944
BMI [kg/m²]	54	26,32 ± 5,56	31	25,64 ± 5,01	.791
Transplantabel	65		34		1.000
nein		21,54 % (14)		20,59 % (7)	
ja		78,46 % (51)		79,41 % (27)	
Anzahl NTX vor PTX	65		34		1.000
0		69,23 % (45)		67,64 % (23)	
1		23,07 % (15)		23,53 % (8)	
2		7,69 % (5)		8,82 % (3)	
Anzahl NTX nach PTX	65		34		.006**
0		69,23 % (45)		41,18 % (14)	
1		30,77 % (20)		52,94 % (18)	
2		0;00 % (0)		5,88 % (2)	

Soziodemographische Parameter und die Anzahl der Nierentransplantationen wurden zwischen Verum- und der Kontrollgruppe mittels Chi²-Test für nominal skalierte Werte bzw. Mann-Whitney-U-Test für intervallskalierten Werte verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen in den soziodemographischen Parametern (alle p-Werte > .05). Nur in der Anzahl der nach Parathyreoidektomie durchgeführten Nierentransplantationen fand sich ein signifikanter Unterschied (** $p < .01$). Die Daten sind als MW ± SD bzw. als %-Werte (absolute Anzahl) angegeben. Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.1.1 Dialysestatus

Innerhalb des Gesamtkollektivs waren zum Zeitpunkt der PTX 96,88 % (n = 96) dialysepflichtige Patienten und 3,11 % (n = 3) standen zu diesem Zeitpunkt kurz vor der Dialyse. Die mittlere Zeit an der Dialyse betrug 74,04 ± 64,11 Monate.

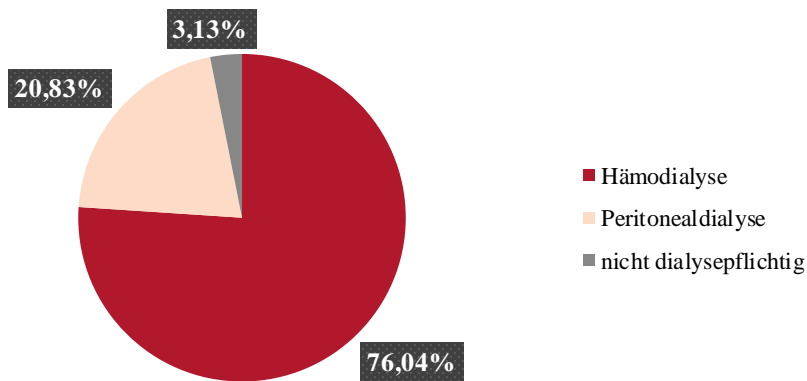


Abbildung 4: Dialysemodalität des Gesamtkollektivs Prozentualer Anteil der dialysepflichtigen Patienten des Gesamtkollektivs, aufgeteilt nach Hämodialyse und Peritonealdialyse. n = 96

Zwischen den Gruppen zeigte sich weder in der Art der Dialyse ($Chi^2(2) = 1.85, p = .480$) noch in der Länge der Dialyse ein signifikanter Unterschied ($z = -1.40, p = .162$). In beiden Gruppen stellte die Hämodialyse mit 76,19 % in der Verumgruppe bzw. 75,75 % in der Kontrollgruppe die Haupttherapieform der CNI dar. Allerdings fanden sich in der Verumgruppe, nicht jedoch in der Kontrollgruppe Patienten, die noch nicht dialysepflichtig waren.

Tabelle 2: Dialysemodalität der Verum- und Kontrollgruppe

	n	Verumgruppe	n	Kontrollgruppe	p-Wert
Art der Dialyse	63		33		.480
Hämodialyse		76,19% (48)		75,76% (25)	
Peritonealdialyse		19,05% (12)		24,24% (8)	
nicht dialysepflichtig		4,76% (3)		0,00% (0)	
Zeit an der Dialyse	60	79,35 ± 64,76	31	63,77 ± 62,58	.162
[Monaten]					

Die Art der Dialyse wurde zwischen den Gruppen mittels Chi^2 -Test verglichen, die Zeit an der Dialyse mittels Mann-Whitney-U-Test. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Daten sind als MW ± SD bzw. als %-Werte (absolute Zahl) angegeben. Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.1.2 Nierengrunderkrankung

Im Gesamtkollektiv von 111 Patienten ist die Glomerulonephritis mit 36,05 % die führende Ursache der CNI. Die autoimmun-vaskulitische Nephropathie und die diabetische Nephropathie mit jeweils 1,80 % machten die seltenste Ursache aus.

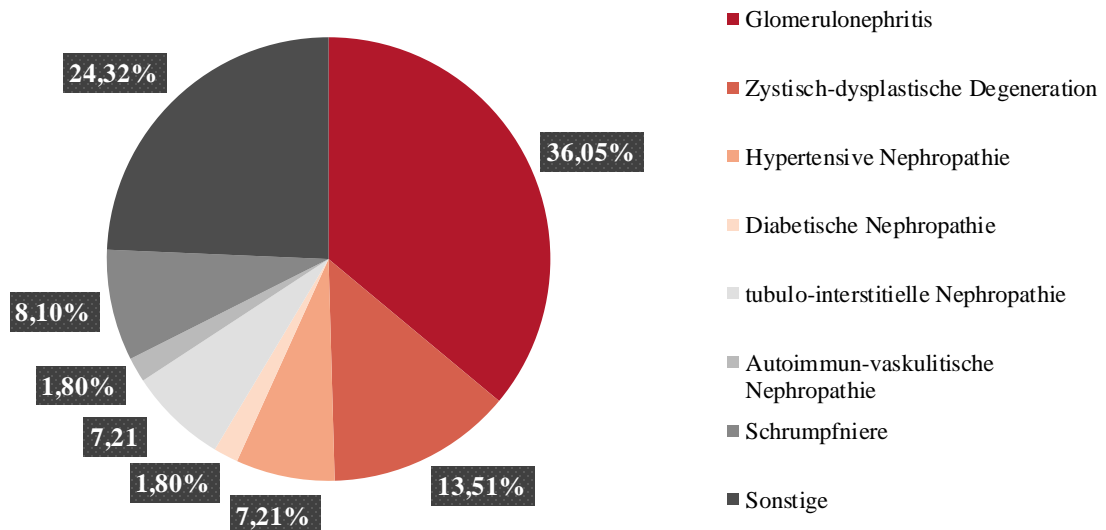


Abbildung 5: Nierengrunderkrankungen des Gesamtkollektivs Prozentuale Verteilung der Nierengrunderkrankungen des Gesamtkollektivs. n = 111

Die Verteilung der Nierengrunderkrankungen ist vergleichbar zwischen den Gruppen ($\chi^2(7) = 10.79, p = .147$). Die Glomerulonephritis ist auch hier mit 40,30 % in der Verumgruppe und 29,55 % in der Kontrollgruppe die häufigste renale Grunderkrankung, gefolgt von der zystische-dysplastischen Degeneration. In der Kontrollgruppe entwickelte keiner der Patienten eine CNI aufgrund eines diabetischen oder autoimmun-vaskulitischen Prozesses. Zu der Gruppe „Sonstige“ wurden alle renale Grunderkrankungen gezählt, die keiner anderen Gruppe zugeordnet werden konnten, sowie unbekannte Ursachen. Deshalb machten diese in der Kontrollgruppe einen großen Teil aus.

Tabelle 3: Nierengrunderkrankungen der Verum- und Kontrollgruppe

	n	Verumgruppe	n	Kontrollgruppe	p-Wert
Nierengrunderkrankung	67		44		.147
Glomerulonephritis		40,30 % (27)		29,55 % (13)	
Zystisch-Dysplastische Degeneration		16,42 % (11)		9,09 % (4)	
Hypertensive Nephropathie		7,46 % (5)		6,81 % (3)	
Diabetische Nephropathie		2,99 % (2)		0,00 % (0)	
Tubulo-interstitielle Nephropathie		4,48 % (3)		11,36 % (5)	
Autoimmun-Vaskulitische Nephropathie		2,99 % (2)		0,00 % (0)	
Schrumpfniere		8,96 % (6)		6,81 % (3)	
Sonstige		16,42 % (11)		36,36 % (16)	

Die Nierengrunderkrankungen wurden zwischen den Gruppen mittels Chi²-Test verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p > .05$). Die Daten sind in Prozent (absolute Anzahl) angegeben.

4.1.3 Komorbiditäten

Etwa ein Viertel der Patienten des Gesamtkollektivs hatten zusätzlich zur CNI eine koronare Herzerkrankung (KHK). Diese stellte mit 23,07 % ($n = 104$) die häufigste Komorbidität dar. An einem Diabetes Mellitus (DM) waren 13,46 % der Patienten erkrankt und 10,57 % der Patienten litten an einer Klappeninsuffizienz. Nur 6,73 % der Patienten wiesen ein Ereignis durch eine arterielle Verschlusskrankheit (AVK) auf.

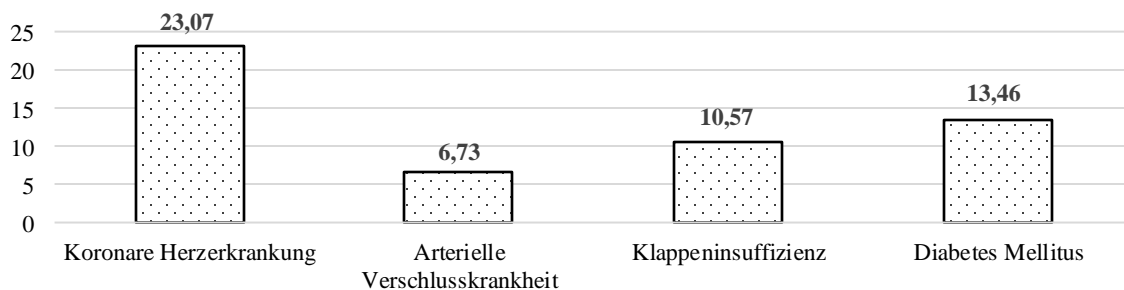


Abbildung 6: Komorbiditäten des Gesamtkollektivs Prozentualer Anteil der Patienten des Gesamtkollektivs, die von einer koronaren Herzerkrankung, arteriellen Verschlusskrankheit, Klappeninsuffizienz und/oder einem Diabetes Mellitus betroffen waren. Daten sind in %-Werten angegeben. $n = 104$

Zwischen den Gruppen war der prozentuale Anteil der von einer KHK betroffenen Patienten identisch ($Chi^2(1) = .00, p = 1.000$). Auch bei der AVK ($Chi^2(1) = 3.87, p = .100$), der Klappeninsuffizienz ($Chi^2(1) = .33, p = .743$) und dem DM ($Chi^2(1) = .55, p = .561$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

Tabelle 4: Komorbiditäten der Verum- und Kontrollgruppe

	n	Verumgruppe	n	Kontrollgruppe	p-Wert
KHK	65	23,07 % (15)	39	23,07 % (9)	1.000
AVK	65	3,07 % (2)	39	12,82 % (5)	.100
Klappeninsuffizienz	65	9,23 % (6)	39	12,82 % (5)	.743
Diabetes Mellitus	65	15,38 % (10)	39	10,25 % (4)	.561

Die Komorbiditäten wurden zwischen den Gruppen mittels Chi²-Test verglichen. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p > .05$). Die Daten sind in Prozent (absolute Anzahl) angegeben. Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.2 Biochemischer Verlauf

Der biochemische Verlauf der verschiedenen Parameter im Gesamtkollektiv wird im Folgenden deskriptiv dargestellt. Anschließend wird das Patientenkollektiv anhand verschiedener Faktoren (präoperative Calcimimetika Einnahme, postoperative Vitamin D Dosierung) aufgeteilt und der Verlauf zwischen den Gruppen analysiert.

4.2.1 Calcium

Der präoperative Mittelwert des Serumcalciums des Gesamtkollektivs lag bei $2,44 \pm 0,24$ mmol/l. Einen Tag nach der PTX sank das Serumcalcium signifikant auf $1,95 \pm 0,33$ mmol/l ($z = -7,99$, $p < .001$). Der niedrigste Durchschnitt mit $1,89 \pm 0,39$ mmol/l zeigte sich am vierten postoperativen Tag. Danach stieg das durchschnittliche Serumcalcium langsam an und gemessen an einem Referenzbereich zwischen 2,08 - 2,65 mmol/l normalisierte es sich ab dem zehnten postoperativen Tag.

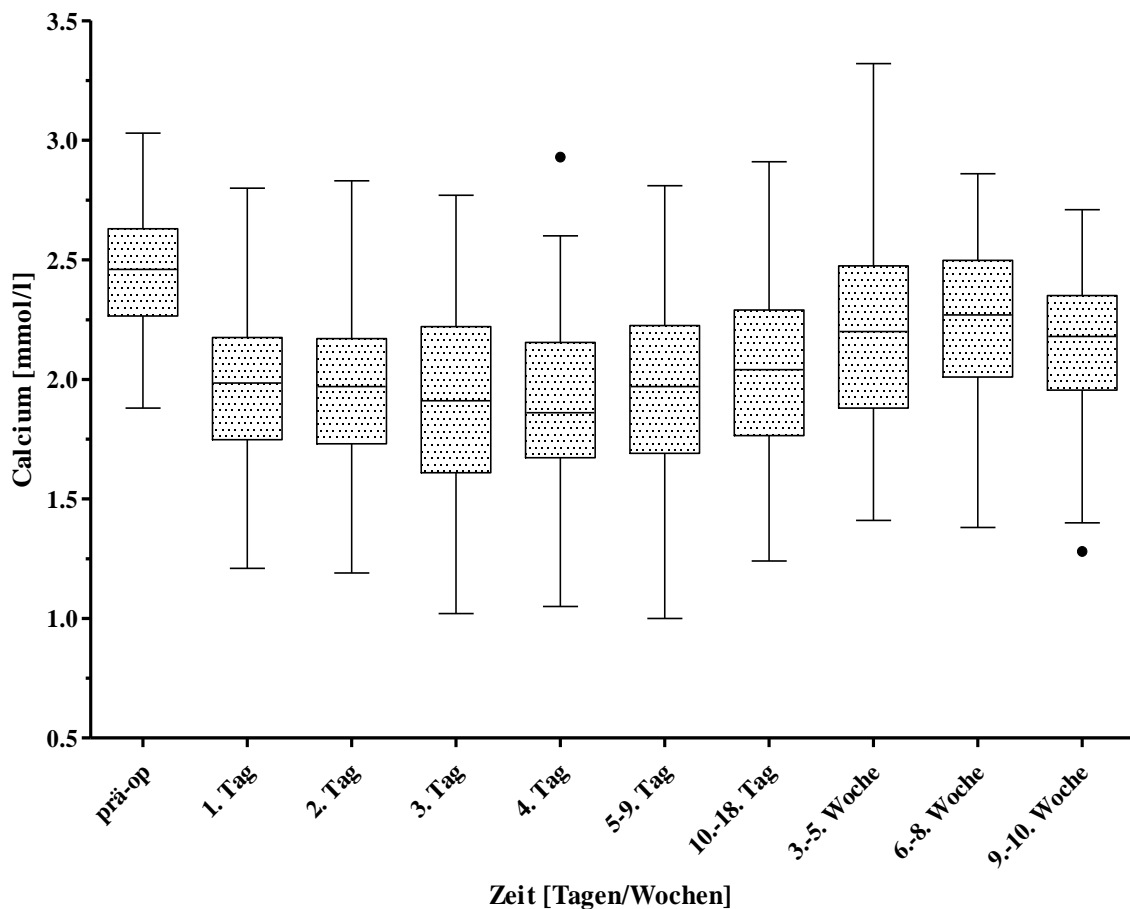


Abbildung 7: Boxplot Calciumverlauf des Gesamtkollektivs Schwarze Linie = Median; Box = IQA; Whisker = 1,5-facher IQA bzw. Minimum/Maximum; Punkte = extreme Ausreißer

Eine signifikante Veränderung des Serumcalciums im Vergleich zum ersten postoperativen Tag zeigte sich in der dritten bis fünften ($z = -4.49, p < .001$) sowie in der sechsten bis achten Woche postoperativ ($z = -2.78, p = .005$). An allen anderen Abnahmezeitpunkten zeigte sich keine statistisch signifikante Veränderung des Calciums im Vergleich zum ersten postoperativen Tag.

Tabelle 5: Calciumverlauf des Gesamtkollektivs

	n	MW	SD	Min	Max	p-Wert
1. Tag post-op	94	1,95	0,33	1,21	2,8	
2. Tag post-op	89	1,97	0,31	1,19	2,83	.147
3. Tag post-op	71	1,94	0,42	1,02	2,77	.511
4. Tag post-op	58	1,89	0,39	1,05	2,93	.574
5.-9. Tag post-op	69	1,93	0,37	1,00	2,81	.638
10.-18. Tag post-op	49	2,04	0,38	1,24	2,91	.027
3.-5- Woche post-op	49	2,17	0,38	1,41	3,32	.005**
6.-8. Woche post-op	48	2,23	0,35	1,38	2,86	.001***
9.-10. Woche post-op	49	2,12	0,34	1,28	2,71	.046

Aufgeführt sind die MW, SD, Min und Max der Serumcalciumwerte des Gesamtkollektivs. Angaben der Werte in mmol/l. Die Veränderung im zeitlichen Verlauf wurde mittels Wilcoxon-Tests analysiert, wobei der erste postoperative Tag als Referenzwert genutzt wurde. Ein signifikanter Anstieg im Vergleich zum ersten postoperativen Tag zeigte sich in Woche drei bis fünf (** $p < .01$) und Woche sechs bis acht (** $p < .001$). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.2.2 Calcium im Zusammenhang mit postoperativer Vitamin D Einnahme

In der separaten Betrachtung des Calciumverlaufs der Verumgruppe und der Kontrollgruppe zeigte sich in der Gruppe, die postoperativ mit hoch dosiertem Vitamin D behandelt wurde, ein Absinken des mittleren Calciumwertes von $2,39 \pm 0,25$ mmol/l auf $1,93 \pm 0,34$ mmol/l am ersten postoperativen Tag. Dieser Tag wies den niedrigsten durchschnittlichen Calciumwert auf, als auch den niedrigsten bei einem Patienten gemessenen Calciumwert (1,34 mmol/l). Danach stieg der Mittelwert stetig an, sodass ab dem dritten postoperativen Tag bis zum Ende der Beobachtungszeit die Werte im Normbereich lagen. Die Spannweite der Calciumwerte während der zehn Wochen nach PTX betrug 1,34 - 3,32 mmol/l.

Im Vergleich zum ersten postoperativen Tag war am 4. ($z = -3.02, p = .002$), 5. – 9. ($z = -2.71, p = .006$) und 10. – 18. postoperativen Tag ($z = -3.15, p = .001$) sowie in der 3. – 5. ($z = -2.80, p = .004$) und 6.-8. postoperativen Woche ($z = -3.97, p < .001$) ein signifikanter Anstieg des Serumcalciums zu verzeichnen.

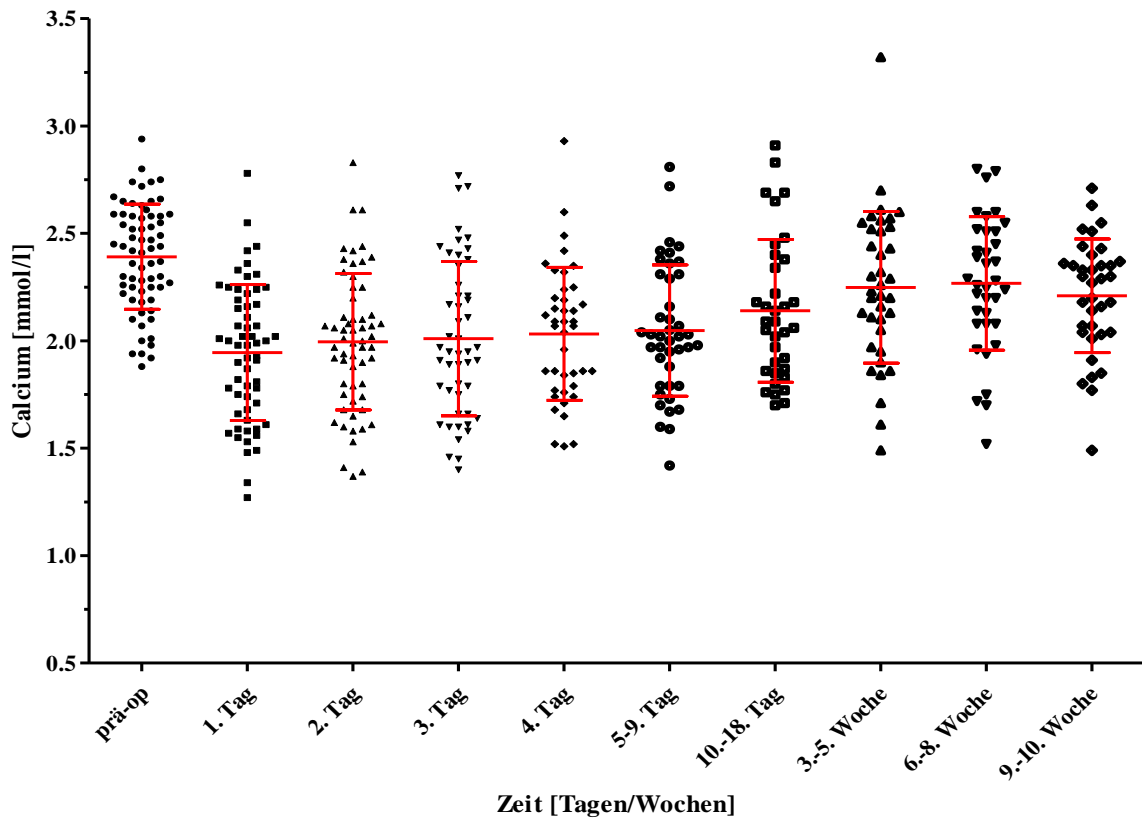


Abbildung 8: Calciumverlauf der Verumgruppe Darstellung der einzelnen Calciumwerte zu den Abnahmezeitpunkten in schwarz. Rote Linien stellen den MW und die SD dar.

In der Kontrollgruppe fiel der mittlere Calciumwert am ersten postoperativen Tag von $2,52 \pm 0,25$ mmol/l prä-operativ auf $1,99 \pm 0,31$ mmol/l. In den folgenden Tagen sank dieser weiter ab und erreichte seinen niedrigsten Wert mit $1,58 \pm 0,37$ mmol/l am vierten postoperativen Tag. Danach stieg das Serumcalcium langsam an, konnte aber nur zwischen der sechsten und neunten Woche postoperativ mit $2,12 \pm 0,45$ mmol/l einen mittleren Wert erreichen, der im Referenzbereich lag. Mit 1,00 mmol/l wurde zwischen dem fünften und neunten postoperativen Tag der niedrigste Calciumwert gemessen, der höchste Wert lag bei 2,86 mmol/l.

Eine signifikante Veränderung im Vergleich zum ersten postoperativen Tag konnte nur am vierten postoperativen Tag gezeigt werden ($z = -3.07, p = .001$). Zu diesem Zeitpunkt sank das durchschnittliche Calcium auf einen Wert unterhalb des Normbereichs.

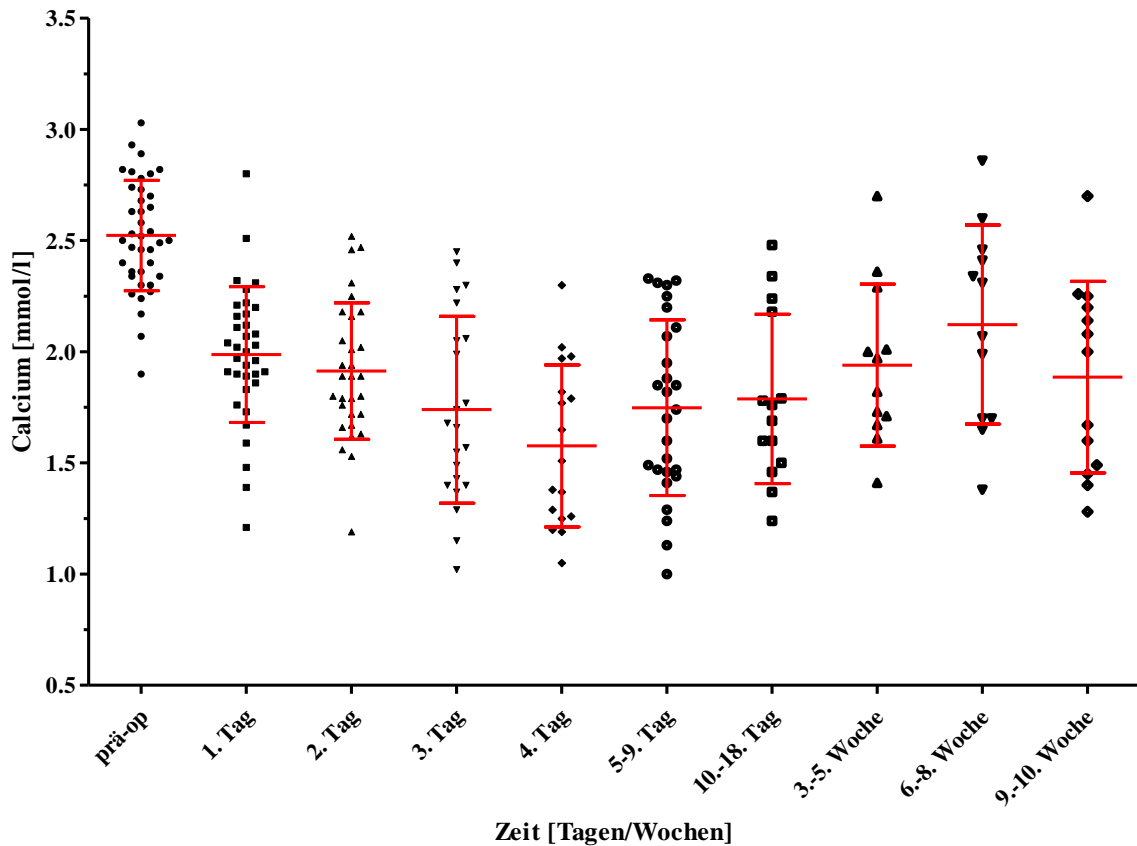


Abbildung 9: Calciumverlauf der Kontrollgruppe Darstellung der einzelnen Calciumwerte zu den Abnahmezeitpunkten in schwarz. Rote Linien stellen den MW und die SD dar.

Im folgenden Diagramm und der folgenden Tabelle werden die Verum- und die Kontrollgruppe zur Veranschaulichung im direkten Vergleich dargestellt. Das Boxplot-Diagramm visualisiert den Median, den Interquartilsabstand (IQA), den niedrigsten und den höchsten Calciumwert sowie extreme Ausreißer innerhalb der jeweiligen Gruppe zu allen Abnahmezeitpunkten. Der mittlere Calciumwert der Verumgruppe lag im Vergleich zur Kontrollgruppe stets näher am Referenzbereich. Auf eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen wurde mittels Mann-Whitney-U-Tests geprüft. Am 4. ($z = -3.87$, $p = .000$), 5.-9. ($z = -2.99$, $p = .002$) sowie 10.-18. postoperativen Tag ($z = -2.85$, $p = .004$) lag der Mittelwert der Verumgruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Näheres zur Entwicklung von Hypo- sowie Hypercalcämien wird in Abschnitt 4.5 beschrieben.

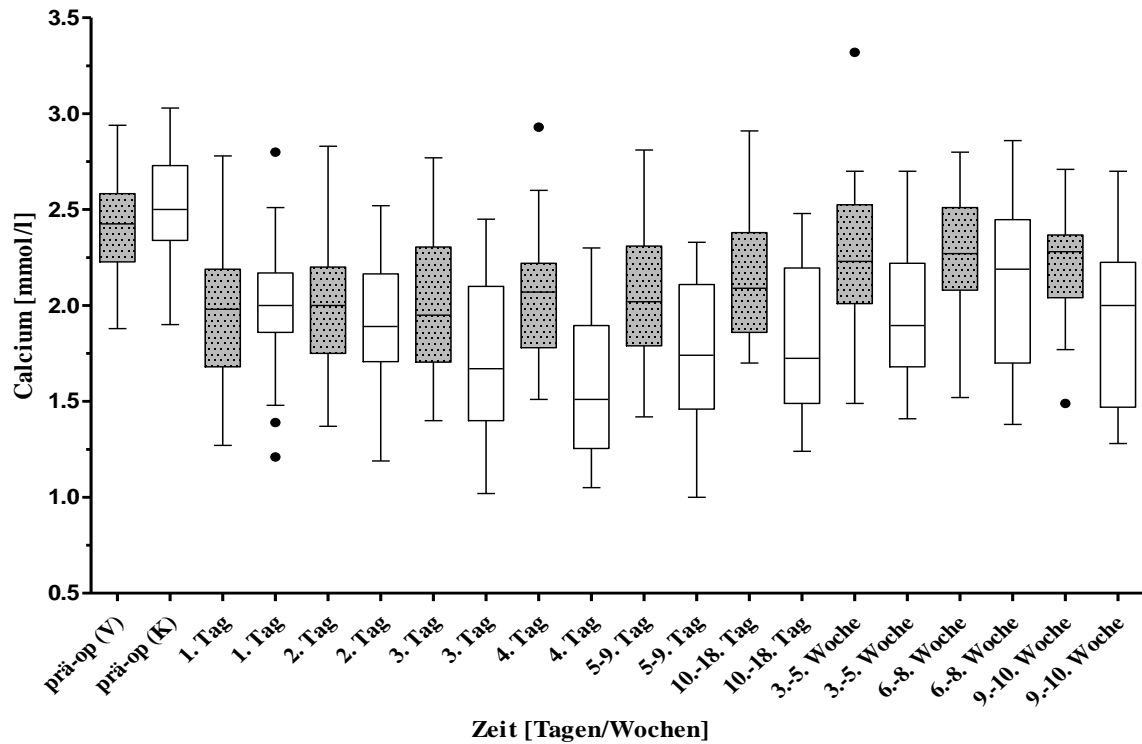


Abbildung 10: Boxplot Calciumverlauf der Verum- und Kontrollgruppe. Schwarze Linie = Median; Box = IQA; Whisker = 1,5-facher IQA bzw. Minimum/Maximum; Punkte = extreme Ausreißer. Die Verumgruppe ist in grau dargestellt, die Kontrollgruppe ist in weiß dargestellt.

Tabelle 6: Calciumverlauf der Verum- und Kontrollgruppe

	n	Verumgruppe	n	Kontrollgruppe	p
prä-operativ	66	2,39 ± 0,25	39	2,52 ± 0,25	.016
1. Tag post-op	59	1,93 ± 0,34	35	1,99 ± 0,31	.444
2. Tag post-op	59	1,99 ± 0,32	30	1,91 ± 0,31	.226
3. Tag post-op	41	2,04 ± 0,38	17	1,74 ± 0,42	.009
4. Tag post-op	49	2,03 ± 0,31	22	1,58 ± 0,37	.001***
5.-9. Tag post-op	42	2,04 ± 0,31	27	1,74 ± 0,39	.002**
10.-18. Tag post-op	35	2,13 ± 0,33	14	1,78 ± 0,38	.004**
3.-5. Woche post-op	37	2,24 ± 0,35	12	1,93 ± 0,36	.014
6.-8. Woche post-op	36	2,26 ± 0,31	12	2,12 ± 0,45	.337
9.-10. Woche post-op	36	2,20 ± 0,26	13	1,88 ± 0,43	.008

Angaben der Calciumwerte als MW ± SD in mmol/l. Unterschiede der durchschnittlichen Calciumwerte zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Signifikante Unterschiede konnten am 4., am 5.-9. sowie am 10.-18. postoperativen Tag gezeigt werden (** $p < .01$, *** $p < .001$). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.2.3 Phosphat

Der durchschnittliche Phosphatwert des Gesamtkollektivs fiel am ersten postoperativen Tag von $5,70 \pm 1,48$ mg/dl (präoperativ) auf $5,12 \pm 1,59$ mg/dl ab. Zu den meisten Abnahmezeitpunkten lag der durchschnittliche Phosphatwert etwas oberhalb des Referenzbereichs von 2,7 - 4,5 mg/dl. Lediglich am zweiten ($4,39 \pm 1,51$ mg/dl), vierten ($4,42 \pm 1,19$ mg/dl) und fünften bis neunten Tag ($4,49 \pm 1,35$ mg/dl) nach der PTX befand sich der Mittelwert im Referenzbereich. Danach stieg dieser kontinuierlich bis auf $5,37 \pm 2,19$ mg/dl in der zehnten postoperativen Woche an. Der höchste Phosphatwert wurde zwischen der neunten und zehnten Woche mit $13,38 \pm 0,44$ mg/dl dokumentiert. Insgesamt zeigte sich eine Spannweite der Phosphatwerte von 1,80 - 13,38 mg/dl.

Eine signifikante Reduktion des Serumphosphats konnte vom ersten auf den zweiten Tag festgestellt werden ($z = -4.16$, $p < .001$). Zu allen anderen Zeitpunkten waren die postoperativen Schwankungen nicht signifikant ($p > .006$).

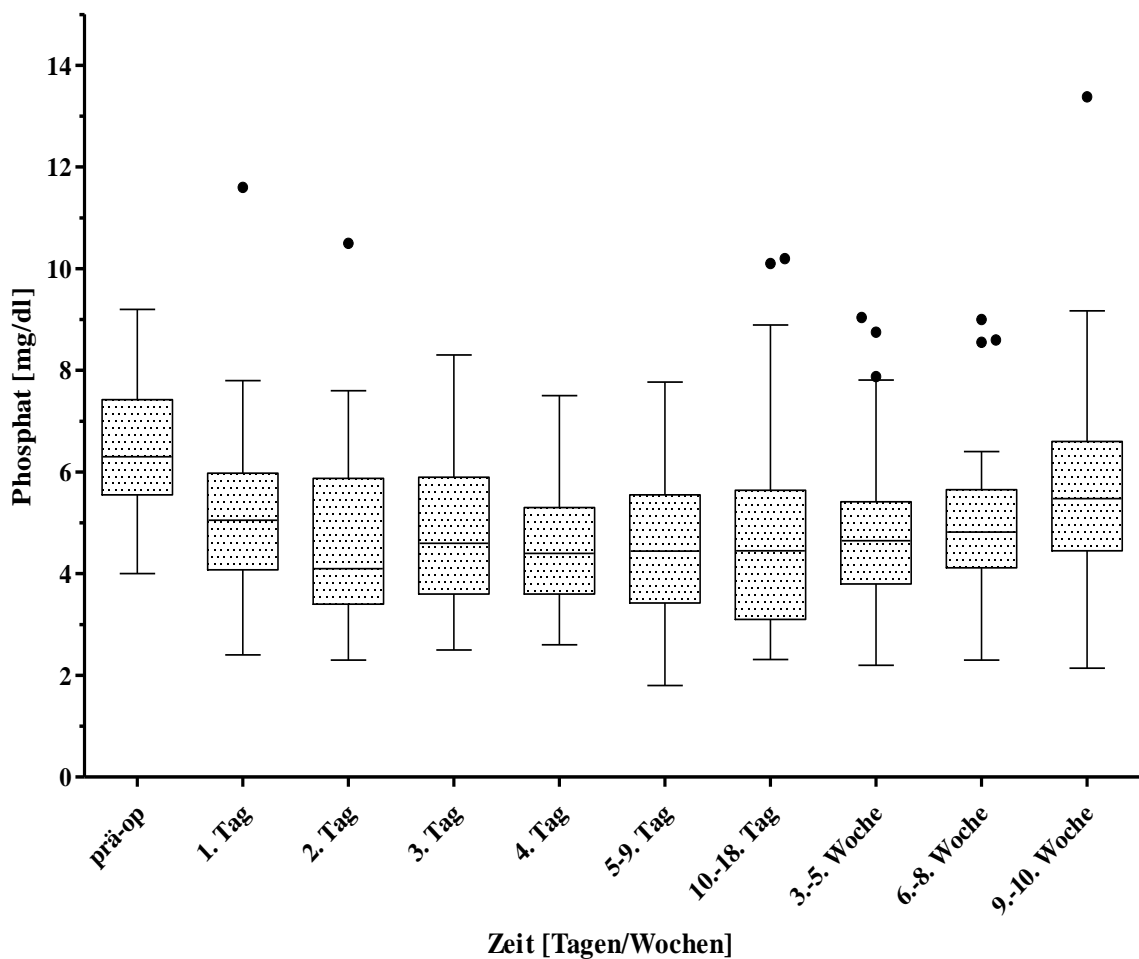


Abbildung 11: Boxplot des Phosphatverlaufs des Gesamtkollektivs Schwarze Linie = Median; Box = IQA; Whisker = 1,5-facher IQA bzw. Minimum/Maximum; Punkte = extreme Ausreißer

4.2.4 Phosphat im Zusammenhang mit postoperativer Vitamin D Einnahme

Innerhalb der Hoch-Dosis-Gruppe sank der Mittelwert des Serumphosphats von $6,41 \pm 1,32$ mg/dl präoperativ auf $5,20 \pm 1,58$ mg/dl am ersten postoperativen Tag. Dieser fiel bis zum vierten Tag weiter auf $4,48 \pm 1,21$ mg/dl und stieg bis zur zehnten Woche kontinuierlich bis auf $5,76 \pm 2,18$ mg/dl an. Insgesamt wurden Werte zwischen 1,21 - 13,38 mg/dl dokumentiert.

Auch hier war der Abfall des Serumphosphats zwischen dem ersten und zweiten postoperativen Tag signifikant ($z = -3.78, p < .001$), jedoch nicht im weiteren Verlauf.

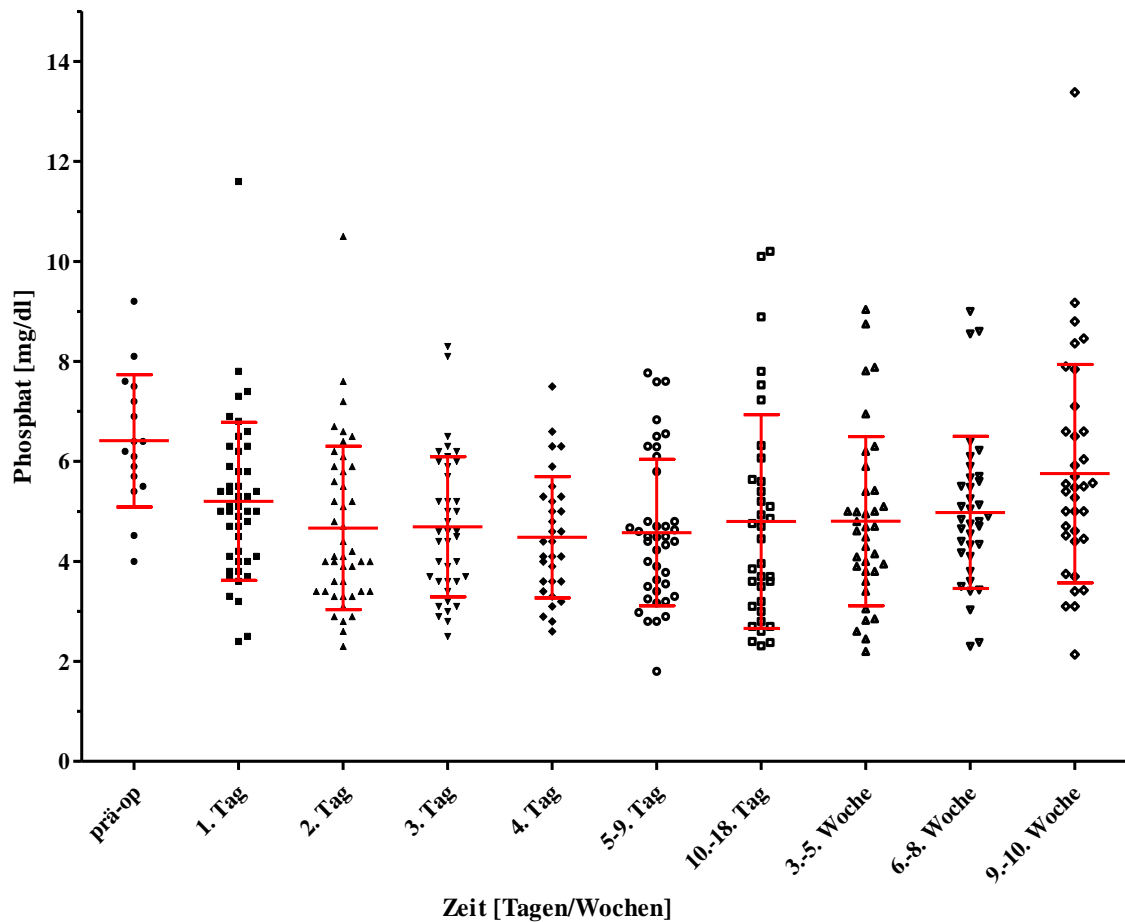


Abbildung 12: Phosphatverlauf der Verumgruppe Darstellung der einzelnen Phosphatwerte zu jedem Abnahmezeitpunkten in schwarz. Rote Linien stellen den MW und die SD dar.

In der Niedrig-Dosis-Gruppe lag der mittlere präoperative Phosphatwert bei $5,34 \pm 1,44$ mg/dl und sank postoperativ auf $4,96 \pm 1,63$ mg/dl ab. Dies wies bei der statistischen Prüfung keine Signifikanz auf ($p > .006$). Im Verlauf fiel das Phosphat weiter ab, sodass ab dem zweiten postoperativen Tag durchschnittliche Werte gemessen wurden, die sich innerhalb des Referenzbereichs bewegten (2. Tag: $3,92 \pm 1,18$ mg/dl; 3. Tag:

4,23 ± 1,11 mg/dl; 4. Tag: 4,28 ± 1,19 mg/dl, 5.-9. Tag: 4,32 ± 1,13 mg/dl; 10.-18. Tag: 3,90 ± 0,99 mg/dl, 3.-5. Woche: 3,97 ± 1,30 mg/dl). Im gesamten Beobachtungszeitraum hatten die Patienten der Kontrollgruppe Serumphosphatwerte zwischen 1,50 - 9,00 mg/dl. Eine Analyse der Phosphatwerte über den postoperativen Verlauf zeigte keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zum ersten postoperativen Tag ($p > .006$).

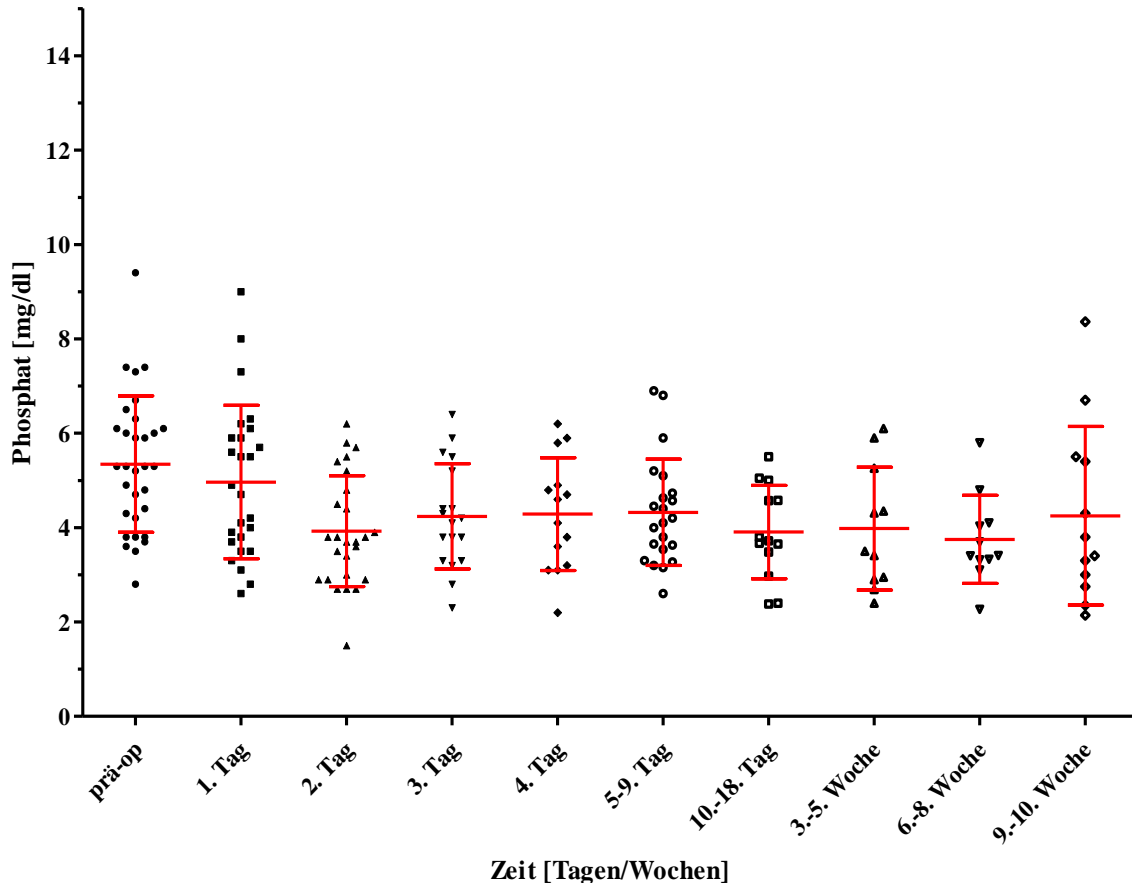


Abbildung 13: Phosphatverlauf der Kontrollgruppe Darstellung der einzelnen Phosphatwerte zu jedem Abnahmezeitpunkten in schwarz. Rote Linien stellen den MW und die SD dar.

Die direkte Gegenüberstellung der Verum- und Kontrollgruppe zeigt die konstant niedrigeren und näher zum Referenzbereich (2,7 - 4,5 mg/dl) liegenden Phosphatwerte der Kontrollgruppe im Vergleich zur Verumgruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte jedoch nur in der sechsten bis achte Woche postoperativ gezeigt werden ($z = -2.80$, $p = .004$). Zu allen anderen Zeitpunkten stellte sich der Unterschied an den jeweiligen Abnahmezeitpunkten als nicht signifikant heraus ($p > .005$). Auffällig mehr Ausreißer im oberen Bereich waren in der Verumgruppe zu sehen.

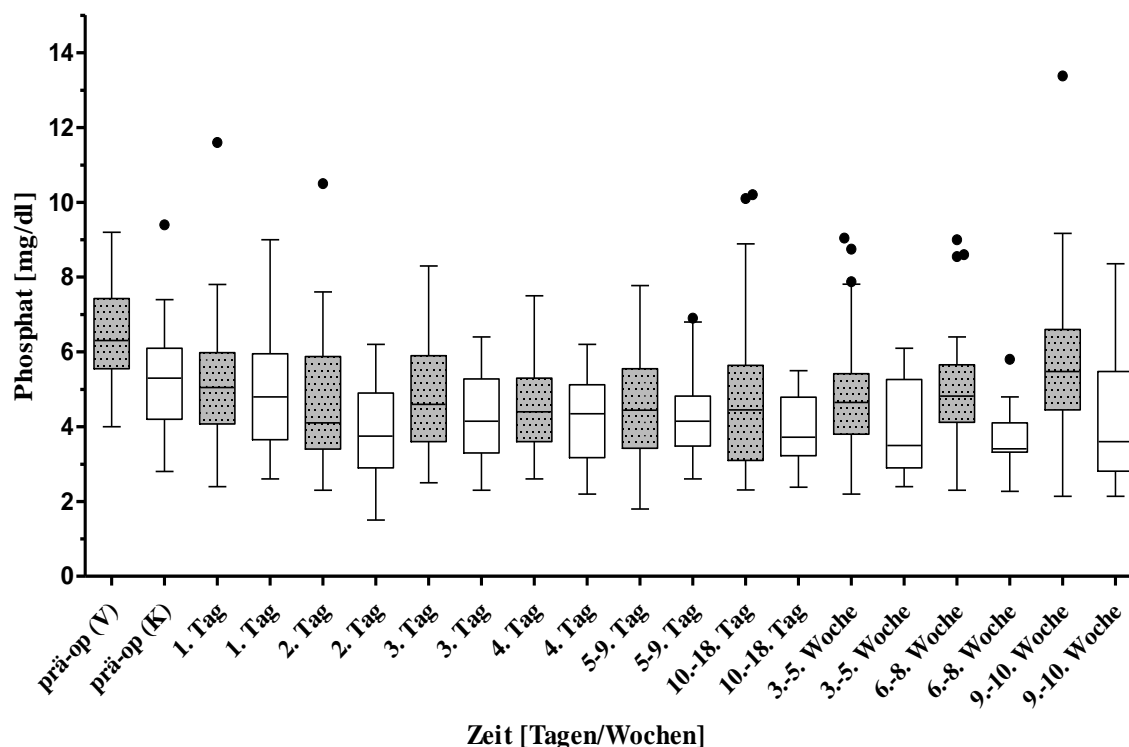


Abbildung 14: Boxplot des Phosphatverlaufs der Verum- und Kontrollgruppe Schwarze Linie = Median; Box = IQA; Whisker = 1,5-facher IQA bzw. Minimum/Maximum; Punkte = extreme Ausreißer. Die Verumgruppe ist in grau dargestellt, die Kontrollgruppe ist in weiß dargestellt.

Tabelle 7: Phosphatverlauf der Verum- und Kontrollgruppe

	n	Verumgruppe	n	Kontrollgruppe	p
prä-operativ	16	6,41 ± 1,32	31	5,34 ± 1,44	.010
1. Tag post-op	46	5,2 ± 1,58	26	4,96 ± 1,63	.543
2. Tag post-op	44	4,66 ± 1,63	26	3,92 ± 1,18	.062
3. Tag post-op	39	4,68 ± 1,40	18	4,23 ± 1,11	.308
4. Tag post-op	31	4,48 ± 1,21	14	4,28 ± 1,19	.676
5.-9. Tag post-op	40	4,5 ± 1,47	22	4,32 ± 1,13	.617
10.-18. Tag post-op	35	4,79 ± 2,14	13	3,90 ± 0,99	.298
3.-5. Woche post-op	36	4,80 ± 1,69	11	3,97 ± 1,30	.175
6.-8. Woche post-op	36	4,97 ± 1,52	11	3,75 ± 0,93	.004**
9.-10. Woche post-op	35	5,75 ± 2,18	12	4,25 ± 1,89	.021

Angaben der Phosphatwerte als MW ± SD in mg/dl. Unterschiede der durchschnittlichen Phosphatwerte zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Ein signifikanter Unterschied konnte nur zwischen der sechsten und achten postoperativen Woche gezeigt werden (**p < .01). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.2.5 Parathormon

Der durchschnittliche PTH-Wert des Gesamtkollektivs lag vor der PTX bei $1417,44 \pm 791,17$ pg/ml und fiel signifikant auf $110,95 \pm 258,04$ pg/ml am ersten postoperativen Tag ab ($z = -6.418$, $p < .001$). Am 2.-4. bzw. 5.-18. Tag bzw. in der 3.-10. Woche stieg dieser auf $134,23 \pm 319,67$ pg/ml bzw. $142,34 \pm 287,63$ pg/ml bzw. $178,81 \pm 380,69$ pg/ml an. Dieser Anstieg erwies sich jedoch nicht als statistisch relevant ($p > .016$). Der höchste postoperativ gemessene Wert betrug 2328,00 pg/ml. Von den insgesamt 111 Patienten lagen fünf der Patienten im Referenzbereich von 150,00 – 300,00 pg/ml.

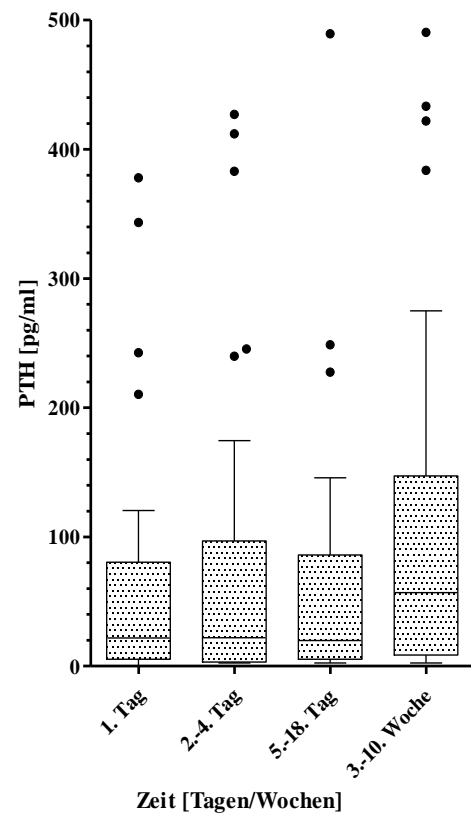
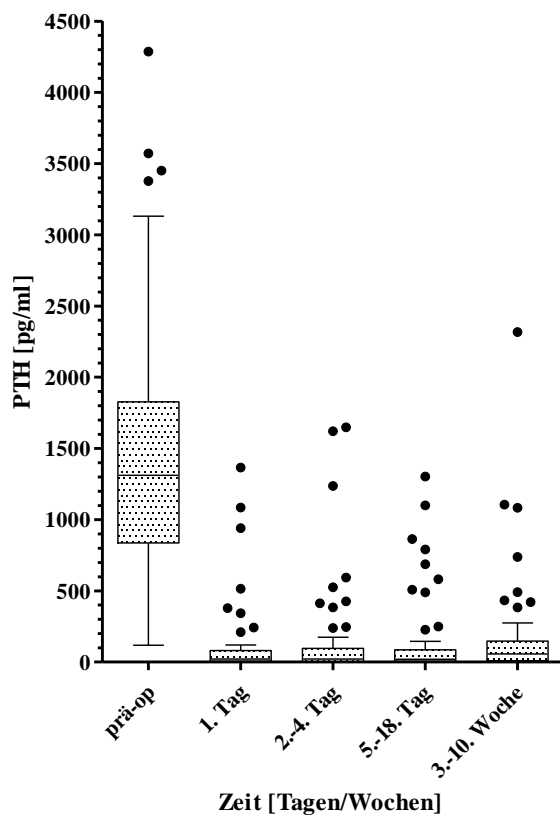


Abbildung 15: Boxplot PTH-Verlauf des Gesamtkollektivs

Abbildung 16: Ausschnitt Abbildung 15

Beide Diagramme zeigen ein Boxplot des Parathormon (PTH)-Verlaufs des Gesamtkollektivs. Schwarze Linie = Median; Box = IQA; Whisker = 1,5-facher IQA bzw. Minimum/Maximum; Punkte = extreme Ausreißer. Links dargestellt ist die Gesamtheit aller Werte. Rechts zeigt einen Ausschnitt des linken Diagramms, bei dem für eine detailliertere Betrachtung die Werte des präoperativen Tags herausgenommen wurden und PTH-Werte nur bis 500 pg/ml dargestellt werden. Präoperative Werte sowie Ausreißer sind im rechten Diagramm nicht abgebildet und müssen im linken Diagramm betrachtet werden.

4.2.6 Parathormon im Zusammenhang mit postoperativer Vitamin D Einnahme

In der Verumgruppe betrug der präoperative durchschnittliche PTH-Wert $1538,10 \pm 758,47$ pg/ml und hatte eine Spannweite von 169,60 - 4286,70 pg/ml. Am ersten postoperativen Tag sank dieser signifikant auf $109,69 \pm 254,38$ pg/ml ab ($z = -5.86$; $p < .001$). Im weiteren Verlauf stieg das PTH leicht an, zeigte jedoch keine statistische Signifikanz. Individuelle Werte der Patienten lagen zwischen $< 0,05 - 1620,95$ pg/ml während der Nachbeobachtungszeit.

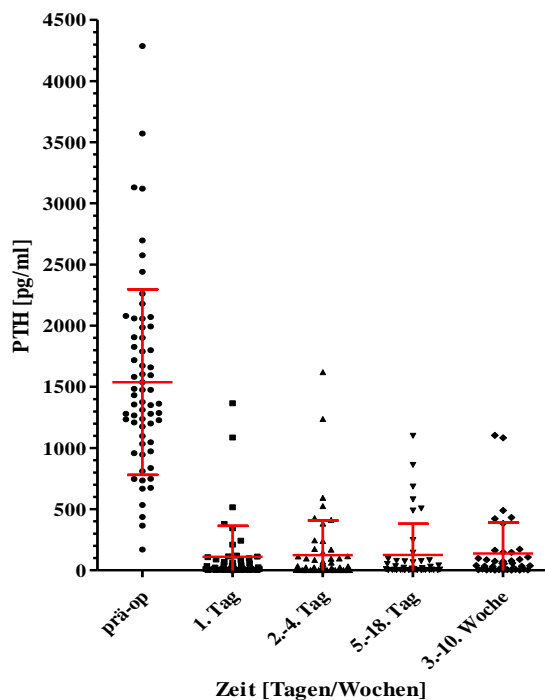


Abbildung 17: PTH-Verlauf der Verumgruppe

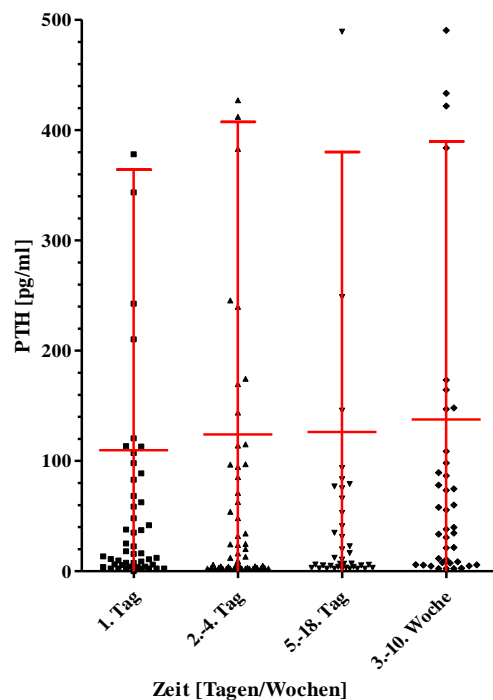


Abbildung 18: Ausschnitt Abbildung 17

In beiden Diagrammen werden die einzelnen Parathormon (PTH)-Werte zu jedem Abnahmezeitpunkten in schwarz dargestellt. Rote Linien zeigen den MW und die SD. Links ist die Gesamtheit aller Werte abgebildet. Rechts zeigt einen Ausschnitt des linken Diagramms, bei dem für eine detailliertere Betrachtung die Werte des präoperativen Tages herausgenommen wurden und PTH-Werte nur bis 500 pg/ml dargestellt werden. Präoperative Werte sowie Ausreißer sind im rechten Diagramm nicht abgebildet und müssen im linken Diagramm betrachtet werden.

Die Kontrollgruppe wies einen mittleren präoperativen PTH-Wert von $1206,29 \pm 813,34$ pg/ml auf, mit einer Spannweite von 118,00 - 3451,00 pg/ml. Nach der PTX fiel der Durchschnittswert signifikant auf $117,29 \pm 290,07$ pg/ml ab ($z = -2.66$, $p = .004$). In den folgenden Wochen stieg dieser bis auf $309,06 \pm 635,41$ pg/ml an, jedoch erwies auch hier die statistische Analyse keine Signifikanz ($p > .016$). Der höchste Wert eines Patienten betrug 2318 pg/ml.

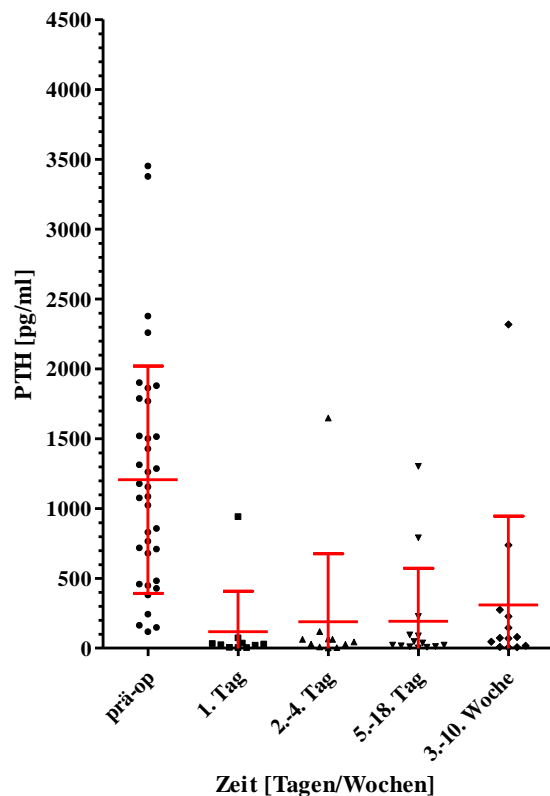


Abbildung 19: PTH-Verlauf der Kontrollgruppe

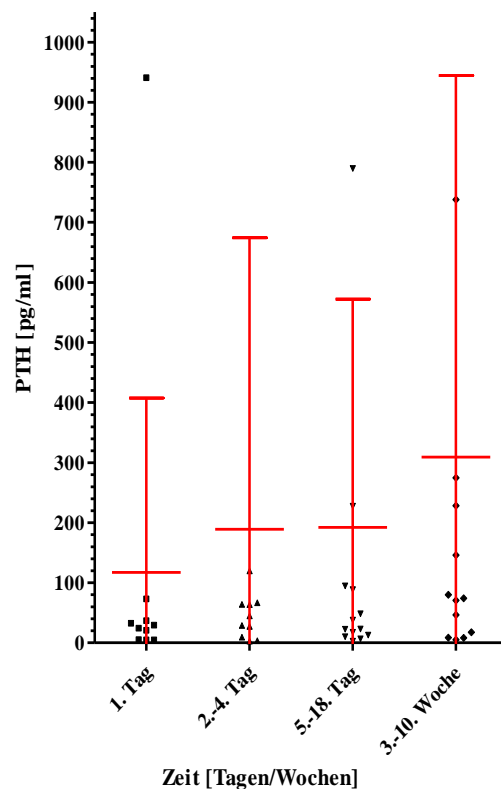


Abbildung 20: Ausschnitt Abbildung 19

In beiden Diagrammen werden die einzelnen Parathormon (PTH)-Werte zu jedem Abnahmezeitpunkten in schwarz dargestellt. Rote Linien zeigen den MW und die SD. Links ist die Gesamtheit aller Werte abgebildet. Rechts zeigt einen Ausschnitt des linken Diagramms, bei dem für eine detailliertere Betrachtung die Werte des präoperativen Tags herausgenommen wurden und PTH-Werte nur bis 1000 pg/ml dargestellt werden. Präoperative Werte sowie Ausreißer sind im rechten Diagramm nicht abgebildet und müssen im linken Diagramm betrachtet werden.

Der direkte Vergleich der beiden Gruppen, zeigt einen höheren präoperativen durchschnittlichen PTH-Wert, sowie höhere Maximalwerte in der Verumgruppe als in der Kontrollgruppe. Nach der PTX lag der Mittelwert (MW) der Verumgruppe immer etwas unterhalb dem der Kontrollgruppe, allerdings zeigte sich über den gesamten Zeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p > .01$). In beiden Gruppen gab es Patienten, bei denen sich ein persistierender oder ein wiederkehrender HPT in anhaltend hohen PTH-Werten zeigte. In der Verumgruppe hatten 6 von 41 Patienten PTH-Werte, die über 300 pg/ml lagen (383,70 pg/ml; 421,85 pg/ml; 433,33 pg/ml; 490,45 pg/ml; 1083,33 pg/ml; 1105,10 pg/ml) in der Kontrollgruppe waren es 2 von 13 Patienten (738,00 pg/ml; 2318,00pg/ml).

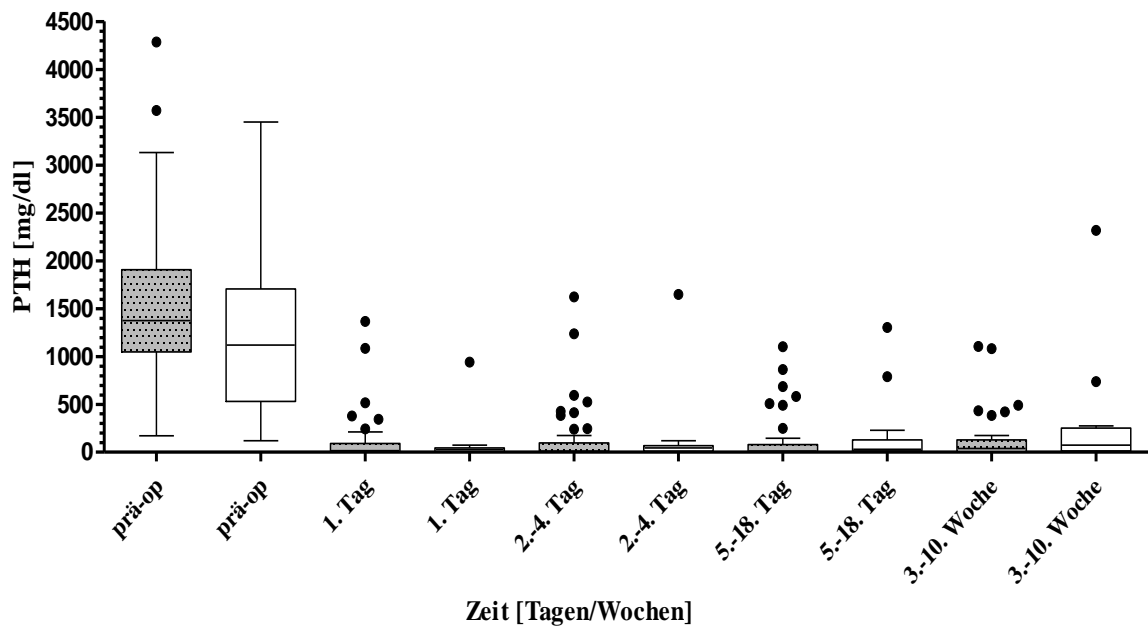


Abbildung 21: Boxplot PTH-Verlauf der Verum- und Kontrollgruppe

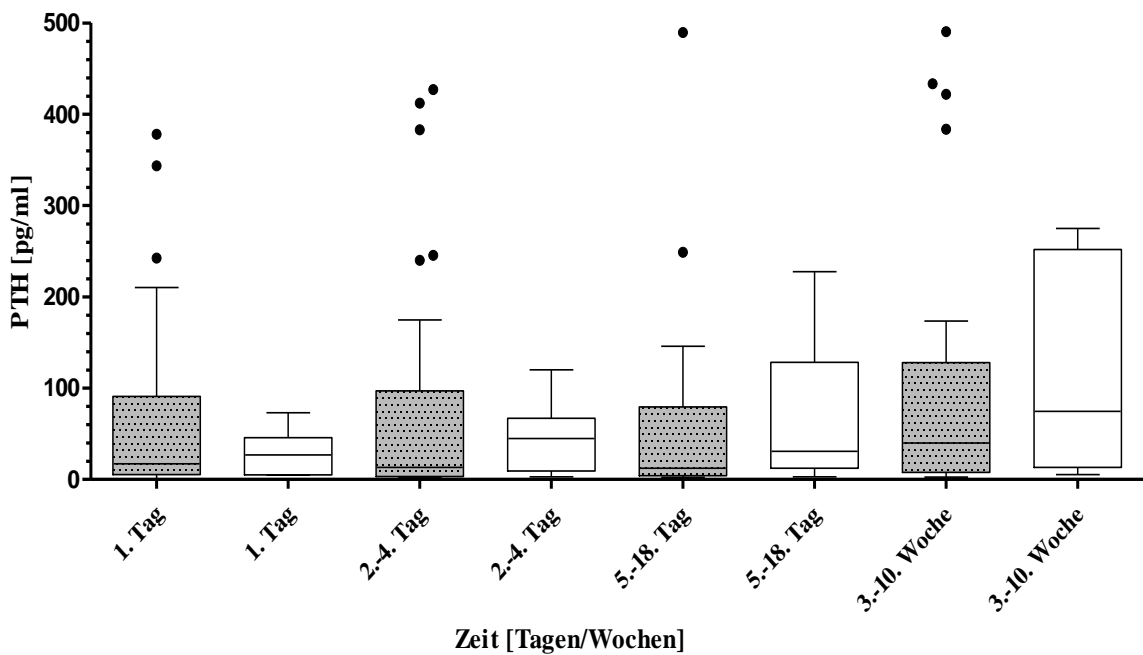


Abbildung 22: Ausschnitt Abbildung 21. Abbildung 21+22 stellen beide den Verlauf des Parathormons (PTH) der Verum- sowie der Kontrollgruppe gegenüber. Schwarze Linie = Median; Box = IQA; Whisker = 1,5-facher IQA bzw. Minimum/Maximum; Punkte = extreme Ausreißer. Die Verumgruppe ist in grau, die Kontrollgruppe ist in weiß dargestellt. Im oberen Diagramm ist die Gesamtheit aller Werte abgebildet. Das untere Diagramm zeigt einen Ausschnitt des oberen Diagramms, bei dem für eine detailliertere Betrachtung die Werte des präoperativen Tags herausgenommen wurden und PTH-Werte nur bis 500 pg/ml dargestellt werden. Präoperative Werte sowie Ausreißer sind im unteren Diagramm nicht abgebildet und müssen im oberen Diagramm betrachtet werden.

Tabelle 8: Parathormonverlauf der Verum- und Kontrollgruppe

	n	Verumgruppe	n	Kontrollgruppe	p
prä-operativ	63	1538,10 ± 758,47	36	1206,29 ± 813,34	.021
1. Tag post-op	50	109,69 ± 254,38	10	117,29 ± 290,07	.880
2.-4. Tag post-op	59	123,98 ± 283,32	11	189,21 ± 485,41	.266
5.-18. Tag post-op	43	126,18 ± 253,91	14	191,98 ± 380,25	.124
3.-10. Woche post-op	41	137,516 ± 252,28	13	309,06 ± 635,41	.278

Angaben der Parathormon (PTH)-Werte als MW ± SD in pg/ml. Unterschiede der durchschnittlichen PTH-Werte zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Es konnte zu keinem Abnahmezeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > .01$). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.2.7 Alkalische Phosphatase

Der Mittelwert der AP lag präoperativ bei $231,35 \pm 246,79$ U/l mit einer Spannweite von 11,00 - 1200 U/l. Einen Tag nach der PTX fiel dieser auf $164,75 \pm 246,79$ U/l. Im weiteren Verlauf stieg diese tendenziell an und eine signifikante Veränderung im Vergleich zum ersten postoperativen Tag konnte an Tag 2 - 4 ($z = -4.15, p < .001$) und an Tag 5 - 18 ($z = -5.27, p < .001$) festgestellt werden. Der durchschnittliche Wert lag an Tag 2 - 4 bei $200,96 \pm 210,45$ U/l und an Tag 5 - 18 bei $315,26$ U/l. Es zeigte sich eine Spannweite von 74,00 - 915,7 U/l.

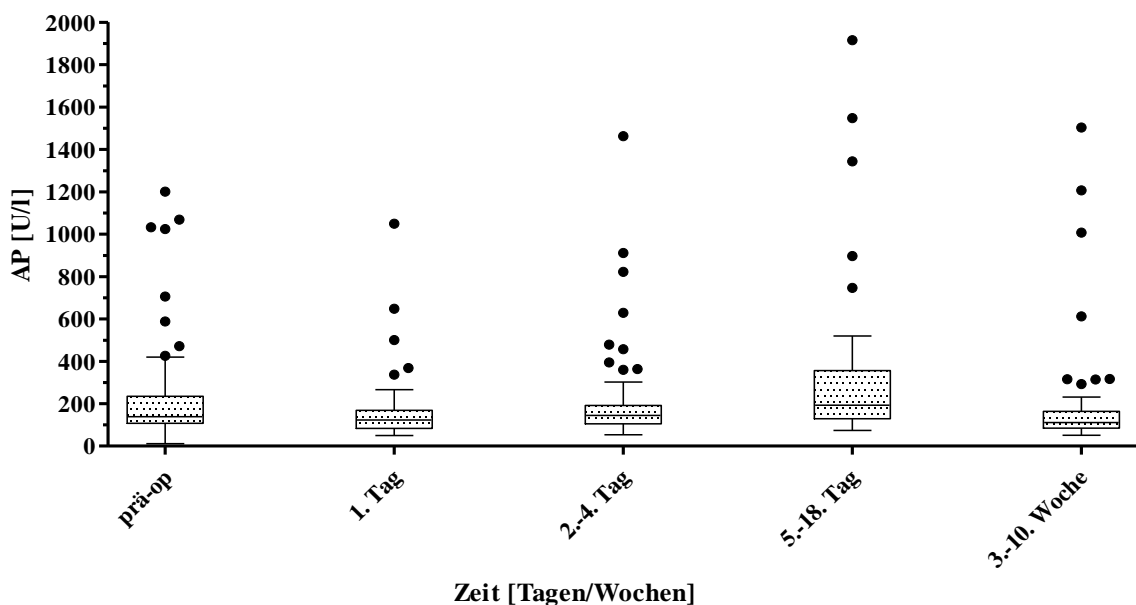


Abbildung 23: Boxplot des Alkalischen Phosphatase-Verlauf der Gesamtkohorte. Schwarze Linie = Median; Box = IQA; Whisker = 1,5-facher IQA bzw. Minimum/Maximum; Punkte = extreme Ausreißer

4.2.8 Alkalische Phosphatase im Zusammenhang mit postoperativer Vitamin D Einnahme

In der Verumgruppe betrug der präoperative Mittelwert $218,78 \pm 236,52$ U/l mit einem Maximalwert von 1200,00 U/l. Einen Tag postoperativ fiel der Wert signifikant auf $153,49 \pm 113,11$ U/l ($z = -2.76$, $p = .005$). Auch hier fand sich an Tag 2 - 4 ($z = -4.508$, $p < .001$) und an Tag 5 - 18 ($z = -4.81$, $p < .001$) ein signifikanter Anstieg im Vergleich zum ersten postoperativen Tag. Die durchschnittlichen AP-Werte betragen $196,77 \pm 211,16$ U/l bzw. $306,57 \pm 337,25$ U/l. Der höchste AP-Wert eines Patienten wurde während des 5. - 18. postoperativen Tags mit 1914,70 U/l gemessen.

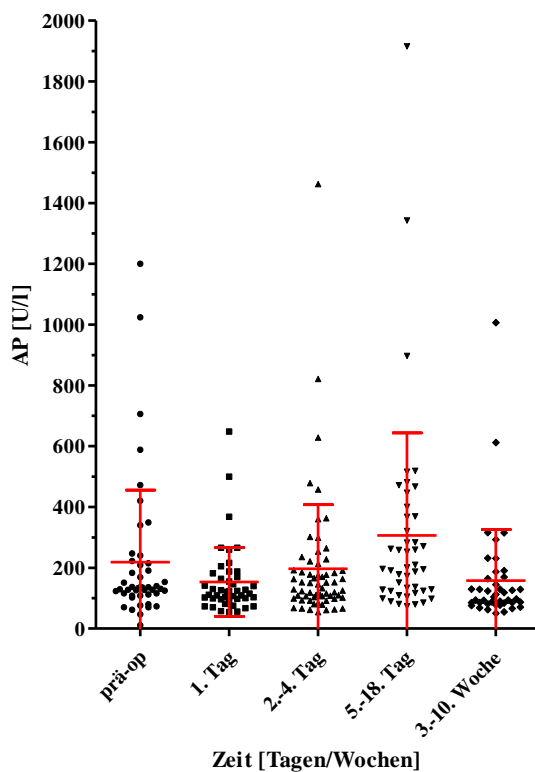


Abbildung 24: AP-Verlauf der Verumgruppe

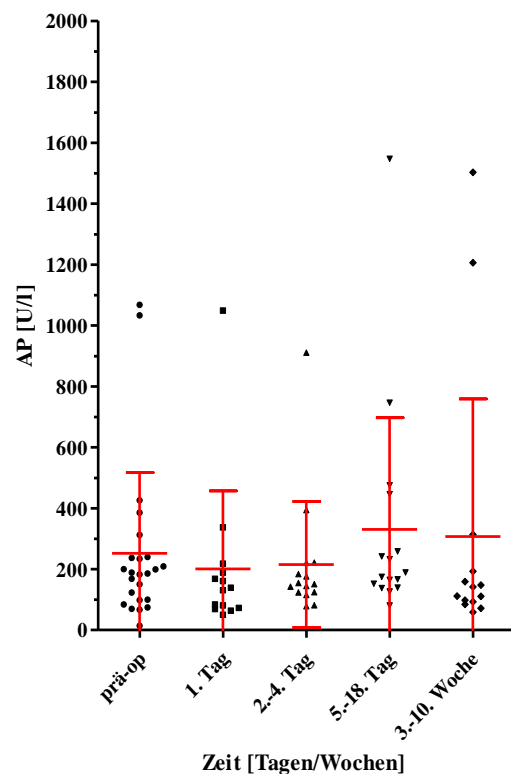


Abbildung 25: AP-Verlauf der Kontrollgruppe

In beiden Diagrammen werden die einzelnen alkalischen Phosphatase-Werte zu jedem Abnahmezeitpunkten in schwarz dargestellt. Rote Linien zeigen den MW und die SD.

In der Kontrollgruppe lag der präoperative durchschnittliche AP-Wert bei $256,48 \pm 269,89$ U/l und hatte eine Spannweite von 14,00 - 1068,00 U/l. Postoperativ fiel dieser signifikant auf $200,93 \pm 256,15$ U/l ($z = 2.52$, $p = .008$) und stieg dann tendenziell leicht an. Diese Veränderungen hatten jedoch keine statistische Signifikanz ($p > .017$). Der höchste Mittelwert der AP wurde an Tag 5 - 18 mit $341,33 \pm 376,95$ U/l erreicht.

Im direkten Vergleich der beiden Gruppen liegt der durchschnittliche AP-Wert der Verumgruppe zu jedem Abnahmezeitpunkt etwas unterhalb dem der Kontrollgruppe. Allerdings ließ sich keine statistische Signifikanz nachweisen ($p > .01$). In beiden Gruppen fanden wir Patienten mit persistierend hohen AP-Werten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums. In der Verumgruppe hatten 7 von 42 Patienten AP-Werte über 200 U/l, wobei der höchste Wert bei 1007,00 U/l lag. In der Kontrollgruppe waren es 3 von 13 Patienten mit Werten von 314,00 U/l, 1206,50 U/l sowie 1503,50 U/l.

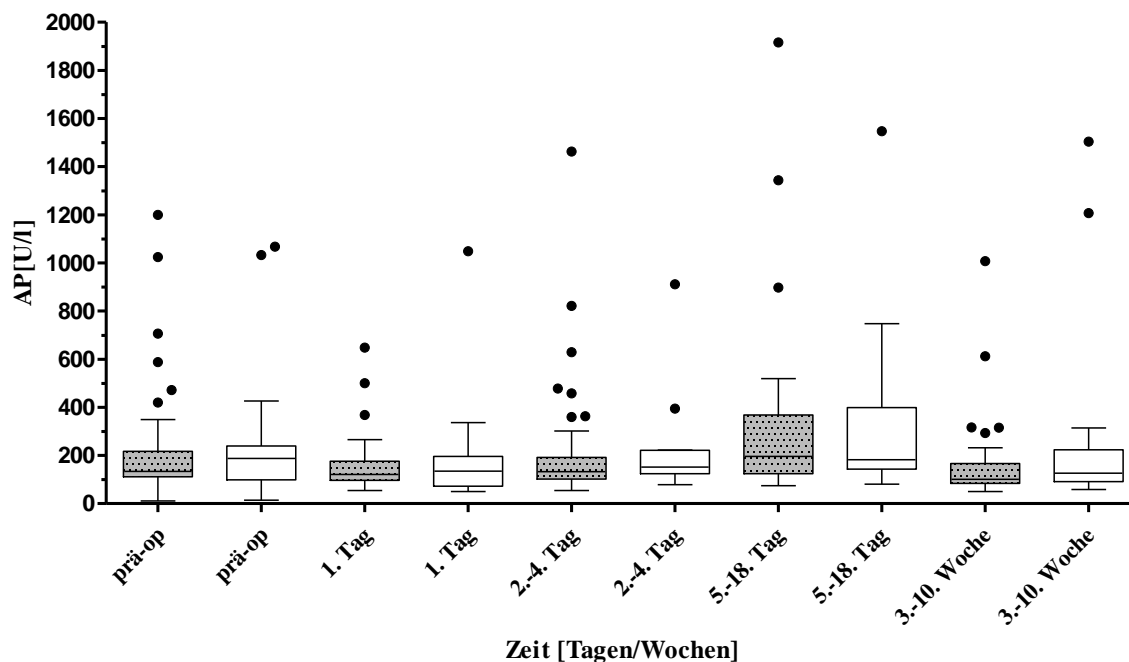


Abbildung 26: Boxplot Alkalische Phosphatase-Verlauf der Verum- und Kontrollgruppe Schwarze Linie = Median; Box = IQA; Whisker = 1,5-facher IQA bzw. Minimum/Maximum; Punkte = extreme Ausreißer. Die Verumgruppe ist in grau dargestellt, die Kontrollgruppe ist in weiß dargestellt.

Tabelle 9: Alkalische Phosphatase-Verlauf der Verum- und Kontrollgruppe

	n	Verumgruppe	n	Kontrollgruppe	p
prä-operativ	46	218,78 ± 236,52	23	256,48 ± 269,89	.405
1. Tag post-op	45	153,49 ± 113,11	14	200,93 ± 256,15	.996
2.-4. Tag post-op	63	196,77 ± 211,16	14	219,88 ± 214,01	.386
5.-18. Tag post-op	45	306,57 ± 337,25	15	341,33 ± 376,95	.764
3.-10. Woche post-op	42	158,14 ± 167,64	13	318,22 ± 468,79	.369

Angaben der alkalischen Phosphatase (AP)-Werte als MW ± SD in U/l. Unterschiede der durchschnittlichen AP-Werte zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test analysiert. Es konnte zu keinem Abnahmezeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > .01$). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.3 Medikation

Im Folgenden Kapitel wird die medikamentöse Behandlung der Verumgruppe nach der PTX analysiert. Im Fokus stehen die Einnahme von Alfacalcidol und Calciumacetat sowie die orale und intravenösen Gabe von Calcium.

4.3.1 Alfacalcidol

Wie in Tabelle 10 und Abbildung 26 ersichtlich erhielt die Hoch-Dosis-Gruppe postoperativ eine Initialdosis von 12 µg Alfacalcidol pro Tag. Diese Dosierung wurde bei alle Patienten mindestens bis zum zweiten postoperativen Tag fortgeführt. Ab dem dritten Tag nach der PTX konnte bei den ersten Patienten die Dosis reduziert werden. Bei den meisten Patienten konnte eine Reduktion des Präparates erst ab dem siebten postoperativen Tag durchgeführt werden. Der Median lag zu diesem Zeitpunkt das erste Mal unter 12 µg/Tag und die Patienten wurden durchschnittlich mit $9,25 \pm 4,88$ µg Alfacalcidol pro Tag behandelt. Bei zwei Patienten reichte an Tag sieben bis neun eine Dosis von 1 µg/Tag aus, wohingegen bei vier Patienten die Dosis auf 16 µg/Tag und bei jeweils einem auf 18 µg/Tag bzw. 20 µg/Tag erhöht werden musste. Zwischen dem 10. und 16. Tag nach der PTX konnte die Mehrheit der Patienten mit 8 µg/Tag oder weniger behandelt werden, bei einigen Patienten konnte das Alfacalcidol abgesetzt werden. Ab der dritten Woche postoperativ lag die durchschnittliche Dosis bei $4,47 \pm 3,58$ µg/Tag und veränderte sich im Verlauf nur noch wenig. Am Ende Nachbeobachtungszeit gab es noch einen Patienten, der mit 16 µg/Tag therapiert werden musste, wohingegen zwei Patienten ohne die Substitution von Alfacalcidol auskamen. Der durchschnittliche Bedarf lag bei $4,77 \pm 4,49$ µg Alfacalcidol pro Tag. Die Dosisreduktion war im Vergleich zum ersten postoperativen Tag ab dem fünften Tag zu jedem Dokumentationszeitpunkt statistisch signifikant ($p < .007$).

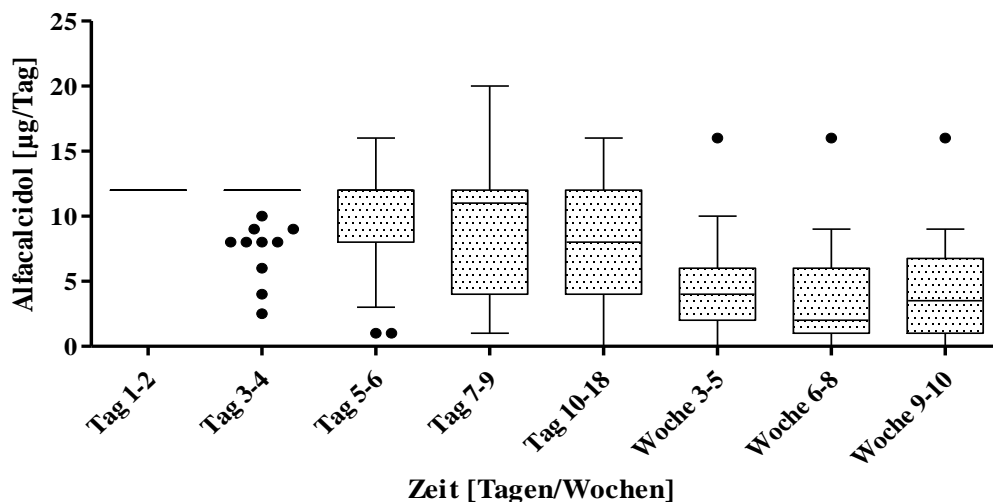


Abbildung 27: Alfacalcidol-Dosierung der Verumgruppe Darstellung der täglichen Dosis Alfacalcidol im Boxplot: Schwarze Linie = Median; Box = IQA; Whisker = 1,5-facher IQA bzw. Minimum/Maximum; Punkte = extreme Ausreißer.

Tabelle 10: Postoperative Alfacalcidol-Dosis

	n	MW ± SD	Min	Max	p
Tag 1-2	67	12,00 ± 0	12	12	
Tag 3-4	67	11,29 ± 1,91	2,5	12	.002
Tag 5-6	67	10,08 ± 3,79	1	16	.001***
Tag 7-9	54	9,25 ± 4,88	1	20	.001***
Tag 10-16	40	7,63 ± 4,49	0	16	.001***
Woche 3-5	28	4,47 ± 3,58	0	16	.001***
Woche 6-8	17	3,71 ± 4,24	0	16	.001***
Woche 9-10	13	4,77 ± 4,49	0	16	.001***

Aufgeführt sind die MW ± SD, minimale (Min) und maximale (Max) Dosis des Alfacalcidols der Verumgruppe. Angaben der Werte in µg/Tag. Die Veränderung im zeitlichen Verlauf wurde mittels Wilcoxon-Tests analysiert, wobei der erste postoperative Tag als Referenzwert genutzt wurde. Eine signifikante Reduzierung im Vergleich zum ersten postoperativen Tag zeigte sich ab dem fünften postoperativen Tag (***) ($p < .001$). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.3.2 Calciumacetat

Postoperativ erhielten alle Patienten initial drei Mal täglich 3 x 950 mg Calciumacetat. Dies entspricht einer Gesamtdosis von 8550 mg/Tag. Auch hier wurde die initiale Dosierung bei allen Patienten für zwei Tage beibehalten und konnte ab dem dritten Tag bei den ersten Patienten reduziert werden. Zwischen dem siebten und neunten Tag nach PTX wurde bei

der Mehrheit der Patienten das Calciumacetat auf 6800 mg oder weniger, zwischen dem 10. und 18. Tag auf 5800 mg oder weniger pro Tag reduziert. Am Ende der Beobachtungszeit lag der Median bei 3000 mg Calciumacetat pro Tag, der Durchschnitt zeigte sich etwas höher bei 3704 ± 2130 mg/Tag. Die Startdosis von 8550 mg/Tag wurde bei einigen Patienten bis zum Ende fortgeführt, bei anderen konnte hingegen eine Reduktion auf 1000 mg/Tag stattfinden. Bei keinem der Patienten wurde das Calciumacetat nach zehn Wochen abgesetzt. Die Reduzierung im Verlauf der zehn Wochen zeigte sich ab dem fünften Tag postoperativ als signifikant im Vergleich zu der Dosis des 1. - 2. postoperativen Tags ($p < .007$).

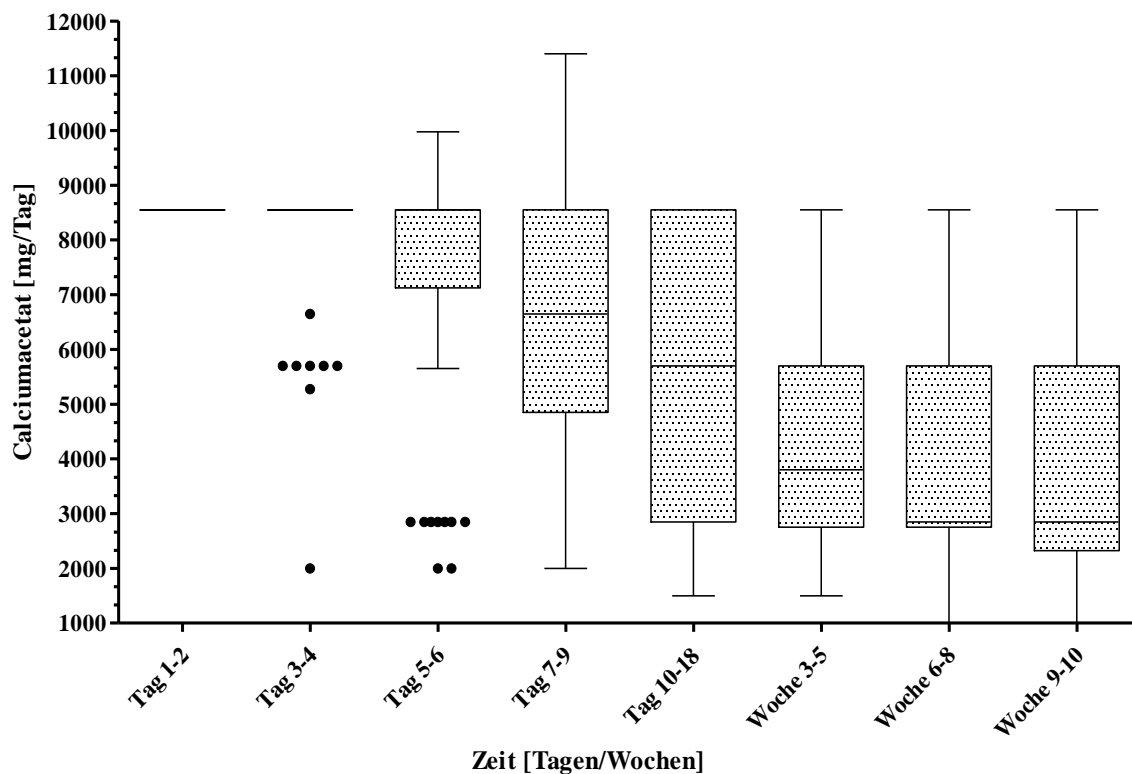


Abbildung 28: Calciumacetat-Dosierung der Verumgruppe Darstellung der täglichen Dosis Calciumacetat im Boxplot: Schwarze Linie = Median; Box = IQA; Whisker = 1,5-facher IQA bzw. Minimum/Maximum; Punkte = extreme Ausreißer.

Tabelle 11: Postoperative Calciumacetat-Dosis

	n	MW ± SD	Min	Max	p
Tag 1-2	67	8550 ± 0	8550	8550	
Tag 3-4	67	8162 ± 1153	2000	8550	.008
Tag 5-6	67	7392 ± 2088	2000	9975	.001***
Tag 7-9	54	6514 ± 2390	2000	11400	.001***
Tag 10-16	40	5326 ± 2568	1500	8550	.001***
Woche 3-5	30	4542 ± 2384	1500	8550	.001***
Woche 6-8	18	3818 ± 2156	1000	8550	.001***
Woche 9-10	13	3704 ± 2130	1000	8550	.001***

Aufgeführt sind die MW ± SD, minimale (Min) und maximale (Max) Dosis des Calciumacetats der Verumgruppe. Angaben der Werte in mg/Tag. Die Veränderung im zeitlichen Verlauf wurde mittels Wilcoxon-Tests analysiert, wobei der erste postoperative Tag als Referenzwert genutzt wurde. Eine signifikante Reduzierung im Vergleich zum ersten postoperativen Tag zeigte sich ab dem fünften postoperativen Tag (***) ($p < .001$). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.3.3 Zusätzlicher Calciumbedarf

Bei der Dokumentation der Calciumsubstitution wurden die Verum- als auch die Kontrollgruppe eingeschlossen. In der ersten Woche postoperativ wurde Citrat als Antikoagulans während der Hämodialyse verwendet und während der Behandlungsdauer (4 - 6 Stunden) Calcium intravenös substituiert. Bei Peritonealdialysepatienten wurde der Calciumgehalt im Dialysebeutel von 1,25 mmol/l auf 1,75 mmol/l erhöht. Insgesamt brauchten 20,8 % (n = 101) der Patienten postoperativ zusätzlich eine intravenöse Calciumsubstitution. In der Gruppe der Patienten mit hoch dosiertem Vitamin D wurden bei 8,5 % der Patienten Calciumwerte < 1,5 mmol/l gemessen, sodass eine Substitution bei 7,6 % (n = 67) der Patienten nötig war. In der Kontrollgruppe hingegen entwickelten 47,1 % der Patienten schwere Hypocalcämien weshalb 45,7 % (n = 35) der Patienten eine zusätzliche Calciumgabe erhielten. Näheres zu der Verteilung der Hypocalcämien wird in Abschnitt 4.5 beschrieben. Die statistische Analyse ergab einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($Chi^2(1) = 20.20, p < .001$).

4.4 Einfluss von präoperativer Cinacalcet Einnahme

Im Folgenden soll der Effekt von präoperativer Cinacalcetapplikation auf den biochemischen Verlauf analysiert werden. Das Gesamtkollektiv wurde dazu unabhängig von

der Behandlung mit Vitamin D in zwei Gruppen aufgeteilt. Der größere Teil des Kollektivs wurde vor der PTX mit Cinacalcet behandelt und wurde der „Cinacalcet ja“ Gruppe zugeordnet, der kleinere Teil erhielt kein Cinacalcet und wurde der „Cinacalcet nein“ Gruppe zugeordnet.

Die Tabellen stellen den Verlauf des Calciums, Phosphats, PTH sowie der AP innerhalb der beiden Gruppen als $MW \pm SD$ dar. Diese waren zwischen den Gruppen stets vergleichbar und es konnte zu keinem Abnahmezeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied festgestellt werden, sodass sich hier kein Einfluss auf den postoperativen Verlauf durch eine präoperative Calcimimetikum Einnahme zeigt.

Tabelle 12: Calciumverlauf unter präoperativer Cinacalcet-Einnahme

	n	Cinacalcet ja	n	Cinacalcet nein	p
prä-operativ	51	2,43 ± 0,29	32	2,47 ± 0,24	.858
1. Tag post-op	47	1,94 ± 0,34	27	1,99 ± 0,22	.473
2. Tag post-op	44	1,98 ± 0,36	25	2,02 ± 0,24	.635
3. Tag post-op	29	1,97 ± 0,43	26	2,02 ± 0,37	.952
4. Tag post-op	29	1,94 ± 0,40	18	1,98 ± 0,36	.825
5.-9. Tag post-op	30	1,89 ± 0,45	23	2,06 ± 0,32	.108
10.-18. Tag post-op	25	2,12 ± 0,37	14	2,13 ± 0,39	.691
3.-5. Woche post-op	28	2,32 ± 0,88	13	2,29 ± 0,44	.673
6.-8. Woche post-op	21	2,31 ± 0,36	18	2,29 ± 0,27	.765
9.-10. Woche post-op	26	2,12 ± 0,34	17	2,19 ± 0,35	.551

Verlauf des Calciums im Zusammenhang mit präoperativer Cinacalcet Einnahme. Werte sind als $MW \pm SD$ in mmol/l. Unterschiede der durchschnittlichen Calciumwerte zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Es konnte zu keinem Abnahmezeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > .005$). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

Tabelle 13: Phosphatverlauf unter präoperativer Cinacalcet-Einnahme

	n	Cinacalcet ja	n	Cinacalcet nein	p
prä-operativ	18	5,07 ± 1,43	17	5,46 ± 1,40	.619
1. Tag post-op	37	5,26 ± 1,69	20	4,92 ± 1,26	.308
2. Tag post-op	33	4,47 ± 1,76	19	3,91 ± 1,04	.262
3. Tag post-op	20	4,43 ± 1,26	22	4,55 ± 1,60	.906
4. Tag post-op	23	4,16 ± 1,08	11	4,44 ± 1,53	.605
5.-9. Tag post-op	28	4,32 ± 1,46	21	4,56 ± 1,42	.544
10.-18. Tag post-op	25	4,39 ± 1,67	14	4,42 ± 2,12	.857
3.-5- Woche post-op	27	4,92 ± 2,01	13	4,81 ± 1,67	.938
6.-8. Woche post-op	21	4,55 ± 1,75	17	4,83 ± 1,39	.333
9.-10. Woche post-op	25	5,22 ± 1,96	17	5,55 ± 2,69	.884

Verlauf des Phosphats im Zusammenhang mit präoperativer Cinacalcet Einnahme. Werte sind als MW ± SD in mg/dl. Unterschiede der durchschnittlichen Phosphatwerte zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Es konnte zu keinem Abnahmezeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > .005$). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

Tabelle 14: Parathormonverlauf unter präoperativer Cinacalcet-Einnahme

	n	Cinacalcet ja	n	Cinacalcet nein	p
prä-operativ	47	1434,64 ± 857,01	30	1358,57 ± 775,97	.793
1. Tag post-op	29	107,77 ± 257,84	17	181,01 ± 337,12	.987
2.-4. Tag post-op	34	127,23 ± 296,58	23	196,57 ± 416,19	.524
5.-18. Tag post-op	29	142,29 ± 273,38	20	172,46 ± 333,74	.860
3.-10. Woche post-op	26	131,63 ± 230,25	20	226,63 ± 551,47	.818

Verlauf des Parathormons im Zusammenhang mit präoperativer Cinacalcet Einnahme. Werte sind als MW ± SD in pg/ml. Unterschiede der durchschnittlichen PTH-Werte zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Es konnte zu keinem Abnahmezeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > .01$). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

Tabelle 15: Alkalische Phosphatase-Verlauf unter präoperativer Cinacalcet Einnahme

	n	Cinacalcet ja	n	Cinacalcet nein	p
prä-operativ	35	242,09 ± 265,16	21	207,90 ± 209,29	.970
1. Tag post-op	31	164,84 ± 128,93	16	140,00 ± 78,24	.777
2.-4. Tag post-op	39	214,58 ± 247,72	24	183,89 ± 133,69	.744
5.-18. Tag post-op	29	361,73 ± 393,96	21	232,02 ± 190,42	.143
3.-10. Woche post-op	27	144,27 ± 180,63	20	231,94 ± 327,13	.233

Verlauf der Alkalischen Phosphatase (AP) im Zusammenhang mit präoperativer Cinacalcet Einnahme. Werte sind als MW ± SD in U/l. Unterschiede der durchschnittlichen AP-Werte zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Tests analysiert. Es konnte zu keinem Abnahmezeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p > .01$). Unterschiede in der Größe des Kollektivs sind als n angegeben.

4.5 Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms

In den folgenden Tabellen wird das Serumcalcium hinsichtlich Hyper- sowie Hypocalcämien genauer betrachtet. Als normwertig wurde ein Calciumwert zwischen 2,0 - 2,6 mmol/l betrachtet und daran anschließend wurden alle Werte > 2,6 mmol/l als Hypercalcämien kategorisiert. Die Hypocalcämie wurde in drei weitere Gruppen aufgeteilt, um eine genauere Analyse der Entwicklung eines HBS zu gewährleisten. Folgende Gruppen wurden gebildet: $\leq 1,5$ mmol/l, $> 1,5 - 1,7$ mmol/l und $> 1,7 - 2,0$ mmol/l. Es wurde für jeden Abnahmezeitpunkt berechnet wie viele Patienten in die jeweilige Gruppe fallen und als prozentualer Anteil angegeben.

Im Gesamtkollektiv entwickelten insgesamt 57 % eine Hypocalcämie (< 2,0 mmol/l). Ab dem vierten Tag war eine sinkende Tendenz der Hypocalcämien zu Gunsten von normocalcämien Werten zu beobachten. Die Patienten mit Calciumwerten zwischen 1,7 und 2,0 mmol/l machten im gesamten Verlauf den größten Anteil der Hypocalcämien aus. An Tag drei zeigte sich der Anteil der Patienten mit Calciumwerten < 1,7 mmol/l mit 33,4 % stark ausgeprägt. Zwischen Tag drei und neun entwickelten bis zu 15,7 % der Patienten eine schwere Hypocalcämie (< 1,5 mmol/l). Ab dem neunten Tag zeigen sich die Hypocalcämien in jeder Untergruppe kontinuierlich rückläufig.

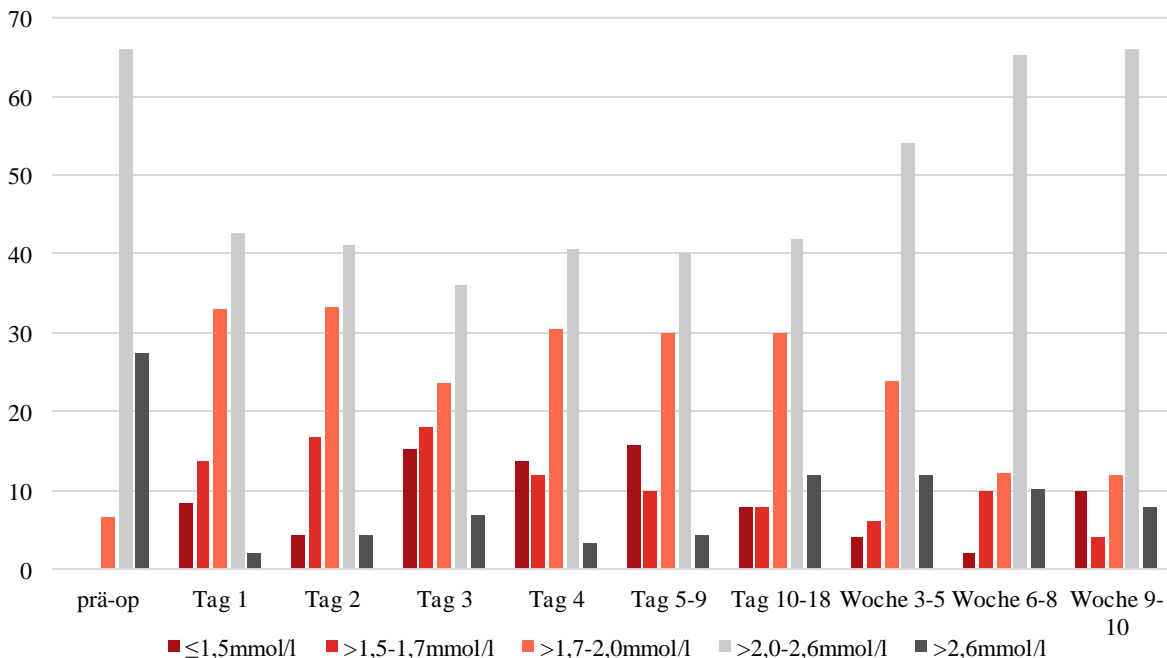


Abbildung 29: Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms innerhalb des Gesamtkollektivs Analyse der Calciumwerte während der zehn postoperativen Wochen aufgeteilt nach Hypo- bzw. Hypercalcämien. Angaben der Werte in Prozent.

In der Verumgruppe zeigte sich am ersten postoperativen Tag die höchste Rate an Hypocalcämien (57,6 %). Ab dem zweiten Tag hatten diese eine rückläufige Tendenz, sodass ab dem vierten postoperativen Tag bis zum Ende des Beobachtungszeitraum bei den meisten Patienten ein normwertiges Serumcalcium gemessen wurde. Leichte Hypocalcämien (1,7 – 2,0 mmol/l) machten stets den größten Anteil der Hypocalcämien aus (13,9 - 34,3 %). Hingegen schwere Hypocalcämien (< 1,5 mmol/l) traten bei maximal 8,5 % der Patienten auf. Die höchste Inzidenz an schweren Hypocalcämien stellte sich am ersten postoperativen Tag ein, zeigte sich im Verlauf stets rückläufig und lag ab dem fünften Tag bei maximal 2,7 %.

Die höchste Rate an Hypercalcämien trat zwischen dem 10. bis 18. postoperativen Tag mit 14,3 % auf.

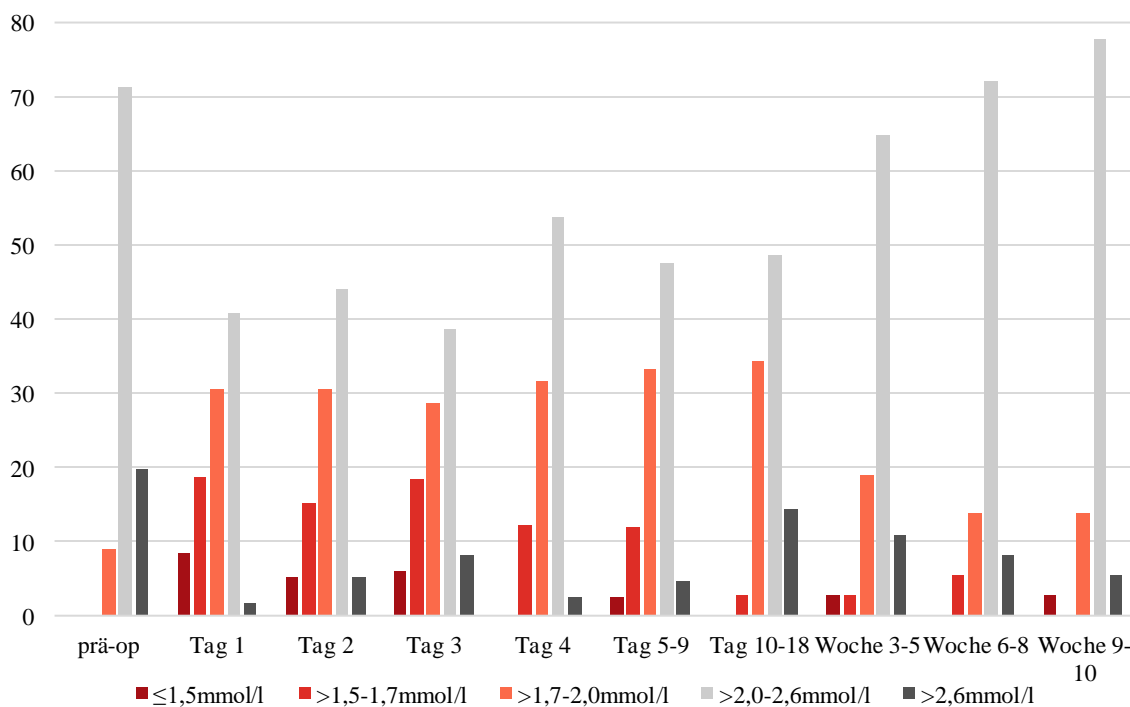


Abbildung 30: Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms innerhalb der Verumgruppe Analyse der Calciumwerte während der zehn postoperativen Wochen aufgeteilt nach Hypo- bzw. Hypercalcämien. Angaben der Werte in Prozent.

In der Kontrollgruppe ist in den ersten vier Tagen eine zunehmende Tendenz der Hypocalcämien zu beobachten. Am ersten und zweiten Tag nach der PTX dominierten die Patienten mit leichten Hypocalcämien (31,1 % bzw. 40,0 %). Am ausgeprägtesten sind die Hypocalcämien mit 88,2 % am vierten postoperativen Tag, wobei der Anteil der Patienten mit einer schweren Hypocalcämie (< 1,5 mmol/l) mit 47,1 % dominiert. Die hohe Inzidenz an schweren Hypocalcämien hält bis zum 18. Tag an (28,6 %) und zeigt sich dann

rückläufig. Nach zehn Wochen ist noch einmal einen Anstieg auf 30,8 % zu beobachten. Insgesamt haben am Ende des Beobachtungszeitraum noch 53,8 % der Patienten eine Hypocalcämie. Während des gesamten Verlaufs haben nur am ersten postoperativen Tag und in der sechsten bis achten postoperativen Woche mehr als die Hälfte der Patienten ein normwertiges Calcium. Zu allen anderen Abnahmezeitpunkten wurden bei maximal 40 % der Patienten Calciumwerte zwischen 2,0 - 2,6 mmol/l gemessen. Hypercalcämien wurden erst ab der dritten postoperativen Woche beobachtet, mit einer höchsten Rate von 8,3 %.

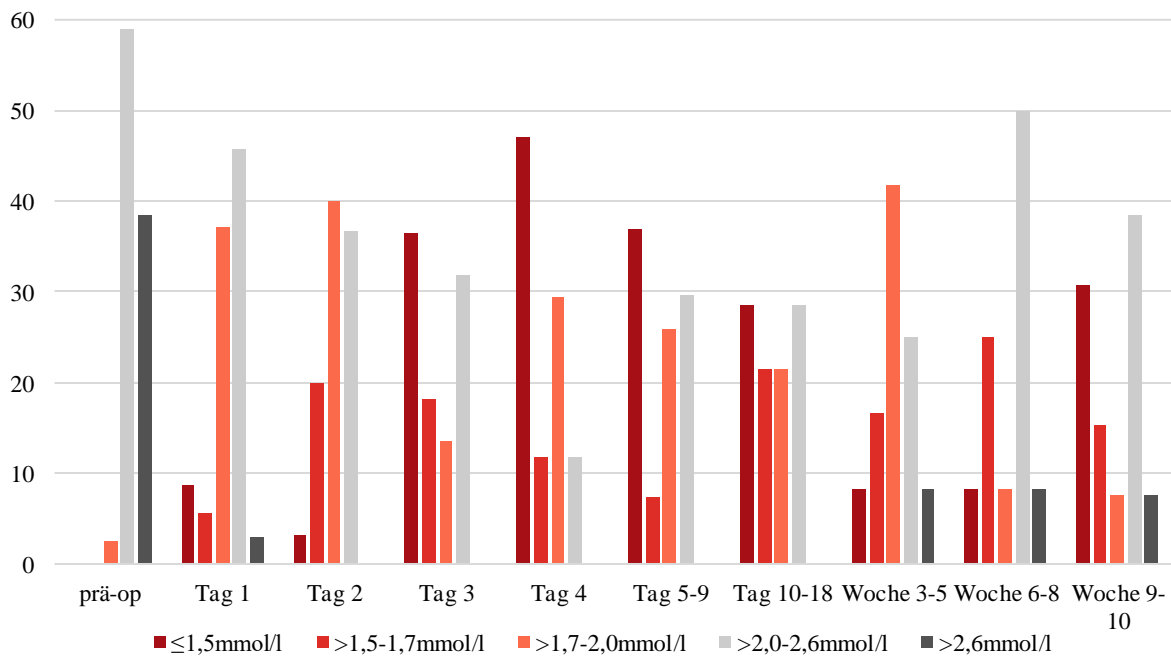


Abbildung 31: Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms innerhalb der Kontrollgruppe Analyse der Calciumwerte während der zehn postoperativen Wochen aufgeteilt nach Hypo- bzw. Hypercalcämien. Angaben der Werte in Prozent.

In der folgenden Tabelle zeigt die prozentuale Verteilung der Hyper- und Hypocalcämien in der Verum- und der Kontrollgruppe, sowie den Vergleich zwischen den Gruppen. Die vorigen Diagramme sind basierend auf diesen Werten erstellt worden. Ein statistisch signifikanter Unterschied in der prozentualen Verteilung bestand am 4. ($Chi^2(4) = 24.83, p < .001$), 5. - 10. ($Chi^2(4) = 15.60, p = .002$) und am 11. - 18. Tag postoperativ ($Chi^2(4) = 0.01, p = .001$), sowie in der 9. - 10. Woche ($Chi^2(4) = 15.44, p = .003$).

Tabelle 16: Vergleich zwischen der Verum- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms

	Verumgruppe						Kontrollgruppe						p
	n	≤ 1,5	> 1,5 - 1,7	> 1,7 - 2,0	> 2,0 - 2,6	> 2,6	n	≤ 1,5	> 1,5 - 1,7	> 1,7 - 2,0	> 2,0 - 2,6	> 2,6	
prä-op	66	0	0	9,1	71,2	19,7	39	0	0	2,6	59	38,5	.064
Tag 1	59	8,5	18,6	30,5	40,7	1,7	35	8,6	5,7	37,1	45,7	2,9	.546
Tag 2	59	5,1	15,3	30,5	44,1	5,1	30	3,3	20	40	36,7	0	.632
Tag 3	49	6,1	18,4	28,6	38,8	8,2	22	36,5	18,2	13,6	31,8	0	.130
Tag 4	41	0	12,2	31,7	53,7	2,4	17	47,1	11,8	29,4	11,8	0	.000
Tag 5-9	42	2,4	11,9	33,3	47,6	4,8	27	37	7,4	25,9	29,6	0	.002
Tag 10-18	35	0	2,9	34,3	48,6	14,3	14	28,6	21,4	21,4	28,6	0	.001
Wo 3-5	37	2,7	2,7	18,9	64,9	10,8	12	8,3	16,7	41,7	25	8,3	.860
Wo 6-8	36	0	5,6	13,9	72,2	8,3	12	8,3	25	8,3	50	8,3	.108
Wo 9-10	36	2,8	0	13,9	77,8	5,6	13	30,8	15,4	7,7	38,5	7,7	.003

Dargestellt ist der Calciumverlauf der Verum- sowie Kontrollgruppe. Die Calciumwerte wurden wie folgt gruppiert: > 2,6 mmol/l; 2,0 - 2,6 mmol/l; 1,7 - 2,0 mmol/l; 1,5 - 1,7 mmol/l und < 1,5 mmol/l. Zu jedem Abnahmezeitpunkt wurde der prozentuale Anteil der Patienten für die jeweilige Gruppe berechnet. Ein Vergleich zwischen den Gruppen wurde mittels Chi²-Test berechnet und zeigte bei $p < .005$ eine statistische Signifikanz. Unterschiede in der Kollektivgröße an den jeweiligen Abnahmezeitpunkten sind als n angegeben.

Nachfolgend wurden die Hyper- und Hypocalcämien im Zusammenhang mit der präoperativen Calcimimetika Einnahme analysiert. Unter präoperativer Cinacalcet Einnahme zeigte sich, dass vergleichbar viele Patienten eine leichte, schwere bzw. extreme Hypocalcämie entwickelten. Extreme Hypocalcämien waren mit über 10 % bis zum zehnten Tag präsent, danach zeigte sich eine sinkende Tendenz in der Ausprägung der Hypocalcämien.

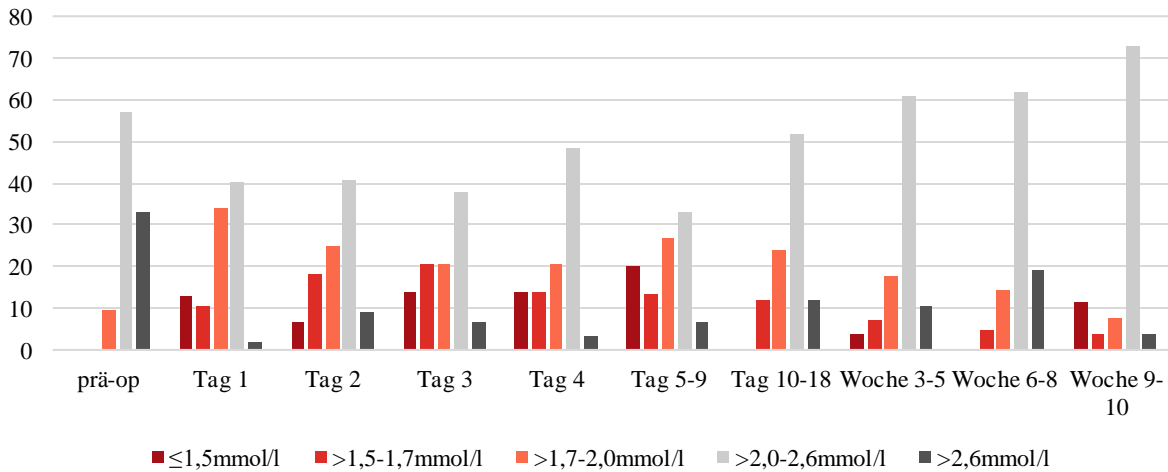


Abbildung 32: Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms unter präoperativer Cinacalcet Einnahme Analyse der Calciumwerte während der zehn postoperativen Wochen aufgeteilt nach Hypo- bzw. Hypercalcämien. Angaben der Werte in Prozent.

In der Gruppe der Patienten, die präoperativ ohne Calcimimetika behandelt wurden war der Anteil an extremen Hypocalcämien gering und die Hypocalcämien wurden durch Patienten dominiert, die eine leichte Hypocalcämie entwickelt hatten. Die Ausprägung der Hypocalcämien war im Vergleich zur Gruppe mit Cinacalcet weniger stark.

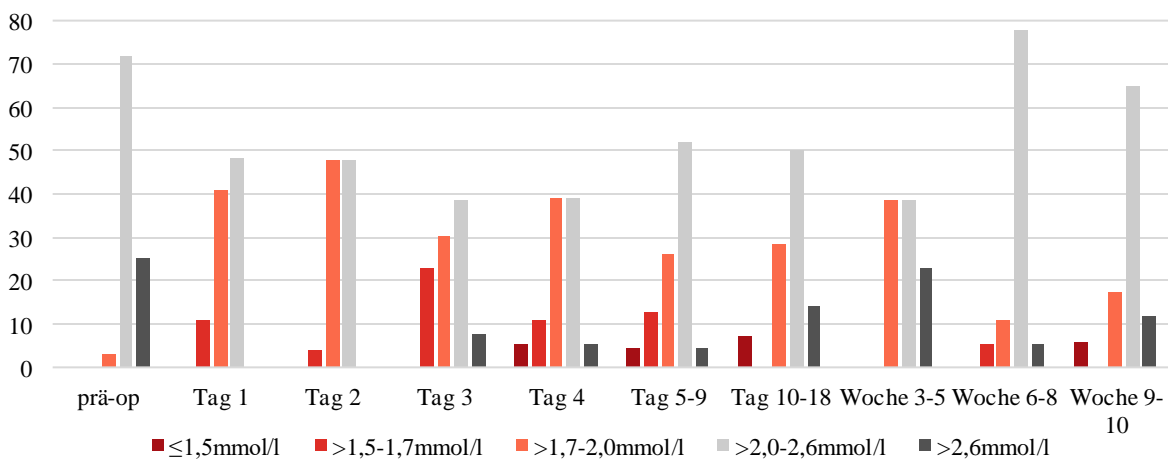


Abbildung 33: Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms ohne präoperative Cinacalcet Einnahme Analyse der Calciumwerte während der zehn postoperativen Wochen aufgeteilt nach Hypo- bzw. Hypercalcämien. Angaben der Werte in Prozent.

In der folgenden Tabelle ist die prozentuale Verteilung in den Gruppen, sowie der Vergleich zwischen den Gruppen dargestellt. Die präoperative Einnahme des Calcimimetikums hat zu keinem Abnahmezeitpunkt einen statistisch signifikanten Einfluss auf Entwicklung von Hypo- oder Hypercalcämien ($p > .005$).

Tabelle 17: Einfluss der präoperativen Calcimimetika Einnahme hinsichtlich der Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms

	Cinacalce [®] präoperativ						kein Cinacalce [®] präoperativ						p
	n	≤ 1,5	> 1,5 - 1,7	> 1,7 - 2,0	> 2,0 - 2,6	> 2,6	n	≤ 1,5	> 1,5 - 1,7	> 1,7 - 2,0	> 2,0 - 2,6	> 2,6	
prä-op	51	0	0	9,8	56,9	33,3	32	0	0	3,1	71,9	25	.300
Tag 1	47	12,8	10,6	34	40,4	2,1	27	0	11,1	40,7	48,1	0	.346
Tag 2	44	6,8	18,2	25	40,9	9,1	25	0	4	48	48	0	.052
Tag 3	29	13,8	20,7	20,7	37,9	6,9	26	0	23,1	30,5	38,5	7,7	.421
Tag 4	29	13,8	13,8	20,7	48,3	3,4	18	5,6	11,1	38,9	38,9	5,6	.699
Tag 5-9	30	20	13,3	26,7	33,3	6,7	23	4,3	13	26,1	52,2	4,3	.519
Tag 10-18	25	0	12	24	52	12	14	7,1	0	28,6	50	14,3	.465
Wo 3-5	28	3,6	7,1	17,9	60,7	10,7	13	0	0	38,5	38,5	23,1	.346
Wo 6-8	21	0	4,8	14,3	61,9	19	18	0	5,6	11,1	77,8	5,6	.782
Wo 9-10	26	11,5	3,8	7,7	73,1	3,8	17	5,9	0	17,6	64,7	11,8	.702

Dargestellt ist der Calciumverlauf der Gruppe die präoperativ mit Calcimimetika behandelt wurde sowie der Gruppe ohne präoperative Calcimimetika Einnahme. Die Calciumwerte wurden wie folgt gruppiert: > 2,6 mmol/l; 2,0 - 2,6 mmol/l; 1,7 - 2,0 mmol/l; 1,5 - 1,7 mmol/l und < 1,5 mmol/l. Zu jedem Abnahmezeitpunkt wurde der prozentuale Anteil der Patienten für die jeweilige Gruppe berechnet. Ein Vergleich zwischen den Gruppen wurde mittels Chi²-Test berechnet und zeigte bei $p < .005$ eine statistische Signifikanz. Unterschiede in der Kollektivgröße an den jeweiligen Abnahmezeitpunkten sind als n angegeben.

4.6 Dauer des stationären Aufenthalts

In der Verumgruppe konnte ein Viertel innerhalb der ersten vier Tage nach der Operation entlassen werden. Der größte Anteil wurde am fünften postoperativen Tag entlassen. Länger als acht Tage blieben 4,84 % der Patienten stationär, wobei die längste Dauer zehn Tage betrug. Durchschnittlich lag der Aufenthalt im Krankenhaus bei 5,5 Tagen und der Median bei 5 Tagen.

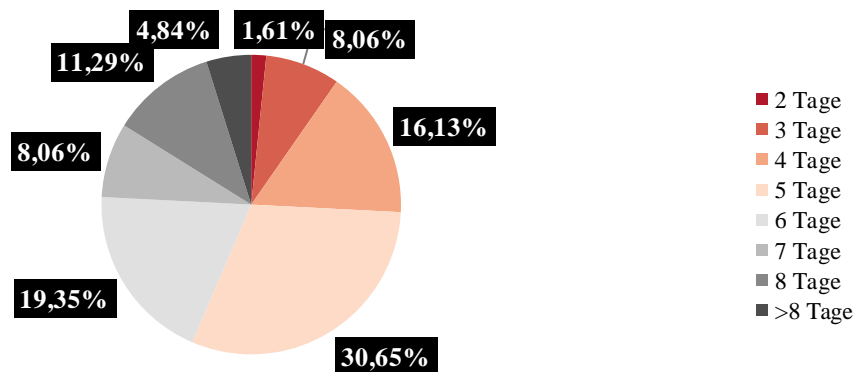


Abbildung 34: Dauer des stationären Aufenthalts der Verumgruppe

In der Kontrollgruppe konnte ein Viertel der Patienten vor dem vierten postoperativen Tag entlassen werden. Nach fünf Tagen war etwa die Hälfte der Patienten entlassen. Mehr als acht Tage mussten jedoch 23,08 % der Patienten im Krankenhaus bleiben. Der Patient mit dem längsten Aufenthalt blieb 26 Tage stationär. Im Durchschnitt konnten die Patienten nach 7,2 Tagen entlassen werden, der Median lag bei 6 Tagen.

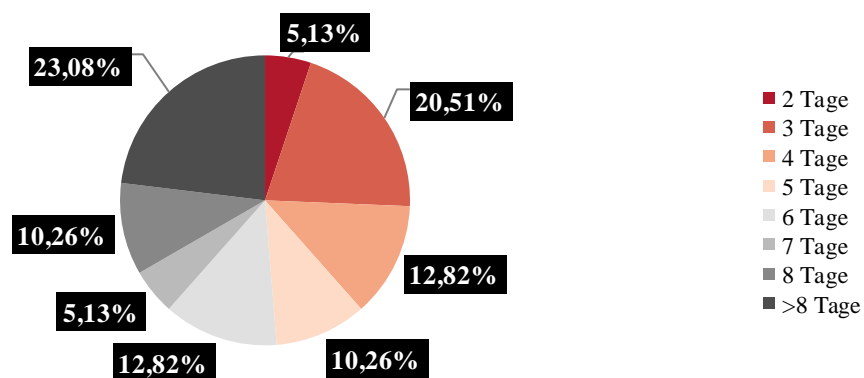


Abbildung 35: Dauer des stationären Aufenthalts der Kontrollgruppe

Der Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt, um zu überprüfen, ob sich die Länge des Aufenthaltes zwischen den Gruppen unterschied. Dabei zeigte sich im Median kein signifikanter Unterschied ($z = -0,39$, $p = 0,693$).

5 DISKUSSION

Die hier vorliegende Studie beschäftigt sich mit dem Einfluss einer PTX auf den Calcium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsel bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. In der Literatur ist der postoperative biochemische Verlauf nach PTX bei Patienten mit sHPT in mehreren Studien beschrieben, allerdings wird der Vergleich der Studien durch mehrere Faktoren erschwert:

1. Der postoperative Verlauf der biochemischen Parameter wird über verschiedene Beobachtungszeiträume und variierende Zeitabständen dokumentiert.
2. Die Dokumentation der medikamentösen Behandlung bzw. die Dosis und Dosisreduktion der applizierten Medikamente ist uneinheitlich.
3. Die Definitionen des HBS unterscheiden sich zwischen in den Studien.
4. Die beschriebenen Patientenkollektive der Studien sind nicht homogen in der Art der Dialyse bzw. einige Studien beziehen sich auf Patienten mit funktionierendem Nierentransplantat.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen auf, dass es sich um ein heterogenes Patientenkollektiv im Hinblick auf die nephrologischen Grunderkrankungen, die Zeit an der Dialyse sowie die Art der Dialyse handelt. Die Verteilung der Dialysemodalität mit einer eindeutigen Dominanz der HD und einem geringen Teil an PD deckt sich mit vorigen Studien zur Untersuchung des sHPT (Evenepoel et al., 2007; Viaene et al., 2008). Die hier dominierende Grunderkrankung ist die Glomerulonephritis, gefolgt von der zystisch-dysplastischen Degeneration. Eine ähnlich Verteilung zeigte sich bei Evenepoel et al. (Evenepoel et al., 2007), jedoch war in anderen Studien die interstitielle Nephritis (Viaene et al., 2008) bzw. die arterielle Hypertonie (Wetmore et al., 2016) die führende Ursache des Nierenversagens. Unterschiede in der Verteilung sind möglicherweise auf verschiedene Gruppierungen der Grunderkrankungen zurückzuführen.

Das durchschnittliche Alter des hiesigen Patientenkollektivs von $46,93 \pm 13,96$ Jahren, mit einer Altersspanne von 18 – 76 Jahren liegt etwas über dem Alter vergleichbar angelegter Studien zur Evaluation des HBS (Goldfarb et al., 2012; Florescu et al., 2014; Konturek et al., 2016). Die Dialysedauer des Gesamtkollektivs liegt bei $74,04 \pm 64,11$ Monaten, allerdings ist die Dauer bei unseren Patienten der Verumgruppe mit $79,35 \pm 64,76$ Monaten länger als bei Florescu et. al., in der Kontrollgruppe mit $63,77 \pm 62,58$ Monaten jedoch kürzer. Eine Varianz in Alter und Dialysezeit zum Zeitpunkt der PTX kann darauf zurückzuführen sein, dass die Indikation zur Operation multifaktoriell gestellt wird und abhängig vom behandelnden Arzt ist.

Ein weiterer Einflussfaktor könnte die Therapie mit Cinacalcet sein. Es zeigte sich, dass seit der Einführung von Calcimimetika im Jahre 2004, der Zeitpunkt der Indikation zur PTX um etwa zwei Jahre später liegt als vor der Therapie mit Calcimimetika (van der Plas et al., 2017; Baker et al., 2019).

Das hier untersuchte Patientenkollektiv ist durch seine heterogene Zusammensetzung repräsentativ für die an einem sHPT erkrankten Dialysepatienten und erlaubt die Übertragung der Ergebnisse auf Probleme des klinischen Alltags. Die demographischen Strukturen zwischen der Verum- und der Kontrollgruppe sind vergleichbar, sodass diese die Gegenüberstellung der Gruppen nicht beeinflusst.

5.1 Postoperativer Verlauf des Parathormons

Wie zu erwarten sinkt das PTH durch die Resektion des hyperplastischen NSD-Gewebes signifikant ab. Zur Entfernung der NSD gibt es drei operative Methoden: die totale PTX ohne Autotransplantation, die totale PTX mit Autotransplantation, sowie die subtotale PTX, wobei die beiden zuletzt genannten von der KDIGO als Standardverfahren empfohlen werden (Mazzaferro et al., 2008). Hinsichtlich des biochemischen Verlaufs, des Rückgangs der Symptomatik, der Rate an Rezidiven sowie der Re-Operationen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen der PTX mit Autotransplantation und der subtotalen PTX (Li et al., 2017). In der vorliegenden Studie wurden die NSD der Patienten der Verumgruppe subtotal parathyreoidektomiert, in der Kontrollgruppe wurde eine subtotale PTX oder eine PTX mit Autotransplantation durchgeführt.

Am ersten postoperativen Tag lag der durchschnittliche PTH-Wert des Gesamtkollektivs bei $110,95 \pm 258,04$ pg/ml und 75 % der Patienten hatten einen Wert < 80 pg/ml. Innerhalb der ersten Woche postoperativ stieg der mittlere PTH-Wert leicht auf $134,23 \pm 319,67$ pg/ml an, nach drei Wochen auf $142,34 \pm 287,63$ pg/ml und befand sich nach zehn Wochen bei $178,81 \pm 380,69$ pg/ml. Diese Werte sind vergleichbar mit den einer chinesischen Studie, dessen durchschnittliche PTH-Werte $110,90 \pm 67,42$ pg/ml, $433,80 \pm 243,72$ pg/ml, $48,80 \pm 42,69$ pg/ml, $229,04 \pm 172,68$ pg/ml und $232,39 \pm 224,05$ pg/ml an Tag 1, 2, 3, 7 und 30 nach der Operation betragen (Zou et al., 2007).

Folgende Studien betrachten den Verlauf in anderen Zeitabständen als wir und erschweren einen direkten Vergleich. In einer mit 84 Patienten durchgeführten Studie lag nach der ersten Woche postoperativ der PTH-Wert bei $4,8 \pm 7,4$ pmol/l (45 ± 69 pg/ml) und stieg innerhalb des ersten postoperativen Jahres bis auf $50 \pm 73,2$ pmol/l ($471,5 \pm 688$ pg/ml) an (Latus et al., 2013). In einer italienischen Studie fanden sich nach einem Monat durchschnittlich Werte von etwa

75 pg/ml. Auch hier erhöhte sich der Wert innerhalb des ersten Jahres (Mazzaferro et al., 2008). Eine kleinere Studie aus Slowenien untersuchte 17 Patienten nach PTX mit Autotransplantation und beobachtet einen Monat postoperativ einen durchschnittlichen PTH-Wert von 44 ± 62 pg/ml. In den folgenden drei Jahren stieg dieser bis auf 63 ± 50 pg/ml an (Naranda et al., 2011). Der postoperative PTH-Wert der zuletzt genannten Studien liegt deutlich unter dem unseres Patientenkollektivs. Es zeigt sich jedoch eine Zunahme des PTH im Verlauf, genau wie in unserer Studie, die einen kontinuierlichen Anstieg über einen 10-wöchigen Zeitraum abbildet. Die aktuelle Meinung zum Verlauf des PTH nach der Entfernung der hyperplastischen NSD besteht darin, dass der in Situ belassene Teil der NSD bzw. der autotransplantierte Teil postoperativ weiter proliferieren und zu einem sukzessivem Anstieg des PTH führen bis hin zu Werten, die eine Re-Operation erfordern (Zou et al., 2007).

Deshalb ist die präoperative Bildgebung zur Identifikation der hyperplastischen NSD von großer Bedeutung. Allerdings wurde festgestellt, dass die Sensitivität zur Lokalisation gering ist, da proliferierende Zellen der NSD sich an ektopen Stellen im gesamten Halsbereich ansiedeln können und das Auffinden dieser stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist (Drakopoulos et al., 2009). Werden diese intraoperativ nicht identifiziert und akzidentell in Situ belassen, können sie den gewünschten Abfall des PTH verhindern (Lorenz et al., 2015).

Solche Fälle stellen sich in der Statistik als obere Ausreißer dar und haben einen starken Einfluss auf den durchschnittlichen Wert. Betrachtet man den Median, der weniger anfällig für obere und untere Ausreißer ist, zeigte sich in dieser Studie, dass der Median mit 17,2 pg/ml auffällig weit unterhalb des Mittelwerts liegt. Diese Differenz können wir auf drei unserer Patienten zurückführen, die einen persistierenden oder wiederkehrenden HPT mit PTH-Werten > 1000 pg/ml hatten. Sie wurden in der Auswertung belassen und bewirken deshalb eine große Streuung in unserem Kollektiv. Auch die mit 1402 Patienten große Kohorten aus Großbritannien betrachtet den Verlauf des PTH anhand des Medians. Dieser fiel im ersten Monat postoperativ auf 98 pg/ml und stieg innerhalb der folgenden Monate auf etwas unter 200 pg/ml an (Wetmore et al., 2016).

Die KDIGO empfiehlt postoperativen einen PTH-Wert zwischen 150 und 300 pg/ml (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, 2017). Aus unserem Patientenkollektiv befanden sich 5 von 111 (4,5 %) Patienten in diesem Zielbereich. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, in der 2 von 34 Patienten (6 %) (Viaene et al., 2008) sowie 5 von 77 Patienten (6,5 %) (Mazzaferro et al., 2008) in dem empfohlenen Bereich der KDIGO lagen. Die meisten Patienten dieser Studie, als auch die Patienten der oben erwähnten Studien entwickeln postoperativ einen permanenten Hypoparathyreoidismus und

sind somit einem höheren Risiko ausgesetzt eine, wie in der Einleitung erwähnt, adynamie Knochenerkrankung zu entwickeln. Allerdings scheint das potenzielle Risiko einer adynamen Knochenerkrankung durch das langfristig verbesserte Überleben ausgeglichen zu werden (Kestenbaum et al., 2004) und die Rate an Frakturen trotz Hypoparathyreoidismus gering zu sein (Naranda et al., 2011).

Auch Vitamin D wird als möglicher Einflussfaktor auf das PTH in der Literatur in Erwägung gezogen. Es wird angenommen, dass die postoperative Gabe von Calcitriol einen supprimierenden Effekt auf das PTH hat und den Spiegel senkt. In dem Patientenkollektiv von Mazzaferro et al. konnte jedoch keine Korrelation zwischen der Dosierung von Calcitriol und der Höhe des PTH festgestellt (Mazzaferro et al., 2008). Nach unserem Wissensstand sind keine weiteren Daten zu dem Einfluss von postoperativer Vitamin D Applikation auf den Verlauf des PTH vorhanden. In unserer Studie konnten wir in der Verum- als auch die Kontrollgruppe postoperativ einen signifikanten Abfall des PTH beobachten. Im Verlauf lag der Mittelwert und der Median der Verumgruppe jeweils etwas unter dem der Kontrollgruppe. Eine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen zeigte sich allerdings zu keinem Zeitpunkt. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass die Gabe von hoch dosiertem Vitamin D einen geringen suppressiven Einfluss auf den Verlauf des PTH hat.

5.2 Postoperativer Verlauf des Calciums

Das Gesamtkollektiv dieser Studie hatte präoperativ ein mittleres Calcium von $2,44 \pm 0,24$ mmol/l, welches postoperativ signifikant auf $1,95 \pm 0,33$ mmol/l absank. Ähnliche Werte hatten die 84 Patienten von Latus et al. Präoperativ lag der Mittelwert bei $2,6 \pm 0,2$ mmol/l, welcher am ersten Tag postoperativ auf $2,1 \pm 0,26$ mmol/l abfiel. Dieser sank kontinuierlich weiter und erreichte in der dritten Wochen postoperativ den niedrigsten Wert, der unterhalb von 2,0 mmol/l lag (Latus et al., 2013). Der Nadir stellte sich in der hiesigen Studie deutlich früher ein. Am vierten Tag postoperativ erreichte der durchschnittliche Calciumwert $1,89 \pm 0,39$ mmol/l, ab dem zehnten postoperativen Tag konnten wir mittlere Werte messen, die sich im Referenzbereich von 2,08 - 2,65mmol/l befanden. Etwas später als bei uns, am neunten Tag postoperativ, zeigte sich der niedrigste Wert bei Viaene et al. mit $7,60 \pm 1,00$ mg/dl ($1,90 \pm 0,25$ mmol/l). Dieser stabilisierte sich im Verlauf bei $8,70 \pm 1,20$ mg/dl ($2,17 \pm 0,30$ mmol/l) (Viaene et al., 2008). Auch bei Naranda et al., zeigte sich bei 26 Dialysepatienten ein postoperativer Abfall des Serumcalciums sowie ein normwertiges durchschnittliches Calcium einen Monat postoperativ von $2,22 \pm 0,37$ mmol/l ($2,37 \pm 0,1$ mmol/l präoperativ) (Naranda et al., 2011).

Durch die operative Entfernung der NSD und dem Wegfall des Stimulus des PTH entsteht, wie in der Einleitung erwähnt, ein erhöhter Calciumeinstrom in den Knochen (Goldfarb et al., 2012). Dies ist durch das Absinken des Serumcalciums postoperativ in allen Studien zu sehen. Es besteht jedoch ein Unterschied in dem Ausmaß des Absinkens und dem zeitlichen Verlauf. Um eine Hypocalcämie und deren Symptome wie Kribbeln, Muskelzuckungen bis hin zu Tetanie und Herzrhythmusstörungen oder epileptischen Anfällen (Kuhlmann et al., 2015) zu vermeiden werden therapeutisch Calciumsupplemente und aktive Vitamin D Analoga eingesetzt. Das Therapieregime beeinflusst den Wert des Serumcalciums und erklärt die unterschiedlichen Calciumverläufe zwischen den Studien.

5.3 Calciumsubstitution und Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms

Für die orale und intravenöse Applikation von Calcium wird empfohlen das Serumcalcium postoperativ regelmäßig zu messen, um die Dosierung des Calciums daran anzupassen (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, 2017). Der Indikationszeitpunkt für eine Calciumsubstitution sowie die Therapieansätze unterscheiden sich zwischen den Studien. Inwieweit die Calciumsubstitution das Serumcalcium beeinflusst und ein HBS verhindert, soll im Folgenden unter der Beachtung der Medikation evaluiert werden.

In der Studie von Tominaga et al. wurde Calcium appliziert, sobald das Calcium im Serum unter 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) fiel. Bei Patienten deren AP 500 IU/L überschreitet wurden 1200 mg Calcium intravenös, 12 g Calciumcarbonat oral sowie 3 µg Alfacalcidol verabreicht. Bei Patienten mit AP-Werten unterhalb von 500 IU/l entfiel die intravenöse Calciumsubstitution. Der biochemische Verlauf ihres Patientenkollektivs wird nicht weiter beschrieben (Tominaga et al., 2005). Alle Dialysepatienten von Florescu et al. erhielten direkt postoperativ Calcitriol sowie Calcium zu den Mahlzeiten. Trotz aggressiver Calciumsubstitution, mit einem durchschnittlichen Bedarf von 2,48 g intravenösem sowie 8,67 g oralem Calcium, entwickelten 86,6 % der Patienten (n = 30) eine Hypocalcämie (< 2,0 mmol/l) (Florescu et al., 2014). Die zusätzliche intravenöse Calciumapplikation in unserem Gesamtkollektiv war geringer als in den oben genannten Studien. Diese erfolgte, sobald klinische Symptome wie Parästhesien, zirkumorale Taubheit Muskelkrämpfe oder Krampfanfälle auftraten. Insgesamt wurde bei 20,8 % der Patienten Calcium intravenös substituiert. Die Inzidenz an Hypocalcämien (< 2,0 mmol/l) lag bei 57,0 %. Am Ende der Beobachtungszeit konnte diese auf 26,0 % reduziert werden. Es stellte sich allerdings heraus, dass die intravenöse Calciumsubstitution in der Verumgruppe bei nur 7,6 % im Vergleich zu

45,7 % in der Kontrollgruppe lag. Trotz geringerer intravenöser Calciumsubstitution in der Verumgruppe beobachteten wir eine deutlich reduzierte Rate an Hypocalcämien im Vergleich zur Kontrollgruppe (53,0 % gegen 88,2 %). Auf den Einfluss der postoperativen Gabe von Calcitriol wird im folgenden Kapitel genauer eingegangen. Um das ionisierte Calcium bei Werten > 1 mmol/l zu halten, wurden die Patienten in der ersten Woche postoperativ an der Hämodialyse mit Citrat (komplexiert das Calcium) antikoaguliert. Somit konnte während dieser Dialysebehandlung das Calcium permanent im Normbereich gehalten werden. Viaene et al. behandelten ihre 42 Patienten in der ersten Woche postoperativ im Median mit 3,2 g Calcium sowie 0,5 – 1,0 μ g Calcitriol pro Tag. Die intravenöse Calciumsubstitution konnte im Mittel nach vier Tagen auf orale Gabe umgestellt werden. Der Bedarf an Calcium sank kontinuierlich und lag nach sechs Wochen bei 2,8 g pro Tag. Auch die Anzahl der Patienten, die eine Calciumsubstitution benötigten reduzierte sich wöchentlich. Insgesamt wurden 83 % der Patienten transient hypocalcäm ($< 8,5$ mg/dl bzw. 2,1 mmol/l) und 45 % entwickelten eine schwere Hypocalcämie ($< 7,5$ mg/dl bzw. $< 1,8$ mmol/l) (Viaene et al., 2008). Im Vergleich dazu war in unserem Gesamtkollektiv die Rate an Hypocalcämien ($< 2,0$ mmol/l) geringer (57,0 %) und auch der Anteil der Patienten, die Calciumwerte $< 1,7$ mmol/l entwickelten lag mit 33,4 % niedriger als bei Viaene et al. Differenziert man die Hypocalcämien weiter, zeigte sich, dass zwischen Tag fünf und neun mit 15,7 % die meisten Patienten des Gesamtkollektivs an einer schweren Hypocalcämie ($< 1,5$ mmol/l) leiden und ist somit auch im zeitlichen Verlauf vergleichbar mit Viaene et al.

Das HBS ist formal als prolongierte Hypocalcämie nach PTX definiert (Albright & Reifenstein Jr, 1950), jedoch ohne genaue Schwellenwerte. Da jede Studie das HBS anders definiert, gestaltet sich ein Vergleich der Entwicklung eines HBS zwischen den Studien schwer und die Inzidenz eines HBS variiert stark in der Literatur. Latus et al. definieren das HBS als intravenösen Calciumbedarf trotz adäquater Therapie mit Vitamin D, oralem Calcium sowie Calciumsupplementen im Dialysat. In ihrer Kohorte entwickelten 51,2 % ($n = 84$) ein HBS (Latus et al., 2013). Bei Ho et al. hingegen werden Patienten, die innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ für mehr als vier Tage eine Hypocalcämie entwickeln der Gruppe mit einem HBS zugeordnet. Dieses Patientenkollektiv wies während des ersten Jahres nach der PTX signifikant niedrigerer Calciumwerte auf als das Kollektiv, das kein HBS entwickelte. Trotz einer täglichen Medikation von 2 μ g Alfacalcidol und 2720 mg elementarem Calcium als Infusion, entwickelten 27,4 % der Patienten innerhalb der ersten 14 Tage eine Hypocalcämie ($< 2,1$ mmol/l). Diese wurden dann zusätzlich mit 10 ml einer 10 %-igen Calciumchlorid Suspension behandelt (Ho et al., 2017). In einer chinesischen Studie entwickelten 71,4 % der

Patienten ein HBS, welches hier durch Calciumwerte $< 2,0$ mmol/l definiert ist. Die Indikation zur Calciumsubstitution wird anhand der Geschwindigkeit des Calciumabfalls gestellt. Sobald das Calcium um mehr als $0,25$ mmol/l sinkt werden die Patienten mit 3×6 g oralem Calciumcarbonat täglich behandelt. Bei einem Calciumabfall auf $< 2,0$ mmol/l wird zusätzlich mit einer 5%-igen intravenösen Calciumgluconat-Lösung begonnen (Yang et al., 2018).

Es scheint, dass die Therapie einer Hypocalcämie bzw. eines HBS mit Calciumsupplementen effektiv ist, jedoch nicht optimal. Aus der Literatur wird ersichtlich, dass es verschiedenste Ansätze gibt, um mit Calciumsupplementen einer Hypocalcämie entgegenzuwirken. Trotz Anpassung des Calciumbedarfs anhand des Serumcalciums erreichen nicht alle Patienten einen Calciumwert, der im Referenzbereich liegt. Durch die wiederholten intravenösen Calciumapplikationen besteht ein erhöhtes Risiko für Hautnekrosen, Weichteilschäden und weitere Komplikationen durch die zentralvenöse Gabe von Medikamenten wie beispielsweise eine Katheter assoziierte Infektion (Niramitmahapanya et al., 2011). Auch der Zeitpunkt der Entlassung aus der stationären Behandlung verzögert sich durch Bedarf an intravenösen Medikamenten.

5.4 Einfluss von Vitamin D auf den postoperativen Calciumverlauf

Vitamin D reguliert wie in der Einleitung beschrieben indirekt über die Calciumresorption das Serumcalcium. Die Dosierung des aktiven Vitamin D zur Regulierung der Calciumhomöostase ist jedoch umstritten.

Schon 1987 konnte von Clair et al. der positive Einfluss von Calcitriol auf den postoperativen Calciumverlauf gezeigt werden. Patienten, die mit $2 \mu\text{g}$ des aktiven Vitamin D pro Tag behandelt wurden, hatten im Vergleich zu Patienten, die ein Placebo erhielten in den ersten zwei Tagen postoperativ ähnliche Calciumwerte, dann fiel das Serumcalcium in der Placebo Gruppe wesentlich stärker ab, als in der Gruppe die Calcitriol erhält. Zusätzlich ist der orale Calciumbedarf der Gruppe mit Calcitrioltherapie deutlich niedriger (Clair et al., 1987). Ein ähnlich positiver Einfluss durch eine fünftägige präoperative Gabe von $4 \mu\text{g}$ Calcitriol pro Tag mit einer Fortführung über Wochen bis Monate wurde zehn Jahre später ein weiteres Mal beschrieben. Dieses Regime wurde auch bei Patienten, die initial eine Hypercalcämie aufwiesen, durchgeführt. Der postoperative Bedarf an intravenösem Calcium war auch hier deutlich reduziert (Kaye, 1997). Eine hoch aktuelle Studie bestätigt die Beobachtungen von 1997. Es zeigte sich ein klarer Vorteil für Patienten, die fünf Tage vor der PTX mit $1 \mu\text{g}$ Calcitriol täglich behandelt wurden im Vergleich zu Patienten, die kein Calcitriol erhielten. Der postoperative intravenöse Calciumbedarf war um 56 %-Punkte niedriger (Alsafan et al., 2019).

Lediglich in einer Studie zeigte sich kein Effekt durch eine präoperative Einnahme von aktivem Vitamin D auf den postoperativen Calcium Verlauf (Latus et al., 2013).

Die Patienten unserer Kohorte, Verum- sowie Kontrollgruppe, wurden präoperativ mit Vitamin D Präparaten behandelt. Postoperativ erhielt die Kontrollgruppe zwischen 0,25 µg und 4 µg Calcitriol pro Tag. Dies ähnelt der Dosis von Viaene et al. und Mazzaferro et al. Letztere zeigten, dass die postoperative Gabe von 2 µg Calcitriol pro Tag und bei Bedarf eine Steigerung auf 4 µg pro Tag den postoperativen Calciumbedarf im Vergleich zu Patienten, die nur mit Calciumsupplementen behandelt wurden senkt und der durchschnittliche Calciumwert näher am Referenzbereich liegt ($7,7 \pm 0,7$ mg/dl bzw. $1,93 \pm 0,17$ mmol/l), als bei Patienten ohne Calcitrioltherapie ($6,9 \pm 0,7$ mg/dl bzw. $1,73 \pm 0,17$ mmol/l) (Mazzaferro et al., 2000).

Viaene et al. behandelten ihre Patienten anfangs mit 0,5 – 1 µg eines aktiven Vitamin D Präparates pro Tag. Aus den Aufzeichnungen geht hervor, dass die mittlere Dosis innerhalb der ersten sechs Wochen auf 2,0 µg pro Tag gesteigert wurde, während der Calciumbedarf von 3,2 g auf 2,4 g sank. Der mittlere Calciumwert lag eine Woche postoperativ bei $9,08 \pm 0,7$ mg/dl ($2,27 \pm 0,17$ mmol/l) und fiel bis zur sechsten Woche auf $8,7 \pm 1,2$ mg/dl ($2,17 \pm 0,3$ mmol/l) ab (Viaene et al., 2008). Diese Werte liegen im Vergleich zu unserer Kontrollgruppe deutlich höher und im Referenzbereich. Zusätzlich ist ihre Rate an Hypocalcämien eine Woche postoperativ mit 17 % wesentlich niedriger als in unserer Kontrollgruppe, die eine Rate von 70 % aufweist. Die ist wahrscheinlich auf die vermehrte intravenöse Calciumapplikation in der Kohorte von Viaene et al. zurückzuführen, die sich bei ihnen auch in der hohen Rate an Hypercalcämien (24 % vs. 8,3 % in unserer Kontrollgruppe) widerspiegelt.

Niramitmahapanya et al. vergleichen zwischen 2001 und 2009 drei Gruppen mit verschiedenen Calcitriol Applikationen in Bezug auf den postoperativen Calciumbedarf. Gruppe A – „Feste Dosis“ erhält eine festgelegte unterstützende Dosis Calcitriol. Gruppe B – „Titrierte Dosis“ erhält Calcitriol langsam titriert gemessen am Calciumspiegel. Gruppe C – „Hohe Dosis“ erhält ab dem ersten Tag eine Calcitriol Dosis von 2,25 – 4 µg pro Tag. Zusätzlich bekamen alle Gruppen Calcium oral sowie eine intravenöse Calciumapplikation bei einem Abfall des Serumcalciums. Ein Signifikanter Unterschied hinsichtlich des intravenösen Calciumbedarfs zeigte sich zwischen der „titrierten Gruppe“ und der „hohen Dosis“ Gruppe. Letztere hatte einen wesentlich geringeren Bedarf an zusätzlichem Calcium um eine Hypocalcämie ($Ca < 8$ mg/dl bzw. < 2 mmol/l) zu vermeiden (Niramitmahapanya et al., 2011). Die Ergebnisse legen nahe, dass ein initiale hohe Calcitriol Applikation einen positiven Effekt auf den postoperativen Calciumverlauf hat. Auch die

postoperative Gabe über einen längeren Zeitraum wirkt sich in den hier aufgeführten Studien positiv auf den Calciumwert aus. Dieser Effekt ist sehr wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass aktives Vitamin D den Fluss des Calciums von intra- nach extrazellulär erhöht und postoperativ die Stabilität des Serumcalciums gewährleistet (Kaye, 1997). Über die Dosis des aktiven Vitamin D wird auch in der Literatur diskutiert. Laut einer Studie von Sheikh et al. bewirkt die orale Applikation von 2 µg aktivem Vitamin D pro Tag bei Dialysepatienten einen Anstieg des Calcitriols im Serum von 9 pg/ml auf 91 pg/ml, welches etwa doppelt so hoch ist wie bei gesunden Kontrollen. Hier stellt sich die Frage, ob supraphysiologische Calcitriol-Spiegel im Blut vorteilhaft sind und ab welcher oralen Dosis eines aktiven Vitamin D Präparates es zu Hypercalcämien kommt. Nach unserem Wissensstand gibt es in der Literatur keine Untersuchungen über den Effekt der postoperativen Applikation von mehr als 4 µg aktivem Vitamin D pro Tag. In unserer Studie konnten wir einen signifikant positiven Einfluss von hoch dosiertem Alfacalcidol (12 µg pro Tag) auf den postoperativen Verlauf des Serumcalciums zeigen. Die höchste Inzidenz an Hypocalcämien (< 2,0 mmol/l) innerhalb der Hoch-Dosis-Gruppe lag mit 57,6 % nur etwas unterhalb der Rate der oben erwähnten Studien, allerdings war diese ab dem ersten postoperativen Tag kontinuierlich rückläufig, sodass wir im Mittel ab dem zweiten postoperativen Tag einen durchschnittlichen Calciumwert verzeichnen konnten, der innerhalb des Referenzbereichs liegt. Am Ende der Beobachtungszeit lag der Calciumwert bei 77,8 % der Verumgruppe im Referenzbereich ohne eine zusätzliche Applikation von oralem oder intravenösem Calcium. Schaut man sich die Hypocalcämien genauer an war die signifikant niedrigere Rate an schweren Hypocalcämien (< 1,5 mmol/l) in der Verumgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe besonders auffällig (8,6 % vs. 47,1 %). Innerhalb der Hoch-Dosis-Gruppe war die Ausprägung der Hypocalcämien am ersten Tag am stärksten und zeigte sich dann kontinuierlich rückgängig. Insbesondere die schweren Hypocalcämien lagen ab dem fünften postoperativen Tag bei maximal 2,7 %. In der Niedrig-Dosis-Gruppe trat die höchste Rate an Hypocalcämien erst am vierten postoperativen Tag auf. Auch hier zeigte sich eine abnehmende Tendenz, allerdings hatten auch nach zehn Wochen noch 30 % der Patienten Calciumwerte < 1,5 mmol/l.

Unter Berücksichtigung der Ergebnisse der geringeren Rate an Hypocalcämien, einer schnelleren Normalisierung der Calciumwerte sowie einem deutlich niedrigeren Bedarf an Calciumsubstitution scheint, die Therapie mit 12 µg Alfacalcidol pro Tag den postoperativen Verlauf des Calciums im Vergleich zu Therapien zwischen 0,25 µg und 4 µg pro Tag zu optimieren. Die Annahme, dass eine Applikation von mehr als 2 µg zu supraphysiologischen Calcitriol-Spiegeln im Serum führt und keinen weiteren Effekt hat (Viaene et al., 2008) können

wir anhand unserer Studie nicht beurteilen, da der 1,25 OH D2 Spiegel nicht bestimmt wurde, allerdings zeigte sich auch keine signifikant erhöhte Inzidenz an Hypercalcämien, die man durch supraphysiologische Spiegel erwarten würde. Wir fanden in unserer Verumgruppe eine etwas höhere Inzidenz an Hypercalcämien als in der Kontrollgruppe (14,3 % vs. 8,3 %), allerdings zeigte sich keine statistische Signifikanz. Die Überlegung von Viaene et al. basiert auf Studien, die mit Dialysepatienten durchgeführt wurden. Wie in der Pathophysiologie des HBS beschrieben kehrt sich der Calciumfluss postoperativ um, sodass ein Strom von extrazellulär intrazellulär entsteht und den erhöhten Calciumbedarf erklärt (Goldfarb et al., 2012). Dieser Zustand entspricht nicht der Physiologie einer gesunden Kontrollperson und gibt deshalb Grund zur Annahme, dass nach Entfernung der NSD supraphysiologische Serumwerte des Calcitriols zur Erhöhung der intestinalen Calciumresorption und konsekutiv zur Vermeidung von Hypocalcämien förderlich sind. Den Einwand, dass die Therapie mit viel aktivem Vitamin D zu einem vermehrten Auftreten von Hypercalcämien führt, zeigt sich im Vergleich zu einer Therapie mit intravenösem Calcium nicht. Die Rate an Hypercalcämien durch die Steuerung des Serumcalciums über eine intravenöse Applikation liegt etwa drei Mal so hoch (24 %) (Viaene et al., 2008) wie in unserer Hoch-Dosis-Gruppe (7,6 %), in der versucht wird das Serumcalcium über den Calcitriol-Spiegel zu steuern.

5.5 Postoperativer Verlauf des Phosphats

Es wird allgemein empfohlen das Phosphat vor als auch nach der PTX im Normbereich von 0,84 - 1,45 mmol/l (2,6 - 4,5 mg/dl) zu halten, um Nebenwirkungen einer Hyperphosphatämie zu vermeiden (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group, 2017). Die Werte unseres Gesamtkollektivs wiesen präoperativ eine Hyperphosphatämie mit einem mittleren Wert von $5,70 \pm 1,48$ mg/dl ($1,84 \pm 0,48$ mmol/l) auf, der am ersten postoperativen Tag auf $5,12 \pm 1,59$ mg/dl ($1,65 \pm 0,51$ mmol/l) abfiel und am zweiten Tag sein Nadir bei $4,39 \pm 1,51$ mg/dl ($1,42 \pm 0,49$ mmol/l) erreichte. Im Verlauf der Beobachtungszeit zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg, sodass ab dem zehnten Tag der Mittelwert leicht oberhalb des Referenzbereichs lag. Die mittleren präoperativen Werte von $5,88 \pm 1,8$ mg/dl bei Viaene et al. decken sich mit unseren. Eine Woche postoperativ lagen die mittleren Phosphatwerte bei $4,4 \pm 1,5$ mg/dl ($1,42 \pm 0,48$ mmol/l). Bei ihnen trat der niedrigste Phosphatwerte von $2,7 \pm 1,2$ mg/dl ($0,87 \pm 0,39$ mmol/l) am zehnten Tag postoperativ auf (Viaene et al., 2008), etwa acht Tage später ist als in unserem Kollektiv. In weiteren Studien fanden sich ähnlich hohe mittlere präoperative Werte wie in unserem Kollektiv, der

postoperative Abfall war jedoch ausgeprägter. Auch zeigte sich hier ein sukzessiver Anstieg des Phosphats (Naranda et al., 2011; Latus et al., 2013).

Der präoperative Median des hiesigen Kollektivs lag bei 6,00 mg/dl und damit vergleichbar zu dem einer italienischen Studie. Der Abfall einen Monat postoperativ auf 5,00 mg/dl stellte sich im Vergleich zu 4,70 mg/dl (1,52 mmol/l) als weniger stark heraus (Mazzaferro et al., 2008).

In allen Studien zeigen sich gleiche Tendenzen des Phosphatverlaufs, die durch unsere Daten bekräftigt werden. Präoperativ bestehen Hyperphosphatämien und postoperativ ist ein Absinken des Phosphats zu beobachten. Die Ausprägungen der Hyperphosphatämien sowie des postoperativen Abfalls sind unterschiedlich stark. Ein detaillierter Verlauf über zehn Wochen wird in keiner der bisherigen Studien dargestellt. Der kontinuierliche Anstieg im Verlauf der zehn Wochen der bei uns beobachtet werden konnte wies keine Signifikanz auf. Trotz des Einsatzes von Phosphatbindern in allen oben genannten Studien bildet sich in den Werten eher eine Hyper- als eine Hypophosphatämie ab. Etwa 65 % der Patienten weisen einen Phosphatwert auf, der in dem empfohlenen Bereich der KDIGO liegt (Mazzaferro et al., 2008). In einer anderen Studie entwickeln 38,7 % der Patienten innerhalb des ersten Monats Hypophosphatämien (Ho et al., 2017).

Ein Einfluss von aktivem Vitamin D auf den Verlauf des Phosphats ist aus unseren Daten ersichtlich. Die vermehrte Resorption von Phosphat über GI-Trakt durch die Gabe von Alfacalcidol spiegelt sich in den erhöhten Phosphatwerten wider. Die Kontrollgruppe verzeichnete niedrigere Werte, die zu jedem Zeitpunkt näher am Referenzbereich lagen als die der Verumgruppe. Der niedrigste durchschnittliche Phosphatwert der Verumgruppe mit $4,48 \pm 1,21$ mg/dl lag deutlich höher als in den oben erwähnten Studien. Der Phosphatsenkende Effekt der Phosphatbinder wird durch die hohe Alfacalcidol Dosis übertüncht, wodurch wir höhere Phosphatwerte beobachten als in den oben genannten Studien, die weniger aktives Vitamin D applizieren.

5.6 Postoperativer Verlauf der Alkalischen Phosphatase

Über Knochenaufbauparameter wie die AP sowie Prokollagen Typ I C-Terminal Peptid (PICP) und Osteocalcin, als auch Knochenabbauparameter wie das Kollagen Typ I C-Terminal Peptid (ICTP) können Rückschlüsse auf den Knochenumbau gezogen werden. Tendenziell steigen postoperativ die Knochenaufbauparameter durch die gesteigerter Mineralisierung des Knochens an und zeitgleich sinken die Knochenabbauparameter (Mazzaferro et al., 2000). Direkt postoperativ beobachteten wir ein leichtes Absinken des AP-Wertes, welcher ab dem zweiten Tag wieder anstieg, nach drei Wochen signifikant über dem Ausgangswert lag und dann begann

abzufallen. Einen ähnlichen Verlauf zeigte sich bei Ho et al. Bei ihren 62 Patienten war der mittlere AP-Wert direkt postoperativ stabil, erreichte am 14. Tag das Maximum und sank dann langsam wieder ab. Nach drei Monaten lag die AP bei 54,8 % ihrer Patienten im Normbereich (Ho et al., 2017). Auch bei Viaene et al. stieg der AP-Wert eine Woche nach der PTX auf 550 ± 358 U/l an (Viaene et al., 2008) und bei Naranda et al. lag der AP-Wert einen Monat postoperativ unterhalb des präoperativen Werts bei $1,51 \pm 0,84$ μ kat/l ($68,99$ U/L $\pm 50,39$ U/L) (Naranda et al., 2011). Die Daten der Studien sprechen dafür, dass durch die PTX postoperativ ein vermehrter Knochenaufbau stattfindet und der Knochenabbau gehemmt wird. Dieser Umbauprozess ist nach zwei Wochen am aktivsten und reduziert sich dann (Mazzaferro et al., 2000).

Wir konnten keinen signifikanten Effekt durch die Gabe von Alfacalcidol auf den Verlauf der AP zeigen. Dies bestätigt die Beobachtungen von Mazzaferro et al., die im Hinblick auf die Knochenumbauparameter keinen Unterschied durch die Gabe von 2 – 4 μ g Calcitriol pro Tag im Vergleich zu einer Placebo Gruppe beobachteten. Da die Veränderungen der Knochenumbauparameter unabhängig von der Alfacalcidol- bzw. Calcitriolgabe zu sein scheinen, jedoch ein deutlich geringerer Bedarf an Calciumsupplementen zu beobachten ist, liegt die Vermutung nahe, dass die Gabe von aktivem Vitamin D den Calciumhaushalt nicht über den Knochenumbau beeinflusst, sondern die erhöhte Calciumabsorption über den Darm der führende Mechanismus ist (Mazzaferro et al., 2000).

5.7 Effekt von präoperativer Cinacalcet Einnahme

Im Jahr 2004 wurde Cinacalcet zur Therapie des sHPT eingeführt. Eine niederländische Studie mit 119 Probanden zeigte, dass sich seit der Einführung der Zeitpunkt von der Diagnosestellung des sHPT bis zur PTX durchschnittlich um 22 Monate verlängert hat (van der Plas et al., 2017). Auch in der aktuellen Studie von Baker et al. waren die Patienten unter Cinacalcet im Schnitt etwa doppelt so lange an der Dialyse (4 Jahre), als Patienten ohne Cinacalcet (2 Jahre) und der Median des PTH-Werts lag signifikant höher (1385 pg/ml (IQR: 987, 2072) bzw. 580 pg/ml (IQR: 303, 1435)) (Baker et al., 2019). Auch in unseren Ergebnissen zeigte sich bei der Therapie mit Cinacalcet ein höheres durchschnittliches präoperatives PTH ($1434,64 \pm 857,01$ mmol/l) als ohne Cinacalcet Therapie ($1358,57 \pm 775,97$ mmol/l). Allerdings war dieser Unterschied nicht signifikant und auch der präoperative Calciumwert blieb in unserer Studie unbeeinflusst ($2,47 \pm 0,24$ mmol/l ohne Cinacalcet vs. $2,43 \pm 0,29$ mmol/l mit Cinacalcet). Genauso beobachtete Wirowski et al. eine Erhöhung des präoperativen PTH (Wirowski et al., 2013) und Baker et al. eine Reduzierung des präoperativen

Calciums unter Cinacalcet Therapie (Baker et al., 2019), jedoch erwies sich in keiner der Studien der Unterschied als signifikant.

In andere Studien stellten sich die niedrigeren präoperativen mittleren Calciumwerte (Wirowski et al., 2013; van der Plas et al., 2017) und die höheren mittleren PTH-Werte (van der Plas et al., 2017; Baker et al., 2019) als signifikant heraus.

Cinacalcet, als allosterischer Calciumrezeptor Modulator, scheint einen Einfluss auf den präoperativen Verlauf des sHPT zu haben. Es reduziert die PTH Produktion, sodass das Serumcalcium sinkt und symptomatische Hypercalcämie seltener bzw. später auftreten. Die Indikation zur Operation wird konsekutiv erst in einem späteren Stadium des sHPT gestellt, was höchst wahrscheinlich die höheren präoperativen PTH-Werte der Patienten im Zusammenhang mit einer Cinacalcet Therapie erklärt (Baker et al., 2019). Der fortgeschrittene sHPT zeigt sich auch in der histologischen Morphologie der NSD. Patienten mit Cinacalcet Therapie haben größere und schwerere NSD als solche ohne Calcimimetika Einnahme (Somnay et al., 2014).

Außer in der Studie von Wirowski et al. (Wirowski et al., 2013) konnte weder in der hiesigen, noch in einer der oben erwähnten Studien (van der Plas et al., 2017; Baker et al., 2019) ein signifikanter Einfluss von Cinacalcet auf den postoperativen Verlauf des PTH oder des Calciums beobachtet werden. Unsere Daten zeigen, dass auch in Bezug auf den Verlauf der AP und des Phosphats kein Effekt von Cinacalcet zu beobachten ist. Dies spiegelt die Ergebnisse von Baker et al. wider (Baker et al., 2019).

In der Studie von Somnay et al. ist die Inzidenz eines HBS bei Patienten mit Cinacalcet signifikant höher. Bei 21 % im Vergleich zu 4 % trat postoperativ ein eine HBS auf (hier definiert als $\text{Ca} < 10,2 \text{ mg/dl}$ bzw. $< 2,55 \text{ mmol/l}$ nach dem vierten postoperativen Tag mit vorausgegangener symptomatischer Hypocalcämie) (Somnay et al., 2014). Dies spiegelt sich in unseren Daten nicht wider. Die Inzidenz an Hypocalcämien ($\text{Ca} 1,5 - 2,0 \text{ mmol/l}$) war zwischen unseren Gruppen vergleichbar, lediglich die Inzidenz an schweren Hypocalcämien lag in der Gruppe mit Cinacalcet Therapie höher, jedoch ohne statistische Signifikanz. Die etwas höhere Rate an Hypocalcämien unter Cinacalcet-Einnahme ist möglicherweise auf das fortgeschrittenere Stadium des HPT zum Zeitpunkt der Operation zurückzuführen. Damit einhergehend sind höhere präoperative PTH-Werte und stärkere Abfälle des PTH nach der PTX (ΔPTH). In wie weit die Höhe des ΔPTH mit dem postoperativen Calciumeinstrom in den Knochen korreliert und zu Hypocalcämien führt ist in der Literatur nicht abschließend geklärt (Somnay et al., 2014).

Die bei uns in der Cinacalcet Gruppe höhere Inzidenz an schweren Hypocalcämien, insbesondere in den ersten neun Tagen ist kompatibel zu der in der Literatur aufgekommenen Frage nach einem vermehrten postoperativen Bedarf an Calcium und Vitamin-D-Supplementen durch die präoperative Cinacalcet Applikation. Diese Vermutung bestätigte sich bei Wirowski et al. deren Patienten unter Cinacalcet einen um 19 Prozentpunkte höheren Calciumbedarf hatten, als die Patienten ohne Cinacalcet (93 % gegen 74 %) (Wirowski et al., 2013). Auch bei Baker et al. erhielt die Gruppe mit Cinacalcet mehr Calciumsupplemente (91 % vs. 77 %) und hatte einen höheren Vitamin D Bedarf als die Gruppe ohne Calcimimetikum. Nach einem Neigungsabgleich für präoperatives PTH und der Dauer der Nierenersatztherapie stellte sich der Unterschied jedoch als nichtig heraus (Baker et al., 2019). Möglicherweise wurden Patienten, die präoperativ mit Cinacalcet nicht ausreichend zu behandeln waren, direkt postoperativ aggressiver behandelt, um potenzielle Hypocalcämien zu verhindern, als solche die präoperativ nicht mit Cinacalcet therapiert wurden.

5.8 Länge des Krankenhausaufenthalts

In der Literatur liegt der mediane Aufenthalt nach der PTX liegt zwischen vier (Drakopoulos et al., 2009) und acht Tagen (Florescu et al., 2014) bei Dialysepatienten. Dies zeigte sich auch bei unserem Patientenkollektiv. Der Median der Verumgruppe lag bei fünf Tagen, in der Kontrollgruppe bei sechs Tagen. Die Varianz in der Länge des Aufenthalts ist möglicherweise auf den unterschiedlichen Bedarf an intravenösem Calcium zurückzuführen, der eine stationäre Behandlung impliziert (Florescu et al., 2014). Unsere Ergebnisse zeigen, dass sich weder die durchschnittliche noch die mediane Dauer des stationären Aufenthalts durch die postoperative Gabe von Calcitriol signifikant verkürzt, allerdings war die Rate der Patienten, die länger als acht Tage stationär betreut werden müssen reduziert (4,48 % vs. 23,08 %).

Auch scheint die präoperative Gabe von Calcitriol den postoperativen stationären Aufenthalt zu verkürzen und die Rate der Patienten, die am ersten oder zweiten postoperativen Tag entlassen werden können zu erhöhen (Alsafan et al., 2019).

5.9 Postoperative Mortalität

In dem hiesigen Patientenkollektiv konnten wir eine Überlebensrate von 99,1 % verzeichnen. Innerhalb der Verumgruppe verstarb keiner der Patienten, in der Kontrollgruppe lag die Mortalitätsrate bei 2,27 %. Dies liegt unterhalb der Ergebnisse einer Studie von 1999 in der sich eine 30-tägige postoperative Mortalität von 3,1 % zeigte (Kestenbaum et al., 2004). Eine

aktuellere Studie von 2009 verzeichnete eine 30-tägige Mortalität von 0,8 % (Ivarsson et al., 2015).

5.10 Limitationen, Stärken und Ausblick

Zur Einschätzung der Aussagekraft der erhobenen Daten werden im Folgenden die Stärken und Schwächen der Studie evaluiert.

Eine mögliche Limitation der Studie ist die retrospektive Analyse der Daten der Patienten und des biochemischen Verlaufs. Da die Datenerhebung anhand der Durchsicht der Patientenakten der nephrologischen Transplantationsambulanz sowie der Recherche in den klinikinternen Computerprogrammen durchgeführt wurde ergab sich in der Kontrollgruppe ein geringerer Datensatz und im Vergleich zur Kontrollgruppe zum Teil lückenhafter. Ein weiterer limitierender Faktor ist die ambulante Weiterbehandlung der Patienten und Betreuung durch den niedergelassenen Nephrologen, was in unserer Studie zu einigen Lost to Follow-up geführt hat. Hinsichtlich des biochemischen Verlaufs wäre zu dem Gesamtcalcium auch das ionisierte Calcium von Interesse gewesen, da bei einigen Formen der Hämodialyse Citrat als Antikoagulans verwendet wird, welches freies Calcium im Blut bindet und das ionisierte Calcium sinkt.

Eine der Stärken dieser Studie ist die Größe der Studienpopulation. Mit $n = 111$ Patienten ist die Anzahl der Patienten größer als in den meisten anderen Studien, die sich mit dem postoperativen Verlauf nach PTX beschäftigen. Zudem ist die Studie unizentrisch am Universitätsklinikum Essen durchgeführt worden. Dadurch konnten wir sicherstellen, dass das operative sowie postoperative Regimen einheitlich durchgeführt wurde. Außerdem wurde durch die unizentrische Blutanalyse durch das Labor des Universitätsklinikums während des stationären Aufenthalts der Störfaktor der unterschiedlichen Laborassays verschiedener Labore reduziert. In der Literatur gibt es bislang keine Studie, die sich über einen Zeitraum von zehn Wochen in so kurzen Abständen wie in dieser Studie mit dem biochemischen Verlauf beschäftigt. Dies ermöglicht eine detaillierte Betrachtung und bessere Kontrolle der postoperativen Therapie. Außerdem wurde zusätzlich zu dem Verlauf des Calciums und des Phosphats auch der Knochenumbau genauer betrachtet und der Einfluss einer präoperativen Therapie mit Cinacalcet evaluiert.

Die aus der vorliegenden Studie gewonnenen Ergebnisse zeigen insgesamt eine neue, effektive sowie nebenwirkungsarme Therapieform des HBS auf.

Der Fokus dieser Studie lag auf dem biochemischen Verlauf und hat die klinische Korrelation außenvorgelassen. Perspektivisch wäre es interessant zu evaluieren, ob sich unter der Therapie

mit hoch dosiertem Calcitriol auch klinisch weniger Zeichen einer Hypocalcämie zeigen und die Lebensqualität der Patienten gesteigert wird.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus als Folge der chronischen Niereninsuffizienz stellt eine häufige Komplikation dar. In den meisten Fällen kann dieser mit einer Kombination aus Phosphatbindern, Vitamin D und Calcimimetika gut behandelt werden. Sind die Möglichkeiten einer medikamentösen Therapie ausgeschöpft stellt die Parathyreoidektomie eine effektive Sanierung des Hyperparathyreoidismus dar. Postoperativ führt der abrupte Abfall des Parathormons zu einer Umkehrung des Calciumstroms, sodass ein vermehrter Einstrom von Calcium aus dem Blut in den Knochen auftritt und zu dem Krankheitsbild des Hungry-Bone-Syndroms führt, bei dem insbesondere Hypocalcämien auftreten. Der Fokus nach erfolgreicher Parathyreoidektomie liegt auf der Kontrolle des Calcium- und Phosphathaushalts. Die vorliegende Studie vergleicht zwei medikamentöse Therapieansätze zur Vermeidung der Entstehung eines Hungry-Bone-Syndroms. Die Verumgruppe (auch Hoch-Dosis-Gruppe) mit $n = 66$ Patienten erhielt eine standardisierte Therapie mit 8550 mg Calciumacetat sowie 12 μg Alfacalcidol pro Tag. Die Kontrollgruppe (auch Niedrig-Dosis-Gruppe), bestehend aus $n = 45$ Patienten, bekam verschiedenen Kombinationen von Phosphatbindern, Vitamin D Präparaten sowie Calcium oral und/oder intravenös. Der 10-wöchige biochemische Verlauf des Calciums, des Phosphats, der alkalischen Phosphatase sowie des Parathormons wurde engmaschig dokumentiert und unter Berücksichtigung der medikamentösen Therapie evaluiert. Das Parathormon fiel in beiden Gruppen wie zu erwarten postoperativ ab, es zeigte sich zwischen den Gruppen jedoch kein signifikanter Unterschied im weiteren Verlauf. Die durchschnittlichen Phosphatwerte in der Kontrollgruppe waren niedriger und lagen näher am Referenzbereich als in der Verumgruppe. Dies ist wahrscheinlich auf die vermehrte Phosphatresorption über den Darm durch das hoch dosierte Alfacalcidol zurückzuführen. Der Verlauf des Serumcalciums wies signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Die Hoch-Dosis-Gruppe hatte ab dem vierten postoperativen Tag durchschnittliche Werte, die innerhalb des Referenzbereichs lagen und verzeichnete eine deutlich geringere Rate an Hypocalcämien als in der Niedrig-Dosis-Gruppe. Insbesondere schwere Hypocalcämien traten in der Hoch-Dosis-Gruppe seltener auf als in der Niedrig-Dosis-Gruppe. Zusätzlich war der Bedarf an intravenösem Calcium signifikant reduziert im Vergleich zur Niedrig-Dosis-Gruppe. Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studie, dass die Therapie mit hoch dosiertem Alfacalcidol eine neue, effektive sowie nebenwirkungsarme Therapieform des Hungry-Bone-Syndroms ist.

7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Abdelhadi, M., Nordenström, J. (1998): Bone mineral recovery after parathyroidectomy in patients with primary and renal hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 83, 3845–3851.
2. Albright, F., Reifenstein Jr, E.C. (1950): The parathyroid glands and metabolic bone disease:: Selected studies. *Ulster Med J* 19, 130–131.
3. Alfieri, C., Regalia, A., Zanoni, F., Vettoretti, S., Cozzolino, M., Messa, P. (2019): The importance of adherence in the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Blood Purif* 47, 37–44.
4. Almaden, Y., Hernandez, A., Torregrosa, V., Canalejo, A., Sabate, L., Fernandez Cruz, L., Campistol, J.M., Torres, A., Rodriguez, M. (1998): High phosphate level directly stimulates parathyroid hormone secretion and synthesis by human parathyroid tissue in vitro. *J Am Soc Nephrol* 9, 1845–1852.
5. Alsafan, S., Shermann, S.K., Dahdaleh, F.S., Ruhle, B., Marcier, F., Kaplan, E.L., Angelos, P., Grogan, R.H. (2019): Preoperative calcitriol reduces postoperative intravenous calcium requirements and length of stay in parathyroidectomy for renal-origin hyperparathyroidism. *Surgery* 165, 151–157.
6. Atkins, R.C. (2005): The epidemiology of chronic kidney disease. *Kidney Int*, 14-18.
7. Baker, D., Sevak, S., Callahan, R.E., Czako, P.F., Lloyd, L.R., Nagar, S. (2019): Outcomes in patients with renal hyperparathyroidism requiring cinacalcet pre-operatively followed by parathyroidectomy. *Am J Surg* 217, 146–151.
8. Block, G.A., Klassen, P.S., Lazarus, J.M., Ofsthun, N., Lowrie, E.G., Chertow, G.M. (2004): Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 15, 2208–2218.
9. Block, G.A., Martin, K.J., Francisco, A.L.M. de, Turner, S.A., Avram, M.M., Suranyi, M.G., Hercz, G., Cunningham, J., Abu-Alfa, A.K., Messa, P., Coyne, D.W., Locatelli, F., Cohen, R.M., Evenepoel, P., Moe, S.M., Fournier, A., Braun, J., McCary, L.C., Zani, V.J., Olson, K.A., Drüeke, T.B., Goodman, W.G. (2004): Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 350, 1516–1525.
10. Chen, H., Tian, X., Liu, X., Setterberg, R.B., Li, M., Jee, W.S.S. (2008): Alfacalcidol-stimulated focal bone formation on the cancellous surface and increased bone

- formation on the periosteal surface of the lumbar vertebrae of adult female rats. *Calcif Tissue Int* 82, 127–136.
11. Chertow, G.M., Block, G.A., Correa-Rotter, R., Drüeke, T.B., Floege, J., Goodman, W.G., Herzog, C.A., Kubo, Y., London, G.M., Mahaffey, K.W., Mix, T.C.H., Moe, S.M., Trotman, M.-L., Wheeler, D.C., Parfrey, P.S. (2012): Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 367, 2482–2494.
 12. Clair, F., Leenhardt, L., Bourdeau, A., Zingraff, J., Robert, D., Dubost, C., Sachs, E.F., Drüeke, T. (1987): Effect of calcitriol in the control of plasma calcium after parathyroidectomy. A placebo-controlled, double-blind study in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 46, 18–22.
 13. Cozzolino, M., Ciceri, P., Galassi, A., Mangano, M., Carugo, S., Capelli, I., Cianciolo, G. (2019): The key role of phosphate on vascular calcification. *Toxins (Basel)* 11.
 14. Cruz, D., Perazella, M. (1997): Biochemical Aberrations in a Dialysis Patient Following Parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 29, 759–762.
 15. Cunningham, J., Locatelli, F., Rodriguez, M. (2011): Secondary hyperparathyroidism: Pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 913–921.
 16. Custódio, M.R., Koike, M.K., Neves, K.R., dos Reis, L.M., Gracioli, F.G., Neves, C.L., Batista, D.G., Magalhães, A.O., Hawlitschek, P., Oliveira, I.B., Dominguez, W.V., Moysés, R.M.A., Jorgetti, V. (2012): Parathyroid hormone and phosphorus overload in uremia: Impact on cardiovascular system. *Nephrol Dial Transplant* 27, 1437–1445.
 17. Drakopoulos, S., Koukoulaki, M., Apostolou, T., Pistolas, D., Balaska, K., Gavriil, S., Hadjiconstantinou, V. (2009): Total parathyroidectomy without autotransplantation in dialysis patients and renal transplant recipients, long-term follow-up evaluation. *Am J Surg* 198, 178–183.
 18. Drüeke, T.B. (2000): Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 11, 1141–1152.
 19. Dulfer, R.R., Franssen, G.J.H., Hesselink, D.A., Hoorn, E.J., van Eijck, C.H.J., van Ginhoven, T.M. (2017): Systematic review of surgical and medical treatment for tertiary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 104, 804–813.
 20. Dusso, A.S., Brown, A.J., Slatopolsky, E. (2005): Vitamin d. *Am J Physiol Renal Physiol* 289, 8-28.

21. Egbuna, O.I., Taylor, J.G., Bushinsky, D.A., Zand, M.S. (2007): Elevated calcium phosphate product after renal transplantation is a risk factor for graft failure. *Clin Transplant* 21, 558–566.
22. Evenepoel, P., Claes, K., Kuypers, D., Maes, B., Bammens, B., Vanrenterghem, Y. (2004): Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: A single-centre study. *Nephrol Dial Transplant* 19, 1281–1287.
23. Evenepoel, P., Claes, K., Kuypers, D.R., Debruyne, F., Vanrenterghem, Y. (2007): Parathyroidectomy after successful kidney transplantation: A single centre study. *Nephrol Dial Transplant* 22, 1730–1737.
24. Faul, C., Amaral, A.P., Oskouei, B., Hu, M.-C., Sloan, A., Isakova, T., Gutiérrez, O.M., Aguilon-Prada, R., Lincoln, J., Hare, J.M., Mundel, P., Morales, A., Scialla, J., Fischer, M., Soliman, E.Z., Chen, J., Go, A.S., Rosas, S.E., Nessel, L., Townsend, R.R., Feldman, H.I., St John Sutton, M., Ojo, A., Gadegbeku, C., Di Marco, G.S., Reuter, S., Kentrup, D., Tiemann, K., Brand, M., Hill, J.A., Moe, O.W., Kuro-O, M., Kusek, J.W., Keane, M.G., Wolf, M. (2011): Fgf23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 121, 4393–4408.
25. Florescu, M.C., Islam, K.M., Plumb, T.J., Smith-Shull, S., Nieman, J., Mandalapu, P. (2014): Calcium supplementation after parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7, 183–190.
26. Friedl, C., Zitt, E. (2017): Vitamin d prohormone in the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 10, 109–122.
27. Girndt, M., Trocchi, P., Scheidt-Nave, C., Markau, S., Stang, A. (2016): The prevalence of renal failure: results from the german health interview and examination survey for adults, 2008-2011 (degs1). *Dtsch Arztebl Int* 113, 85–91.
28. Go, A.S., Chertow, G.M., Fan, D., McCulloch, C.E., Hsu, C.-y. (2004): Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 351, 1296–1305.
29. Goldfarb, M., Gondek, S.S., Lim, S.M., Farra, J.C., Nose, V., Lew, J.I. (2012): Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg* 36, 1314–1319.
30. Goldman, R., Bassett, S.H. (1954): Phosphorus excretion in renal failure. *J Clin Invest* 33, 1623–1628.

31. Gutierrez, O., Isakova, T., Rhee, E., Shah, A., Holmes, J., Collerone, G., Jüppner, H., Wolf, M. (2005): Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16, 2205–2215.
32. Hansen, D., Rasmussen, K., Pedersen, S.M., Rasmussen, L.M., Brandi, L. (2012): Changes in fibroblast growth factor 23 during treatment of secondary hyperparathyroidism with alfacalcidol or paricalcitol. *Nephrol Dial Transplant* 27, 2263–2269.
33. Hernandez, F.R., Canziani, M.E.F., Barreto, F.C., Santos, R.O., Moreira, V.d.M., Rochitte, C.E., Carvalho, A.B. (2017): The shift from high to low turnover bone disease after parathyroidectomy is associated with the progression of vascular calcification in hemodialysis patients: A 12-month follow-up study. *PLoS ONE* 12, e0174811.
34. Ho, L.-Y., Wong, P.-N., Sin, H.-K., Wong, Y.-Y., Lo, K.-C., Chan, S.-F., Lo, M.-W., Lo, K.-Y., Mak, S.-K., Wong, A.K.-M. (2017): Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol* 18, 12.
35. Ivarsson, K.M., Akaberi, S., Isaksson, E., Reihner, E., Rylance, R., Prütz, K.-G., Clyne, N., Almquist, M. (2015): The effect of parathyroidectomy on patient survival in secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 30, 2027–2033.
36. Jeon, H.J., Kim, Y.J., Kwon, H.Y., Koo, T.Y., Baek, S.H., Kim, H.-J., Huh, W.S., Huh, K.H., Kim, M.S., Kim, Y.S., Park, S.-K., Ahn, C., Yang, J. (2012): Impact of parathyroidectomy on allograft outcomes in kidney transplantation. *Transpl Int* 25, 1248–1256.
37. Kandula, P., Dobre, M., Schold, J.D., Schreiber, M.J., Mehrotra, R., Navaneethan, S.D. (2011): Vitamin d supplementation in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 6, 50–62.
38. Kaye, M. (1997): Hungry bone syndrome after surgical parathyroidectomy. *Am J Kidney Dis* 30, 730–731.
39. Kestenbaum, B., Andress, D.L., Schwartz, S.M., Gillen, D.L., Seliger, S.L., Jadav, P.R., Sherrard, D.J., Stehman-Breen, C. (2004): Survival following parathyroidectomy among united states dialysis patients. *Kidney Int* 66, 2010–2016.

40. Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) CKD Work Group (2013): Kdigo 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 3, 19–62.
41. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group (2017): 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.* 7, 1–59.
42. Konturek, A., Barczyński, M., Stopa, M., Nowak, W. (2016): Subtotal parathyroidectomy for secondary renal hyperparathyroidism: A 20-year surgical outcome study. *Langenbecks Arch Surg* 401, 965–974.
43. Latus, J., Roesel, M., Fritz, P., Braun, N., Ulmer, C., Steurer, W., Biegger, D., Alscher, M.D., Kimmel, M. (2013): Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 6, 131–137.
44. Lau, W.L., Obi, Y., Kalantar-Zadeh, K. (2018): Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 13, 952–961.
45. Levine, M.A. (2003): Normal mineral homeostasis. Interplay of parathyroid hormone and vitamin d. *Endocr Dev* 6, 14–33.
46. Li, C., Lv, L., Wang, H., Wang, X., Yu, B., Xu, Y., Zhou, X., Zhou, Y. (2017): Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: Systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 39, 678–687.
47. Lim, D.S.T., Kee, T.Y.S., Fook-Chong, S., Zhang, R.F., Chandran, M. (2011): Prevalence and patterns of bone loss in the first year after renal transplant in south east asian patients. *Transplantation* 92, 557–563.
48. Lorenz, K., Bartsch, D.K., Sancho, J.J., Guigard, S., Triponez, F. (2015): Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease--a consensus report of the European society of endocrine surgeons. *Langenbecks Arch Surg* 400, 907–927.
49. Mazzaferro, S., Chicca, S., Pasquali, M., Zaraca, F., Ballanti, P., Taggi, F., Coen, G., Cinotti, G.A., Carboni, M. (2000): Changes in bone turnover after parathyroidectomy in dialysis patients: Role of calcitriol administration. *Nephrol Dial Transplant* 15, 877–882.

50. Mazzaferro, S., Pasquali, M., Farcomeni, A., Vestri, A.R., Filippini, A., Romani, A.M., Barresi, G., Pugliese, F. (2008): Parathyroidectomy as a therapeutic tool for targeting the recommended nkf-k/doqi ranges for serum calcium, phosphate and parathyroid hormone in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 23, 2319–2323.
51. Moe, S.M. (2017): Renal osteodystrophy or kidney-induced osteoporosis? *Curr Osteoporos Rep* 15, 194–197.
52. Nagano, N. (2006): Pharmacological and clinical properties of calcimimetics: Calcium receptor activators that afford an innovative approach to controlling hyperparathyroidism. *Pharmacol Ther* 109, 339–365.
53. Naranda, J., Ekart, R., Pečovnik-Balon, B. (2011): Total parathyroidectomy with forearm autotransplantation as the treatment of choice for secondary hyperparathyroidism. *J Int Med Res* 39, 978–987.
54. Navaneethan, S.D., Palmer, S.C., Craig, J.C., Elder, G.J., Strippoli, G.F.M. (2009): Benefits and harms of phosphate binders in ckd: A systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 54, 619–637.
55. Negrea, L. (2019): Active vitamin d in chronic kidney disease: Getting right back where we started from? *Kidney Dis* 5, 59–68.
56. Niramitmahapanya, S., Sunthornthepvarakul, T., Chaicharn Deerochanawong, Sarinnapakorn, V., Athipan, P. (2011): Role of Loading Calcitriol to Control Hypocalcemia after Parathyroidectomy in Chronic Kidney Disease. *J Med Assoc Thai* 94, 295–302.
57. Pasch, A. (2008): Bone mass gain after parathyroidectomy. *Kidney Int* 74, 697–699.
58. Quarles, L.D. (2012): Role of fgf23 in vitamin d and phosphate metabolism: Implications in chronic kidney disease. *Exp Cell Res* 318, 1040–1048.
59. Raggi, P., Chertow, G.M., Torres, P.U., Csiky, B., Naso, A., Nossuli, K., Moustafa, M., Goodman, W.G., Lopez, N., Downey, G., Dehmel, B., Floege, J. (2011): The advance study: A randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin d on vascular calcification in patients on hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 26, 1327–1339.
60. Reynolds, J.L., Joannides, A.J., Skepper, J.N., McNair, R., Schurgers, L.J., Proudfoot, D., Jahnen-Dechent, W., Weissberg, P.L., Shanahan, C.M. (2004): Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: A potential mechanism for accelerated vascular calcification in esrd. *J Am Soc Nephrol* 15, 2857–2867.

61. Salam, S.N., Khwaja, A., Wilkie, M.E. (2016): Pharmacological management of secondary hyperparathyroidism in patients with chronic kidney disease. *Drugs* 76, 841–852.
62. Schlüter, K.-D., Piper, H.M. (1998): Cardiovascular actions of parathyroid hormone and parathyroid hormone-related peptide. *Cardiovasc Res* 37, 34–41.
63. Shigematsu, T., Kazama, J.J., Yamashita, T., Fukumoto, S., Hosoya, T., Gejyo, F., Fukagawa, M. (2004): Possible involvement of circulating fibroblast growth factor 23 in the development of secondary hyperparathyroidism associated with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 44, 250–256.
64. Shigematsu, T., Sonou, T., Ohya, M., Yokoyama, K., Yoshida, H., Yokoo, T., Okuda, K., Masumoto, A.R., Iwashita, Y., Iseki, K., Kunimoto, S., Yamano, Y. (2017): Preventive strategies for vascular calcification in patients with chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 189, 169–177.
65. Shimada, T., Hasegawa, H., Yamazaki, Y., Muto, T., Hino, R., Takeuchi, Y., Fujita, T., Nakahara, K., Fukumoto, S., Yamashita, T. (2004): Fgf-23 is a potent regulator of vitamin d metabolism and phosphate homeostasis. *J Bone Miner Res* 19, 429–435.
66. Sigrist, M., Bungay, P., Taal, M.W., McIntyre, C.W. (2006): Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 21, 707–714.
67. Slatopolsky, E. (2011): The intact nephron hypothesis: The concept and its implications for phosphate management in ckd-related mineral and bone disorder. *Kidney Int* 79, 53-58.
68. Somnay, Y.R., Weinlander, E., Schneider, D.F., Sippel, R.S., Chen, H. (2014): The effect of cinacalcet on intraoperative findings in tertiary hyperparathyroidism patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery* 156, 1308-1314.
69. Sprague, S.M. (2007): A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: Calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr Med Res Opin* 23, 3167–3175.
70. Taweeseedt, P.T., Disthabanchong, S. (2015): Mineral and bone disorder after kidney transplantation. *World J Transplant* 5, 231–242.
71. Tentori, F., McCullough, K., Kilpatrick, R.D., Bradbury, B.D., Robinson, B.M., Kerr, P.G., Pisoni, R.L. (2013): Response to high rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int* 85, 166–173.

72. Tominaga, Y., Matsuoka, S., Sato, T. (2005): Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 9, 44–47.
73. Tominaga, Y., Tanaka, Y., Sato K., Nagasaka T., Takagi H. (1997): Histopathology, pathophysiology, and indications for surgical treatment of renal hyperparathyroidism. *Seminars in Surgical Oncology* 13, 78–86.
74. Torer, N., Toruna, D., Micozkadioglu, H., Noyanb, T., Ozdemira, F.N., Habera, M. (2009): Predictors of Early Postoperative Hypocalcemia in Hemodialysis Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Transplant Proc* 14, 3642–3646.
75. van der Plas, W.Y., Engelsman, A.F., Özyilmaz, A., van der Horst-Schrivers, A.N., Meijer, K., van Dam, G.M., Pol, R.A., Borst, M.H. de, Kruijff, S. (2017): Impact of the introduction of calcimimetics on timing of parathyroidectomy in secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 24, 15–22.
76. Viaene, L., Evenepoel, P., Bammens, B., Claes, K., Kuypers, D., Vanrenterghem, Y. (2008): Calcium requirements after parathyroidectomy in patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 110, 80-85.
77. Wetmore, J.B., Liu, J., Do, T.P., Lowe, K.A., Ishani, A., Bradbury, B.D., Block, G.A., Collins, A.J. (2016): Changes in secondary hyperparathyroidism-related biochemical parameters and medication use following parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 31, 103–111.
78. Wirowski, D., Goretzki, P.E., Schwarz, K., Lammers, B.J. (2013): Cinacalcet effects on the perioperative course of patients with secondary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Arch Surg* 398, 131–138.
79. Yajima, A., Inaba, M., Tominaga, Y., Ito, A. (2008): Bone formation by minimodeling is more active than remodeling after parathyroidectomy. *Kidney Int* 74, 775–781.
80. Yang, G., Zha, X., Mao, H., Yu, X., Wang, N., Xing, C. (2018): Hypocalcemia-based prediction of hungry bone syndrome after parathyroidectomy in hemodialysis patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *J Int Med Res* 46, 4985–4994.
81. Yano, S., Sugimoto, T., Tsukamoto, T., Chihara, K., Kobayashi, A., Kitazawa, S., Maeda, S., Kitazawa, R. (2000): Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney International* 58, 1980–1986.

82. Young, E.W., Albert, J.M., Satayathum, S., Goodkin, D.A., Pisoni, R.L., Akiba, T., Akizawa, T., Kurokawa, K., Bommer, J., Piera, L., Port, F.K. (2005): Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int* 67, 1179–1187.
83. Zou, Q., Wang, H.-y., Zhou, J., Lao, Z.-y., Xue, J., Li, M.-x., Li, H.-m., Jin, Y.-t., Gu, Y., Zhang, Y.-l. (2007): Total parathyroidectomy combined with partial auto-transplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Chin Med J* 120, 1777–1782.

Buch (Monographie)

84. Kuhlmann, U., Böhler, J., Luft, F.C., Alscher, M.D., Kunzendorf, U. (2015): *Nephrologie: Pathophysiologie - Klinik - Nierenersatzverfahren*. 6., vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; Kapitel 7.

8 ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AVK	Arterielle Verschlusskrankheit
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorders
CNI	Chronische Niereninsuffizienz
DM	Diabetes Mellitus
DOPSS	Dialysis Outcome and Practice Pattern Study
FGF-23	Fibroblastic-Growth-Factor-23
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI-Trakt	Gastrointestinal-Trakt
HBS	Hungry-Bone-Syndrom
HCl	Chlorwasserstoff
HPT	Hyperparathyreoidismus
KHK	Koronare Herzerkrankung
KDIGO	Kidney Diseases: Improving Global Outcomes
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
NSD	Nebenschilddrüse
NTX	Nierentransplantation
PTH	Parathormon
PTX	Parathyreoidektomie
SD	Standardabweichung
sHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
tHPT	Tertiärer Hyperparathyreoidismus
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
VDRA	Vitamin-D-Rezeptor-Analoga

9 TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Soziodemographische Daten und Nierentransplantationen der Verum- und Kontrollgruppe	31
Tabelle 2: Dialysemodalität der Verum- und Kontrollgruppe.....	32
Tabelle 3: Nierengrunderkrankungen der Verum- und Kontrollgruppe.....	34
Tabelle 4: Komorbiditäten der Verum- und Kontrollgruppe	35
Tabelle 5: Calciumverlauf des Gesamtkollektivs.....	37
Tabelle 6: Calciumverlauf der Verum- und Kontrollgruppe	40
Tabelle 7: Phosphatverlauf der Verum- und Kontrollgruppe.....	44
Tabelle 8: Parathormonverlauf der Verum- und Kontrollgruppe.....	49
Tabelle 9: Alkalische Phosphatase-Verlauf der Verum- und Kontrollgruppe	51
Tabelle 10: Postoperative Alfacalcidol-Dosis	53
Tabelle 11: Postoperative Calciumacetat-Dosis	55
Tabelle 12: Calciumverlauf unter präoperativer Cinacalcet-Einnahme	56
Tabelle 13: Phosphatverlauf unter präoperativer Cinacalcet-Einnahme	57
Tabelle 14: Parathormonverlauf unter präoperativer Cinacalcet-Einnahme	57
Tabelle 15: Alkalische Phosphatase-Verlauf unter präoperativer Cinacalcet Einnahme	58
Tabelle 16: Vergleich zwischen der Verum- und Kontrollgruppe hinsichtlich der Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms	62
Tabelle 17: Einfluss der präoperativen Calcimimetika Einnahme hinsichtlich der Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms	64

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Stadien der Chronischen Niereninsuffizienz anhand der GFR und Albuminurie	8
Abbildung 2: Progression des sekundären Hyperparathyreoidismus	11
Abbildung 3: Hydroxylierung von Vitamin D	16
Abbildung 4: Dialysemodalität des Gesamtkollektivs	32
Abbildung 5: Nierengrunderkrankungen des Gesamtkollektivs	33
Abbildung 6: Komorbiditäten des Gesamtkollektivs	34
Abbildung 7: Boxplot Calciumverlauf des Gesamtkollektivs.....	36
Abbildung 8: Calciumverlauf der Verumgruppe.....	38
Abbildung 9: Calciumverlauf der Kontrollgruppe	39
Abbildung 10: Boxplot Calciumverlauf der Verum- und Kontrollgruppe.....	40
Abbildung 11: Boxplot des Phosphatverlaufs des Gesamtkollektivs.....	41
Abbildung 12: Phosphatverlauf der Verumgruppe.....	42
Abbildung 13: Phosphatverlauf der Kontrollgruppe	43
Abbildung 14: Boxplot des Phosphatverlaufs der Verum- und Kontrollgruppe.....	44
Abbildung 15: Boxplot PTH-Verlauf des Gesamtkollektivs.....	45
Abbildung 16: Ausschnitt Abbildung 15.....	45
Abbildung 17: PTH-Verlauf der Verumgruppe	46
Abbildung 18: Ausschnitt des PTH-Verlaufs (V)	46
Abbildung 19: PTH-Verlauf der Kontrollgruppe	47
Abbildung 20: Ausschnitt des PTH-Verlaufs (K)	47
Abbildung 21: Boxplot PTH-Verlauf der Verum- und Kontrollgruppe.....	48
Abbildung 22: Ausschnitt des Parathormon-Verlaufs (V+K).....	48
Abbildung 23: Boxplot des Alkalischen Phosphatase-Verlauf der Gesamtkohorte.....	49
Abbildung 24: AP-Verlauf der Verumgruppe.....	50
Abbildung 25: AP-Verlauf der Kontrollgruppe	50
Abbildung 26: Boxplot Alkalische Phosphatase-Verlauf der Verum- und Kontrollgruppe	51
Abbildung 27: Alfalcidol-Dosierung der Verumgruppe	53
Abbildung 28: Calciumacetat-Dosierung der Verumgruppe.....	54
Abbildung 29: Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms innerhalb des Gesamtkollektivs	59
Abbildung 30: Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms innerhalb der Verumgruppe	60
Abbildung 31: Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms innerhalb der Kontrollgruppe....	61

Abbildung 32: Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms unter präoperativer Cinacalce Einnahme	63
Abbildung 33: Entwicklung eines Hungry-Bone-Syndroms ohne präoperative Cinacalce Einnahme	63
Abbildung 34: Dauer des stationären Aufenthalts der Verumgruppe	65
Abbildung 35: Dauer des stationären Aufenthalts der Kontrollgruppe	65

11 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. W. Reinhardt, der mir ermöglicht hat an diesem spannenden Thema zu arbeiten. Vielen Dank für die gute Betreuung über die ganzen Jahre, das große Engagement, sowie die Hilfe und Unterstützung, die ich zu jedem Zeitpunkt der Erstellung der Dissertation bekommen habe.

Des Weiteren möchte ich möchte Herrn Prof. A. Kribben dafür danken, dass ich meine Promotion in seiner Klinik durchführen konnte. Außerdem möchte ich mich bei Frau Dr. rer. medic. A. L. Kahl, aus dem Institut für medizinische Psychologie und Verhaltensimmunbiologie, bedanken die mich bei der statistischen Auswertung meiner Daten unterstützt hat.

Zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Mitbewohner*innen danken, die mich jederzeit ermutigt haben weiterzumachen, sowie meinem Großvater, der mir beim Schreiben der Arbeit wertvoll Tipps gegeben hat.

12 LEBENSLAUF

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.