

Dinatriumpamidronat (APD) als Therapie der Hyperkalzämie bei primärem Hyperparathyreoidismus

**H. Kotzmann, T. Svoboda, P. Bernecker, M. Clodi, W. Woloszczuk, B. Niederle, W. Waldhäusl
und A. Luger**

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Universität Wien, und Ludwig-Boltzmann-Institut für Klinische Endokrinologie, Wien

Disodiumpamidronate (APD): an effective drug in the treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism

Summary. The established pre-operative therapy for severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism (pHPT), i.e., rehydration with saline in combination with furosemide, calcitonin and hydrocortisone, rarely leads to satisfactory results.

We examined the effect of pamidronate (APD, 45–60 mg), a diphosphonate of the 2nd generation in 6 patients (4 female, 2 male) with severe hypercalcemia caused by pHPT. Prior administration of saline, furosemide, calcitonin and oral diphosphonates of the 1st and 2nd generation had failed and the patients still suffered from symptoms of hypercalcemia.

APD reduced serum calcium levels in all patients: values reached the normal range (2.1–2.6 mmol/l) in 3 patients, the upper normal range in 2 patients and fell transiently into the subnormal range in 1 patient. In parallel to the decreasing calcium levels a marked increase in PTH was registered in 4 out of 6 patients. One patient with an adenoma showed no change in PTH levels, whereas one patient with hyperplasia of 5 parathyroid glands showed a significant decrease in PTH.

These results confirm the potent hypocalcemic effect of pamidronate even in patients whose serum calcium could not be reduced by other conservative therapeutic strategies. Thus, pamidronate is an effective drug in the treatment of the pre-operative phase of hypercalcemia caused by pHPT.

Key words: Primary hyperparathyroidism, hypercalcemia, pamidronate.

Zusammenfassung. Die Behandlung der schweren Hyperkalzämie bei primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT) mit forcierter Diurese, Kalzitonin und Glukokortikoiden führt präoperativ oft zu keinem zufriedenstellenden Ergebnis.

Wir untersuchten daher den Effekt von Pamidronat (APD, 45–60 mg), einem Diphosphat der 2. Generation, bei 6 Patienten (4 Frauen, 2 Männer) mit ausgeprägter Hyperkalzämie bei pHPT, deren Serumkalziumkonzentrationen weder mit forcierter Diurese, Kalzitonin noch oralen Diphosphonaten der 1. und 2. Generation unter 2,9 mmol/l zu senken war und die weiterhin symptomatisch waren. Dabei senkte APD innerhalb einer Woche das Serumkalzium bei 3 Patienten in den Normbereich (2,1–2,6 mmol/l) ab, bei 2 Patienten in den oberen Normbereich und bei einer Patientin vorübergehend in den subnormalen Bereich (1,9 mmol/l).

Parallel dazu wurde bei 4 der 6 Patienten ein Anstieg des Parathormons (PTH) beobachtet. Ein Patient mit Epithelkörperchenadenom zeigte keine Veränderungen des Serum-PTH, einer mit einer Hyperplasie von 5 Nebenschilddrüsen hingegen einen signifikanten PTH-Abfall.

Die Ergebnisse bestätigen die hypokalzämische Wirkung von Pamidronat bei pHPT selbst dann, wenn andere konservative

Therapieversuche nicht erfolgreich waren. Pamidronat kann somit als effektive Therapie der Hyperkalzämie bei pHPT angesehen werden.

Schlüsselwörter: Primärer Hyperparathyreoidismus, Hyperkalzämie, Pamidronat.

Einleitung

Die Therapie der Wahl des pHPT ist die chirurgische Entfernung des betroffenen Epithelkörperchenadenoms oder der hyperplastischen Epithelkörperchen [7, 23]. Vor einer operativen Korrektur des pHPT können bereits präoperativ irreversible Organmanifestationen (Nephrokalzinose, Hypertonie) der Erkrankung auftreten und den weiteren klinischen Verlauf beeinflussen und die Lebenserwartung reduzieren [10, 14].

Zudem ist zu beachten, daß jede Hyperkalzämie ein erhöhtes Operationsrisiko bedeutet und die meist älteren Patienten, die oft an kardiopulmonalen Erkrankungen leiden, zusätzlich belastet [16]. Außerdem kann sich die Hyperkalzämie als lebensbedrohliche Krise manifestieren, die bereits präoperativ einer Behandlung bedarf [2].

Die erforderliche Absenkung des Serumkalziums erfolgte bisher konservativ durch forcierte Diurese, Kalzitonin, Mithramycin, Glukokortikoide und Diphosphonate der 1. und 2. Generation, die sich auch bereits in der Behandlung von Erkrankungen mit erhöhter Knochenresorption (M. Paget, tumorinduzierte Hyperkalzämie) als wirksam erwiesen [5, 15, 21, 22, 29]. Die kalziumsenkende Wirkung von Pamidronat, einem Diphosphonat der 2. Generation, ist jedoch mit einem Anstieg des PTH verbunden, sodaß weitere Beobachtungen zur klinischen Wirksamkeit, insbesondere bei Hyperkalzämie des PHT, erforderlich sind [1, 12].

Patienten und Methoden

Es handelt sich bei der vorliegenden Arbeit um eine retrospektive Studie bei Patienten, die ursprünglich mit dem Verdacht auf eine tumorassoziierte Hyperkalzämie aufgenommen worden waren. Aus diesem Kollektiv fiel nach Vorliegen der Hormonbefunde und auch der bildgebenden Verfahren die hier vorgestellte Gruppe heraus: 6 Patienten (4 Frauen, 2 Männer) mit einem mittleren Alter von 72 (von 54 bis 88) Jahren mit radiologisch und laborchemisch gesichertem primärem Hyperparathyreoidismus (Kalzium > 3,2 mmol/l) (Tabelle 1).

Einschlußkriterium war das Versagen einer konservativen

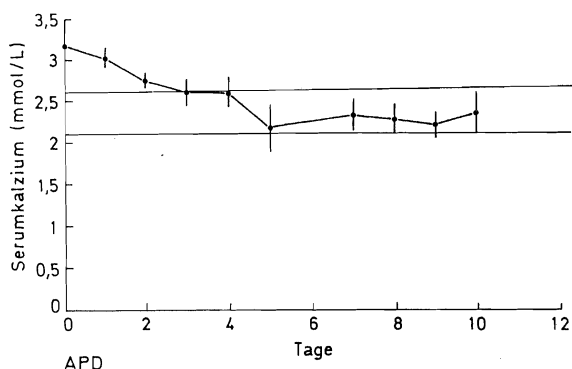


Abb. 1. Mittlere Serumkalziumkonzentration \pm Standardfehler bei 6 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (Normalbereich 2,1–2,6 mmol/l)

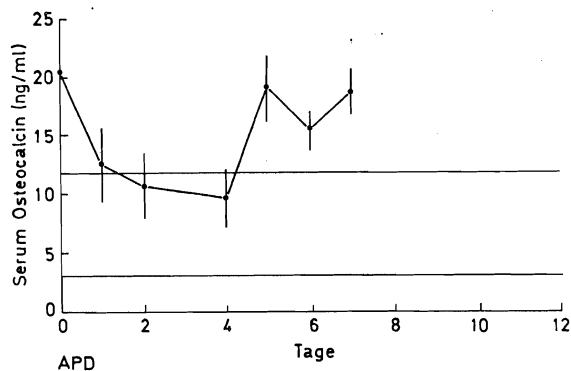


Abb. 3. Mittlere Serumosteokalzinkonzentration \pm Standardfehler bei 6 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (Normalbereich 3–12 ng/ml)

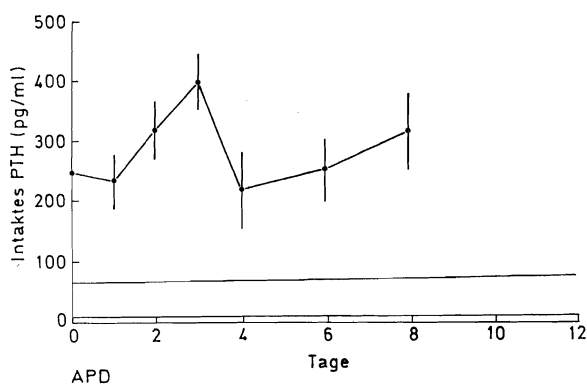


Abb. 2. Mittlere intakte PTH-Konzentration \pm Standardfehler bei 6 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus (Normalbereich 10–65 pg/ml)

Therapie mit der Unmöglichkeit, durch eine kombinierte Therapie aus forcierter Diurese (3l physiologische Kochsalzlösung mit 40/80 mg Furosemid), Kalzitinin und Glukokortikoide das Serumkalzium unter 2,9 mmol/l zu senken.

Den so definierten Patienten wurde nach ausreichender Hydratierung Dinatriumpamidronat (Aredia, Ciba Geigy, Basel, Schweiz), 46–60 mg intravenös in 500 ml NaCl über 4 h infundiert.

Folgende Variablen wurden vor und täglich nach Applikation von Pamidronat erfaßt: Na⁺, Ka⁺, Ca⁺⁺, anorg. Phosphat, Kreatinin, Transaminasen und alkalische Phosphatase (American Monitor Parallel Analyser, Richmond, VA, USA) und das Blutbild.

Zusätzlich wurde radioimmunologisch das intakte PTH (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, California, USA, intra- und interassay Variationskoeffizient 7,5% bzw. 6,0%) und Osteokalzin (CIS International, Gif sur Yvette, France, intra- und interassay Variationskoeffizient 3,8% bzw. 5,2%) bestimmt. Die Angabe der erhobenen Befunde erfolgte als MW \pm SF.

Ergebnisse

Pamidronat (45–60 mg) verursachte bei 3 Patienten innerhalb von 7 Tagen eine Normalisierung des Serumkalziums, bei 2 Patienten fiel der Serumkalziumspiegel binnen 5 Tagen auf Werte im oberen Normbereich ab (Abb. 1). Bei einer Patientin führten die verabreichten

Tabelle 1. Patientencharakteristika

Pat.	Sex	Alter (Jahre)	Therapie vor Gabe von Pamidronat	CA (mmol/l)	anorg. Phosphat (mmol/l)	Kreatinin (mg/dl)	int. PTH (pg/ml)	NW
1	M	79 a	2000 ml NaCl mit 20 mg Lasix, 4 \times 1 Kps. Lodronat über 10 d	3,2	1,1	1,2	366	Keine
2	W	72 a	2000 ml NaCl mit 40 mg Lasix über 5 d	3,2	0,7	0,9	301	Keine
3	W	76 a	2000 ml NaCl mit 30 mg Lasix über 3 d 2 \times 1 Lodronat über 9 d	3,4	0,8	1,0	88	Kreaanstieg
4	W	67 a	3000 ml NaCl mit 20 mg Lasix über 7 d 4 \times 1 Lodronat über 7 d	2,9	0,6	1,6	369	Kreaanstieg
5	W	88 a	2000 ml NaCl mit 20 mg Lasix über 14 d 1 \times 1 Amp. Kalzitinin	2,9	0,6	0,7	253	Fieber Leukopenie
6	W	54 a	25 mg Aprednisolon 2000 ml NaCl mit 20 mg Lasix über 7 d	3,5	0,5	0,8	102	Keine
Normbereich				(2,1–2,6)	(0,8–1,6)	(0,5–1,3)	10–65)	

Tabelle 2. *Klinische Charakteristika der Patienten mit pHPT*

Patient	Symptome	Histologie
1	Schwäche, Kollaps, Schwindel, Gedächtnislücken, Arrhythmien	5-Drüsen-Hyperplasie, wasserhelle Zellen
2	Kollaps, Obstipation, Schwindel, Hypertonie, Psychosyndrom, Nephrokalzinose, Fract. ulnae	Nebenschilddrüsen-Adenom rechts
3	Ischämischer Insult, St. p. Hypernephrom, Hypertonie	Adenom rechts
4	seit 4 Monaten depressives, antriebsloses Zustandsbild, verminderte Affizierbarkeit, Obstipation	Adenom rechts
5	Nephrektomie vor 20 J. wegen Nierensteinen, Verschlechterung des AZ, TIA, Kollaps	Adenom rechts
6	Hypertonie, SD-Adenom	Adenom rechts

60 mg APD zu einer vorübergehenden, jedoch asymptomatischen Hypokalzämie (Ca^{++} 1,9 mmol/l), die keiner Substitution bedurfte.

Ein vorübergehender Anstieg des PTH wurde bei 4 Patienten beobachtet, 1 Patient zeigte keine Änderung des PTH, während der Patient mit pHPT bei 5-Drüsenhyperplasie (Pat. 1) einen Abfall des PTH zeigte (Abb. 2).

Osteokalzin (OC), ein von Osteoblasten gebildetes und als Maß des Knochenaufbaues geltendes Protein fiel in den ersten 4 Tagen auf 50% des Ausgangswertes ab und erreichte nach weiteren 4 Tagen wieder seinen Ausgangswert (Abb. 3).

Bei 2 Patienten wurde ein temporäres Ansteigen des Serumkreatinins beobachtet, das sich binnen 4 Tagen normalisierte.

Bei einer Patientin traten 24 Stunden nach der Applikation von Pamidronat eine Leukopenie von 3.400 und eine kurzfristige febrile Episode auf (Tabelle 1).

Diskussion

Die bisher verfügbaren medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten einer schweren Hyperkalzämie bei primärem Hyperparathyreoidismus waren oft nicht ausreichend wirkungsvoll [2]. Sowohl Kalzitinin, Glukokortikoide als auch Mithramycin zeigten nur einen kurzen Effekt oder waren zudem mit ausgeprägten Nebenwirkungen behaftet [13, 18, 27, 28]. Der therapeutische Effekt von Diphosphonaten wurde zunächst bei der Behandlung von tumorassoziierten Hyperkalzämien sowie bei M. Paget und steroidinduzierter Osteoporose erprobt [5, 15, 21, 29]. Ihre Wirkung auf die osteoklastenvermittelte Knochenresorption wird durch eine Hemmung der Funktion, Differenzierung und Rekrutierung der Osteoklasten erreicht [6]. Später wurde auch über einen kalziumsenkenden Effekt der Diphosphonate bei der Behandlung des pHPT berichtet [9, 12, 26]. Die beschriebene Ca-senkende Wirkung war jedoch nur von kurzer Dauer und oft unvollständig. Als limitierend wurde ein reaktiver Anstieg der PTH-Konzentration bei sinkendem Serumkalzium angesehen [1]. Zusätzlich besteht vermutlich kein Effekt des APD auf die PTH-vermittelte Kalziumresorption im Darm bzw. Kalziumrückresorption in den Nierentubuli.

Der bei den von uns betreuten 6 Patienten mit pHPT beobachtete kontinuierliche Abfall des Serumkalziums war in Einklang mit früheren Berichten bei 4 Patienten von einem Anstieg des PTH begleitet [2]; während ein Patient keine Änderung und der Patient mit 5 Drüsenhyperplasie einen Abfall des PTH parallel zur Serumkalziumkonzentration zeigte.

Studien über die Regulation der PTH-Freisetzung durch Kalziumkonzentrationsveränderungen in adenomatösem Epithelkörperchengewebe in vivo und in vitro berichteten über einen intakten Feed-back Mechanismus von Kalzium auf PTH [3, 8, 17]. So wurde gezeigt, daß die Sekretion von PTH sowohl bei pHPT als auch bei sekundärem HPT nicht autonom ist, und daß sowohl Adenome als auch hyperplastische Epithelkörperchen durch Hypokalzämie stimuliert werden können und somit qualitativ normal reagieren [24]. Dieses Verhalten unterliegt jedoch quantitativ großen Schwankungen in der Höhe der induzierten PTH-Sekretion. Die Möglichkeit eines normalen Ansprechens der Adenome auf einem höheren Niveau wurde diskutiert [4]. Die stärkste hypokalzämische Wirkung von Pamidronat dürfte, ähnlich wie bei anderen Erkrankungen mit gesteigerter Knochenresorption, auch bei pHPT im Falle von ausgeprägten Knochenveränderungen zu erreichen sein. Für eine Knochenresorptionshemmung nach Gabe von APD spricht der gleichzeitige Abfall der Hydroxyprolinausscheidung im Harn. Gleichzeitig mit dem Abfall der Hydroxyprolinausscheidung konnte ein Abfall des anfangs erhöhten Osteokalzins (OC, 19), eines Markers des Knochenaufbaues, beobachtet werden.

Bezüglich des klinischen Status (i. e. kognitive Funktion, Muskelkraft und Allgemeinbefinden) fand Schmidli keine Verbesserung nach Gabe von Diphosphonaten und schloß daraus, daß für die Verbesserung dieser Funktionen keine kurzfristige, sondern eine langandauernde Senkung des Serumkalziumspiegels notwendig sei [2]. Im Gegensatz dazu beobachteten wir bei 2 Patienten mit depressivem, antriebslosem und apathischem Zustandsbild innerhalb einer Woche nach Normalisierung des Serumkalziums eine deutliche Verbesserung der Symptome.

Als Nebenwirkungen traten einerseits bei einem Patienten eine kurzfristige febrile Periode bis 38,4°C auf, andererseits kam es bei 2 Patienten zu einem geringfügigen Kreatininanstieg (Pat. 3 von 1,1 auf 1,6 mg/dl, Pat. 4 von 1,39 auf 1,64 mg/dl), welcher sich nach 4 d wieder rückbildete. Es war bei keinem Patienten auch höheren Alters zu einer bleibenden Funktionseinschränkung der Niere gekommen.

Zusammenfassend ist festzuhalten, daß Pamidronat über eine ausgezeichnete hypokalzämische Wirkung bei pHPT verfügt, selbst wenn es mit herkömmlichen Therapieschemata nicht gelungen war, den notwendigen Effekt zu erzielen. Pamidronat erscheint somit insbesondere für die präoperative Senkung des Serumkalziums nützlich zu sein, wodurch Zeit für eine entsprechende Lokalisa-

tionsdiagnostik allfälliger Nebenschilddrüsenneoplasien gewonnen werden kann.

Literatur

1. Adami S, Mian M, Bertoldo F, Rossini M, Jayawerra P, O'Rior dan JLH, Lo Cascio V (1990) Regulation of calcium-parathyroid hormone feedback in primary hyperparathyroidism: effects of biphosphate treatment. *Clin Endocrinol* 33: 391-397
2. Bilezikian JP (1992) Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 18: 1196-1203
3. Brown EM, Brennan MF, Hurwitz S, Windeck R, Marx SJ, Spiegel AM, Koehler JO, Gardner G, Aurbach GD (1978) Dispersed cells prepared from human parathyroid glands: distinct calcium sensitivity of adenomas vs. primary hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2: 267-275
4. Brown EM, Gardner DG, Brennan MF, Marx SJ, Spiegel AM, Attie MF, Downs RW, Doppman JL, Aurbach GD (1979) Calcium-regulated parathyroid hormone release in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 66: 923-931
5. Douglas DL, Russel RG, Preston CJ, Prenton MA, Duckworth T, Kanis JA, Preston FE, Woodhead JS (1980) Effect of dichloromethylene diphosphonate in paget's disease of bone and in hypercalcaemia due to primary hyperparathyroidism or malignant disease. *Lancet* i: 1043-1047
6. Fleisch H (1983) Biphosphonates, mechanisms of action and clinical applications. In: Peck PA (ed) *Bone and mineral research, annual 1*. Excerpta Medica, Amsterdam, pp 319-357
7. Fritsch A, Roka R, Niederle B (1982) Operatives Vorgehen beim primären Hyperparathyreoidismus. In: Fritsch A, Geyer G (Hrsg) *Hyperparathyreoidismus - Diagnostik und Therapie der Nebenschilddrüsenüberfunktion*. Urban & Schwarzenberg, Wien München Baltimore, S 166
8. Gillquist J, Larsson L, Lundström B, Eneström S, Kagedal B (1979) Calcium infusion in suspected hyperparathyroidism: changes in parathyroid hormone concentration related to histopathological findings. *Acta Chir Scand* 145: 219-225
9. Hamdy NAT, Gray RES, McCloskey E, Galloway J, Rattenbury JM, Brown CB, Kanis JA (1987) Clodronat in the management of hyperparathyroidism. *Bone* 8 [Suppl] 1: 69-77
10. Hunter H III, Hodgson SF, Kennedy MA (1980) Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 302: 193-198
11. Ishimura E, Miki T, Harada K, Hiratani K, Nakatsuka K, Nishizawa Y, Morii H (1992) Regulation of parathyroid hormone secretion by calcium in patients with parathyroid adenoma. *Horm Metab Res* 24: 92-94
12. Jansson S, Tisell LE, Lindstedt G, Lundberg PA (1991) Disodium pamidronat in the preoperative treatment of hypercalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 110: 480-486
13. Kiang DT, Loken MK, Kennedy BJ (1979) Mechanism of the hypocalcemic effect of mithramycin. *J Clin Endocrinol Metab* 48: 341-344
14. Kleerekoper M, Rao DS, Frame B (1978) Hypercalciuria, hyperparathyroidism, and hypertension. *Cardiovasc Med* 3: 1283-1298
15. Meunier PJ, Chapuy MC, Delmas P, Charhon S, Edourd C, Arlot M (1987) Intravenous disodium etidronate therapy in paget's disease of bone and hypercalcemia of malignancy. *Am J Med* 82 [Suppl] 2A: 71-78
16. Niederle B, Roka R, Woloszczuk W, Scherthaner G (1988) Epidemiologische Untersuchungen zum primären Hyperparathyreoidismus. *Dtsch Med Wochenschr* 113: 163-168
17. Orwoll E, Kane-Johnson N, Cook J, Roberts L, Strasik L, McClung M (1986) Acute parathyroid hormone secretory dynamics: hormone secretion from normal primate and adenomatous human tissue in response to changes in extracellular calcium concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 950-955
18. Percival RC, Yates AJP, Gray RES, Neal FE, Forrest ARW, Kanis JA (1984) Role of glucocorticoids in the management of malignant hypercalcaemia. *MBJ* 289: 287
19. Pietschmann P, Niederle B, Anvari A, Woloszczuk W (1991) Serum osteocalcin levels in primary hyperparathyroidism. *Klin Wochenschr* 69: 351-353
20. Pocotte SL, Ehrenstein G, Fitzpatrick LA (1991) Regulation of parathyroid hormone secretion. *Endocr Rev* 12: 291-301
21. Ralston SH, Alzard AA, Gallacher SJ, Gardner MD, Cowan RA, Boyler IT (1988) Clinical experience with aminohydroxypropylidene biphosphonate in the management of cancer-associated hypercalcaemia. *Q J Med* 258: 825-834
22. Ralston SH, Patel U, Fraser WH, Gallacher SJ, Dryburgh FJ, Cowan RA, Boyle IT (1989) Comparison of three intravenous biphosphonates in cancer-associated hypercalcaemia. *Lancet* i: 1180-1182
23. Roka R, Niederle B (1987) Die primäre Nebenschilddrüsenüberfunktion. *Therapiewoche Österreich* 4: 347-359
24. Rudberg C, Akerström G, Ljunghall S, Grimelius L, Johansson H, Pertoft H, Wide L (1982) Regulation of parathyroid hormone release in primary and secondary hyperparathyroidism-studies in vivo and in vitro. *Acta Endocrinol* 101: 408-413
25. Schmidli RS, Wilson I, Espiner EA, Richards AM, Donald RA (1990) Aminopropylidene diphosphonate (APD) in mild primary hyperparathyroidism: effect on clinical status. *Clin Endocrinol* 32: 293-300
26. Shane E, Baquiran CD, Bilezikian JP (1981) Effects of dichloromethylene diphosphonate on serum and urinary calcium in primary hyperparathyroidism. *Ann Intern Med* 95: 23-27
27. Slavik M, Carter SK (1975) Chromomycin A3, mithramycin, and olivomycin: antitumor antibiotics of related structure. *Adv Pharmacol Chemother* 12: 1-30
28. Silva OL, Becker KL (1973) Salmon calcitonin in the treatment of hypercalcemia. *Arch Intern Med* 132: 337-339
29. Thiebaud D, Jaeger P, Gobelet C, Jacquet AF (1988) A single infusion of the biphosphonate AHPPrBP (APD) as treatment of paget's disease of bone. *Am J Med* 85: 207-212

Korrespondenz: Dr. H. Kotzmann, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Klinik für Innere Medizin III, Währinger Gürtel 18-20, A-1090 Wien.

(Eingegangen am 6. September 1993, angenommen am 20. November 1993.)