

Neue Therapien bei chronischem Hypoparathyreoidismus

Novel treatment modalities in chronic hypoparathyroidism




Autoren

Elena Tsourdi^{1,2}, Holger Henneicke^{1,2,3}, Carmina T. Fuss⁴, Corinna Grasemann⁵, Heide Siggelkow^{6,7}

Institute

- 1 Bereich Endokrinologie, Diabetes und Knochenerkrankungen, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum der Technischen Universität Dresden
- 2 Zentrum für Gesundes Altern, Medizinische Fakultät der Technischen Universität Dresden
- 3 Zentrum für Regenerative Therapien Dresden, Technische Universität Dresden
- 4 Schwerpunkt Endokrinologie & Diabetologie, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Universitätsklinikum Würzburg
- 5 Abteilung für Seltene Erkrankungen, Universitätskinderklinik Bochum und CeSER der Ruhr-Universität Bochum
- 6 MVZ Endokrinologikum Göttingen, Zentrum für Hormon-, Knochen- und Gelenkerkrankungen, Endokrinologie, Osteologie, Rheumatologie, Nuklearmedizin und Humangenetik
- 7 Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Gastroenterologie, gastrointestinale Onkologie und Endokrinologie

Schlüsselwörter

chronischer Hypoparathyreoidismus, Hypocalcämie, Hypercalciurie, rekombinantes humanes Parathormon

Key words

chronic hypoparathyroidism, hypocalcemia, hypercalciuria, renal impairment, human recombinant parathyroid hormone

Bibliografie

Osteologie 2020; 29: 283–292

DOI 10.1055/a-1245-7539

ISSN 1019-1291

© 2020. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon.

(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Heide Siggelkow, MD
MVZ ENDOKRINOLOGIKUM Göttingen, Zentrum für Hormon-, Knochen- und Gelenkerkrankungen, Endokrinologie, Osteologie, Rheumatologie, Nuklearmedizin und Humangenetik,

Ambulantes Osteologisches Schwerpunktzentrum DVO
In Kooperation mit der Universitätsmedizin Göttingen
Von-Siebold-Str. 3
37075 Göttingen, Deutschland
E-Mail: heide.siggelkow@amedes-group.com

ZUSAMMENFASSUNG

Der chronische Hypoparathyreoidismus (hypoPT) ist geprägt durch einen Mangel an Parathormon (PTH) und als Konsequenz auch an Calcitriol [1, 25 (OH)₂ Vitamin D]. Neben der Hypocalcämie kommt es zu einer Reihe biochemischer Veränderungen mit Hyperphosphatämie und Hypercalciurie. Trotz Therapie mit Calcium und aktivem Vitamin D haben Betroffene eine Vielzahl von Beschwerden und eine erhöhte Langzeitmorbidity und -mortality.

Es kann zu Komplikationen wie Nierenfunktionsstörungen, Nephrocalcinose, Nierensteinen, Basalganglienverkalkungen, Katarakten, zu einem verminderten Knochenumsatz und zu einem erhöhten Infektionsrisiko kommen.

Seit 2017 ist das rekombinante humane Parathormon [rhPTH (1-84)] als Ersatz des beim hypoPT fehlenden PTHs für die Therapie zugelassen. In der initial durchgeführten Zulassungsstudie konnten ca. 40% der Patienten nach 24 Wochen rhPTH (1-84) Therapie auf die orale Einnahme von Calcitriol verzichten und gleichzeitig die Calciumzufuhr reduzieren. Aktuell sind Daten über acht Jahre Therapie mit rhPTH (1-84) vorliegend. Die Therapie wird gut vertragen, es kommt zur Normalisierung des Knochenstoffwechsels sowie zur Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Therapiebeginn bei unveränderter Nierenfunktion. Eine Verminderung der Hypercalciurie kann allerdings erst ab dem siebten Jahr der Therapie gezeigt werden.

Aktuell sind weitere Medikamente in Entwicklung, die in der Zukunft neue Therapiemöglichkeiten für Betroffene mit hypoPT eröffnen.

ABSTRACT

During recent years, it has become apparent that chronic hypoparathyroidism (hypoPT) is a complex disease characterized by the deficiency of parathyroid hormone (PTH) and as a consequence calcitriol [1, 25 (OH)₂ vitamin D]. Besides hypocalcemia, hypoPT is associated with additional

biochemical disturbances, such as hyperphosphatemia and hypercalciuria. Moreover, patients suffer from impaired quality of life (QoL) and an increased risk of various co-morbidities. These include renal impairment, stones and/or nephrocalcinosis, impaired bone quality, neuropsychiatric diseases, infections and an increased mortality. Lately, different hypoparathyroidism-specific tailored instruments were developed to assess the nature and the degree of symptoms or complaints in hypoPT patients. These instruments highlighted differences compared to control groups as well as a correlation to laboratory values, especially the calcium-phosphate product.

In addition to growing insights into its clinical consequences, in recent years recombinant human parathyroid hormone (1-84) [rhPTH (1-84)] has become available as a replacement of the missing hormone. Data demonstrating efficacy and safety of rhPTH (1-84) in both short-term and long-term studies are now available. Long-term

administration of rhPTH (1-84) resulted in sustained, and in some cases, progressive reductions in supplemental calcium and calcitriol requirements. With regard to bone structure, rhPTH (1-84) led to an increase in bone turnover in both the trabecular and cortical compartment and to a restoration of bone metabolism towards a euparathyroid state. Studies that have attempted to quantify QoL in hypoPT with widely used questionnaires such as the Short-Form-36 (SF-36) have revealed large deviations from the general population and improvement during long-term hormone replacement. However, evidence of improvement of QoL with rhPTH (1-84) when compared to placebo-treated control groups is still lacking. Moreover, hypercalciuria is reduced by treatment with rhPTH (1-84) only after the seventh year of treatment.

Currently, a number of other treatment options are being developed offering physicians and patients a wider set of therapeutic options in the future.

Einleitung

Der Hypoparathyreoidismus (HypoPT) ist eine seltene Erkrankung mit einer geschätzten Prävalenz von 30 Betroffenen pro 100.000 Personen. Es handelt sich um eine komplexe endokrine Erkrankung, deren klinisches Bild durch den Mangel an Parathormon (PTH) verursacht wird. Der chronische PTH-Mangel führt zu einer verminderten endogenen Calciumfreisetzung aus dem Knochen und einem erhöhten renalen Calciumverlust; somit resultiert eine **Hypocalcämie**. Darüber hinaus kommt es durch die unzureichende renale Aktivierung von Vitamin D zu einem Mangel von Calcitriol und zu einer verminderten gastrointestinalen Calciumresorption. Somit resultiert ein Mangel nicht nur von PTH, sondern auch von Calcitriol. Die fehlende Stimulation der renalen Phosphat-Ausscheidung durch PTH verursacht außerdem eine **Hyperphosphatämie**. Therapie der Wahl ist bisher die Einstellung mit Calcium und aktivem Vitamin D mit oder ohne zusätzliches Magnesium.

Symptomatik und Komplikationen

Eine Hypocalcämie zeichnet sich durch eine enorme Bandbreite von Symptomen aus: von Veränderungen der neuromuskulären Erregbarkeit, welche als **Kribbelparästhesien** wahrgenommen werden, bis hin zu **neuro-psychiatrischen Beschwerden**.

Charakteristisch für den HypoPT ist auch der **reduzierte Knochenumsatz**, wobei sowohl die Bildung und Apposition als auch die Resorption des Knochens und damit dessen Reparaturfähigkeit vermindert sind.

Als Folge der Erkrankung bzw. der Therapie kommt es zu einer **Nephrolithiasis** bzw. zu einer **Nephrocalcinose**. Der HypoPT ist mit einem 4- bis 8-fach erhöhten Risiko für symptomatische bzw. asymptomatische renale Calcifizierungen verbunden [1]. Bisher wird von der Hypercalciurie als primärer Ursache ausgegangen, die bei 25–50% der Betroffenen besteht. Nicht bei allen Patienten mit Hypercalciurie bestehen Nierensteine, und nicht bei allen Patienten mit Nierensteinen findet sich eine

Hypercalciurie. Möglicherweise sind auch die Citratausscheidung oder andere steinbildende Faktoren mit verantwortlich.

Die **Einschränkung der Nierenfunktion** scheint in keinem sicheren Zusammenhang mit der Steinbildung zu stehen. Die Entwicklung der Niereninsuffizienz ist anscheinend durch therapiebedingte hypercalcämische Phasen bei gleichzeitiger Hyperphosphatämie bedingt. Sie stellt die am meisten gefürchtete Langzeitkomplikation von Patienten mit Hypoparathyreoidismus dar. Das Ausmaß der Niereninsuffizienz ist hierbei mit dem Alter der Patienten, der Erkrankungsdauer, der Dauer der Hypercalcämie und einem hohen Calcium-Phosphat-Produkt assoziiert [2, 3].

Auch andere Komplikationen des HypoPT konnten zu biochemischen Parametern korreliert werden [3]. Hohe Serum-Phosphatwerte bzw. hohe Werte für das Calcium-Phosphat-Produkt waren neben dem Effekt auf die Niere mit erhöhter Mortalität assoziiert sowie mit einem erhöhten Infektionsrisiko. Niedrige ionisierte Calciumwerte waren mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Phasen von Hypercalcämie waren nicht nur schädlich für die Niere, sondern zeigten auch eine Assoziation mit erhöhter Mortalität, Risiko von Infektionen und kardiovaskulärer Morbidität [3]. Es ist unklar, ob eine bessere Einstellung des HypoPT die Komplikationsrate verbessern kann.

In den letzten Jahren wurde offensichtlich, dass Betroffene mit hypoPT auch unter einer **deutlich reduzierten Lebensqualität (QoL)** leiden. In den aktuell gültigen Leitlinien wird die Bedeutung der QoL hervorgehoben [4]. Es standen bisher verschiedene Symptombereiche im Vordergrund: physische Symptome wie Müdigkeit, Muskelkrämpfe, Schmerzen und Parästhesien, weiterhin kognitive Probleme wie Veränderungen der Denkstruktur und Konzentrationsschwierigkeiten sowie emotionale Symptome wie Depression und Ängstlichkeit [5–7]. Eine Online-Befragung von Betroffenen aus 13 Ländern zeigt die ausgeprägte Belastung für PatientenInnen, die maßgeblich die Lebensqualität, Berufstätigkeit und Gesundheit beeinflusst [8]. Zur Quantifizierung werden

bisher Standardinstrumente verwendet, wie der *Short Form-36* (SF-36), der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) und der *WHO-5 Well-Being Index survey* (WHO-5) [9–13]. Diese Fragebögen zeigten große Unterschiede bezüglich der QoL zur Normalpopulation [9–11]. Wurden aber Patientenkontrollgruppen verwendet, z.B. Personen ebenfalls mit einer Schilddrüsenoperation in der Vorgeschichte, zeigten sich weniger deutliche Unterschiede [14, 15]. Im letzten Jahr wurden drei Instrumente für die Messung der Symptomatik bei Betroffenen mit hypoPT publiziert. Diese Fragebögen könnten hilfreich sein, die Symptome zu quantifizieren und zur jeweiligen Therapie bzw. zu den biochemischen Parametern zu korrelieren [16–19]. Hier konnte mit Hilfe des HPQ28 bereits ein Einfluss u.a. des Calcium-Phosphat-Produktes auf die Beschwerdesymptomatik nachgewiesen werden [19].

Konventionelle Therapiemöglichkeiten

Die **konventionelle** Dauertherapie eines hypoPT erfolgt durch die orale Gabe von Calcium und aktiviertem Vitamin D, wobei die Dosis individuell titriert werden muss. Die Calcium-Dosis liegt in der Regel zwischen 500 und 2500 mg pro Tag, aufgeteilt auf 3 tägliche Dosen. Studien, die unterschiedliche konventionelle Behandlungen und den Einfluss auf Symptome und Komplikationen untersuchen, liegen aktuell noch nicht vor. Die Behandlung unterscheidet sich international bezüglich der Form und Dosierung der verwendeten aktiven Vitamin-D-Derivate (►Tab. 1) und der Höhe der Calcium-Dosierung [1]. Während in den USA höhere Mengen Calcium zur Phosphatbindung verwendet werden, liegt die Calciummenge in Deutschland selten über 1000 mg tgl. Die europäische Leitlinie schlägt daher eine standardisierte Therapie vor, mit dem Ziel, die Symptome zu verbessern

►Tab. 1. Form und Dosierung der verwendeten aktiven Vitamin-D-Derivate (Quelle: Harrisons Internal Medicine 19th Edition 2016, Potts & Jüppner, Chapter 424, S. 3025).

►Table 1 Form and dosage of active vitamin D formulations (Source: Harrisons Internal Medicine 19th Edition 2016, Potts & Jüppner, Chapter 424, p. 3025).

Aktives Vitamin D Derivat	Relative Potenz	Beginn des Effekts/ Dauer des Effekts	Annähernde tägliche Dosis
Cholecalciferol (Vitamin D ₃)	1	Wochen/ Monate	0,5–2,5 mg (=20.000–100.000 IE)
Alfacalcidol (1-alpha-Hydroxy Vitamin D ₃)	Ca. 1000	1–2 Tage 5–7 Tage	1–3 µg
Calcitriol (1, 25-Dihydroxy-Vitamin D ₃)	1000–1500	1–2 Tage 2–3 Tage	0,5–2 µg
Dihydrotachysterol	2,5	4–7 Tage 7–21 Tage	0,375–0,75 mg

und die Komplikationen zu reduzieren, indem andere biochemische Parameter zusätzlich zum Serum-Calcium, wie das Serumphosphat, das Calcium-Phosphat-Produkt, Magnesium und die Calciumausscheidung kontrolliert werden [4].

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Einnahme von L-Thyroxin, da Calcium die Resorption von L-Thyroxin verringert. Dies ist von besonderer Bedeutung, da eine totale Thyreoidektomie zu den häufigsten Ursachen eines hypoPT zählt. Darüber hinaus ist die Resorption von Calcium vom pH-Wert des Magens abhängig und kann unter Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) deutlich vermindert sein. Die orale Gabe von Calcitriol beginnt in der Regel mit einer Dosis von 0,5 µg (entspricht einer Dosierung von 1 µg Alfacalcidol) und wird individuell unter Serum-Calcium-Kontrolle titriert (►Tab. 1). Ferner sollte auf eine ausreichende Versorgung mit Cholecalciferol geachtet werden, um die eigene Synthese von 1,25 (OH)₂ Vitamin D durch das ggf. noch vorhandene PTH zu stabilisieren.

Die Entwicklung von PTH als Hormonersatztherapie für den hypoPT streckte sich über mehrere Jahrzehnte des 20. Jahrhunderts. Fuller Albright setzte 1929 als Erster PTH als Hormonersatz für den Hypoparathyreoidismus ein. Bei einem jungen Patienten mit Hypoparathyreoidismus beschrieb er die Wirkung eines Rinderextrakts von PTH, welches die Serum-Calcium-Konzentration erhöhte und den Serumphosphatgehalt verringerte [20]. Diese Beobachtung wurde allerdings für mehrere Jahrzehnte nicht weiterverfolgt. Erst 1967 konnten Melick et al. die Bildung von anti-PTH-Antikörpern nach einer Kurzzeitersatztherapie mit Rinder-Nebenschilddrüsenextrakt nachweisen [21]. Dies verschob bedeutende Fortschritte um weitere 30 Jahre; erst dann wurden reine humane Formen von PTH verfügbar. In einer Reihe bahnbrechender Studien zeigten Winer und Kollegen 1996 erstmals die Wirksamkeit von humanem PTH (1–34), des N-terminalen Fragments des PTH (1–84) Peptids, in der Behandlung des hypoPT [22]. In den frühen 2000er-Jahren wurde rekombinantes humanes PTH [rhPTH (1–84)] ein Schwerpunkt des therapeutischen Interesses bei hypoPT. Dies gipfelte in der Zulassung dieses Peptids durch die *Food and Drug Administration* (FDA) im Jahr 2015 und im Jahr 2017 durch die *European Medicine Association* (EMA) als Ersatztherapie des hypoPT.

Effekte von rhPTH (1-84) auf den Calciumstoffwechsel (►Tab. 2)

Die zentrale Zulassungsstudie von rhPTH (1–84) als Ersatztherapie des hypoPT war die REPLACE-Studie [23]. In dieser Studie wurden Patienten mit gesichertem hypoPT zunächst in einer Vorphase auf ein Regime von Calcium und aktiven Formen von Vitamin D eingestellt und anschließend entweder zu rhPTH (1–84) (n = 90) oder zu Placebo (n = 44) randomisiert. Primäre Endpunkte waren **eine Reduktion um 50% oder mehr vom Ausgangswert in ihrer täglichen Dosis an oralem Calcium (Ziel 1) und aktivem Vitamin D (Ziel 2)** unter Beibehaltung einer stabilen Serum-Calcium-Konzentration. Die Anfangsdosis von rhPTH (1–84) oder Placebo betrug 50 µg/Tag mit einer Titration auf 75 oder 100 µg/Tag. Der primäre Endpunkt wurde nach 24 Wochen bei 53% der Patienten in der rhPTH (1–84) Gruppe im Gegensatz zu 2% in der Placebo-Gruppe

► **Tab. 2.** Effekte von rhPTH (1–84) auf den Calciumstoffwechsel.► **Table 2** Effects of rhPTH (1–84) on calcium metabolism.

Studie	Therapeutisches Regime	Patienten No	Studiendauer	Serum-Calcium- und -Phosphat-Konzentration Urin-Calcium-Ausscheidung	Calcium und aktives-Vitamin-D-Supplementation
Mannstadt et al. [23] REPLACE, 2013	50, 75 oder 100 µg rhPTH (1–84) pro Tag (n = 90) oder Placebo (n = 40); Dosisstratifikation	134	24 Wochen	Stabile Serum-Calcium Konzentration Verringerung des Serumphosphatgehalts Stabile Urin Calcium Ausscheidung	rhPTH (1–84) vs Placebo: 53% der Patienten vs. 2% der Patienten konnten tägliche Dosis um 50% oder mehr reduzieren
Sikjaer et al. [24] 2011	100 µg rhPTH (1–84) pro Tag oder Placebo; fixe Dosierung	62	24 Wochen	Hypercalcämie häufig Verringerung des Serumphosphatgehalts Transiente Erhöhung der Urin-Calcium-Ausscheidung	75% Reduktion in Calcium und 73% Reduktion in aktiven Vitamin-D-Supplementation in rhPTH (1–84) vs Placebo
Lakatos et al. [25] REPEAT, 2016	50, 75 oder 100 µg rhPTH (1–84)	24	24 Wochen	Stabile Serum-Calcium-Konzentration Verringerung des Serumphosphatgehalts Verringerung der Urin-Calcium-Ausscheidung	75% der Patienten konnten tägliche Dosis reduzieren
Mannstadt et al. [35], 2019	25, 50, 75 oder 100 µg rhPTH (1–84) pro Tag	49	5 Jahre	Stabile Serumcalcium Konzentration Verringerung des Serumphosphatgehalts Verringerung der Urin Calcium Ausscheidung	53% Reduktion in Calcium und 76% Reduktion in aktiver Vitamin D Supplementation unter rhPTH (1–84) vs. baseline nach 60 Monaten
Tay et al. [36] 2019	25, 50, 75 oder 100 µg rhPTH (1–84) pro Tag	24	8 Jahre	Stabile Serum-Calcium-Konzentration Verringerung der Urin-Calcium-Ausscheidung ab dem 7. Jahr	57% Reduktion in Calcium und 76% Reduktion in aktiven Vitamin-D-Supplementation

erreicht ($p < 0.001$). Ein sekundärer Endpunkt dieser Studie war der Anteil der Patienten, die ihre tägliche Calciumzufuhr auf 500 mg/d oder weniger reduzieren bzw. den Bedarf an aktivem Vitamin D eliminieren konnten. Dieser Endpunkt wurde bei 43% der Patienten der rhPTH (1–84) Gruppe vs. 5% der Patienten der Placebo-Gruppe ($p < 0.001$) erreicht [23].

Eine zweite, kleinere, doppelblinde, randomisierte Studie schloss 62 Patienten mit hypoPT ein [24]. Die Patienten erhielten entweder eine fixe Dosis von 100 µg/Tag rhPTH (1–84) oder ein Placebo. Ähnlich der REPLACE-Studie zeigte diese Studie **eine signifikante Reduktion des Bedarfs an Supplementation mit Calcium und aktivem Vitamin-D-Präparaten** sowie eine Verringerung des Serumphosphatgehalts. Aufgrund der fixen Dosis von 100 µg/Tag rhPTH (1–84) wurden Episoden einer Hypercalcämie allerdings häufiger beobachtet [24].

Die Follow-up-Studie von REPLACE war REPEAT [25]. Diese Phase III, 24-wöchige Anschluss-Studie hatte 16 Patienten, die mit rhPTH (1–84) im Rahmen des REPLACE behandelt wurden, sowie 8 zusätzliche therapienaive Patienten rekrutiert. Ziel dieser Studie war es, die Sicherheit und den erweiterten Nutzen von rhPTH (1–84) bei Patienten mit hypoPT zu evaluieren. Nach 24 Wochen erreichten 75% der Patienten den primären Endpunkt, nämlich die **Reduktion des Bedarfs an Supplementation mit Calcium und aktivem Vitamin-D-Präparaten**, sowie die Verringerung des Serumphosphatgehalts [25].

Effekte von rhPTH (1-84) auf das skelettale System

Der HypoPT ist gekennzeichnet durch eine gesteigerte Knochenmineraldichte (BMD) sowie eine Verringerung von Knochenbaumarkern (BTMs) [26]. Sikjaer et al. haben gezeigt, dass nach 24 Wochen Behandlung mit rhPTH (1–84) die **BMD am gesamten Körper, an der Wirbelsäule, am Gesamtfemur und am Schenkelhals signifikant abnahm**, was nur für den Unterarm nicht der Fall war [24]. In der REPEAT-Studie war eine Tendenz der BMD-Reduktion am Femur (gesamt und Schenkelhals), allerdings nicht an der Wirbelsäule und am distalen Radius zu verzeichnen [25]. Im Gegensatz dazu hatte die REPLACE-Studie **einen BMD-Anstieg an allen Messorten bis auf den distalen Radius dokumentiert** [23]. Das Muster an BMD-Veränderungen ist vergleichbar mit einer Therapie mit Teriparatid [PTH (1–34)] bei Osteoporose [27]. Darüber hinaus spiegeln sich darin die unterschiedlichen Wirkungen von PTH an Stellen, die überwiegend kortikale (distaler Radius) oder trabekuläre (Lendenwirbelsäule) Knochen beinhalten, wider.

Sikjaer et al. [28] untersuchten histomorphometrische Veränderungen nach einer Behandlung mit rhPTH (1–84) über 24 Wochen. Diese Behandlung führte zu einem **Anstieg der Anzahl der Haverskanäle pro Flächeneinheit im kortikalen Knochen und zu einer reduzierten trabekulären Knochengewebedichte sowie trabekulären Dicke** [28]. Strukturelle Knochenveränderungen wurden

mittels μ CT nach 1 Jahr Therapie mit rhPTH (1–84) dokumentiert [29]. Diese Veränderungen waren kompatibel mit einer **Erhöhung der Knochenumbaurate** sowohl bei den trabekulären als auch bei den kortikalen Kompartimenten sowie mit einer Wiederherstellung des Knochenmetabolismus in Richtung von Gesunden [29].

Diese histomorphometrischen zweidimensionalen (2D) Ergebnisse wurden unter Anwendung einer direkten 3-D-Mikrocomputeranalyse (mFE) weiter untersucht [30]. Dabei zeigte sich, dass eine Therapie mit rhPTH (1–84) mit einer **frühzeitigen, aber transienten Erhöhung der trabekulären Knochenstärke** assoziiert war [30].

Cipriani und Kollegen untersuchten Knochenqualität unter Anwendung des *trabecular bone score* (TBS) während einer Behandlung mit rhPTH (1–84) über 24 Monate [31]. Sie beobachteten einen signifikanten Anstieg des TBS gegenüber dem Ausgangswert nach 18-monatiger Behandlung, gefolgt von einer Abnahme nach 24 Monaten [31]. Misof et al. untersuchten die Mineralisierungsdichteverteilung (BMDD) des kortikalen und spongiösen Knochens via *quantitative back-scattered electron microscopy* nach 2-jähriger Behandlung mit rhPTH (1–84, 32). Es kam zu einer Reduktion der BMDD nach 1 Jahr Therapie, was mit einem signifikanten Anstieg der BTMs zu diesem Zeitpunkt korreliert war [32].

Effekte von rhPTH (1-84) auf die renale Calciumausscheidung

Die Wirkung einer Behandlung mit rhPTH (1–84) bezüglich einer Verringerung der Calciumausscheidung im Urin wird in einigen Studien erfasst. Feste oder relativ hoch dosierte Regime sind tendenziell mit keiner Verringerung der Calciumausscheidung im Urin assoziiert [24]. Die Interpretation dieser Daten wird erschwert durch die Tatsache, dass diese Studien Protokolle mit 24-Stunden-Bestimmung von Urincalcium verwendet haben. Im Gegensatz dazu, zeigten Clarke und Kollegen, dass der maximale Effekt von rhPTH (1–84) zur Verringerung der fraktionierten Calciumausscheidung innerhalb von 3–6 Stunden nach der Applikation der Substanz zu sehen war [33]. Dies suggeriert, dass ein Vorhandensein von PTH am Nierentubulus für eine anhaltende Reduktion der Calciumausscheidung im Urin erforderlich ist. Diese Beobachtung ist fernerhin von den Studien von Winer et al. unterstützt, wobei die Verabreichung von PTH (1–34) über eine subkutane Infusionspumpe zu einer 60%-igen Reduktion der Calciumausscheidung im Urin geführt hat [34]. Darüber hinaus zeigte die RACE-Studie, die über 5 Jahre Therapie mit rhPTH (1–84) berichtete, eine Normalisierung der Calciumausscheidung in dem entsprechenden Normbereich nach 5 Jahren [35]. Ferner konnte in einer Langzeitstudie nach insgesamt 7 Jahren Therapiedauer eine Reduktion der Calciumausscheidung festgestellt werden, welche sich auch im 8. Jahr der Therapie fortsetzte [36].

Effekte von rhPTH (1-84) auf die Lebensqualität

Untersuchungen zur Lebensqualität in den Studien mit rhPTH (1–84) verwendeten bisher vor allem den bereits erwähnten SF-

36. Dabei handelt es sich um einen Fragebogen, der aus 36 Fragen als Indikator für einen allgemeinen Gesundheitszustand besteht und eine physische und eine mentale Fragenkomponente enthält, jeweils bestehend aus sogenannten 4 Skalen. Vorteil dieses Fragebogens ist die Vergleichbarkeit zu vielen anderen Erkrankungen, Nachteil ist die fehlende Spezifität für die Betroffenen mit hypoPT [37, 38]. Mit Hilfe dieses Fragebogens konnte die schwere Beeinträchtigung der QoL bei hypoPT im Vergleich zu Betroffenen mit Depression, Herzerkrankungen oder Diabetes gut nachgewiesen werden [12].

Alle Behandlungsstudien mit rhPTH (1–84), die den SF-36 verwendet haben, konnten keinen Unterschied zu den Placebo-behandelten Kontrollgruppen nachweisen [13–15]. Allerdings zeigte sich, dass im Verlauf der Therapie im Vergleich zum Beginn die Lebensqualität sowohl im physischen als auch im mentalen Anteil signifikant gebessert war und auch nach 8 Jahren verbessert blieb [39]. Allerdings erreichten die Patienten in keiner Skala die absoluten Werte der Referenzpopulation auch dann, wenn es keine signifikanten Unterschiede bei einigen Skalen gab. Die Verbesserung war auch nicht in allen der 8 Skalen gleichmäßig, die körperliche Verfassung zeigte wenig oder auch keine Verbesserung. Interessanterweise war die Verbesserung der QoL-Parameter auch nicht bei allen Betroffenen gleich gut. Am meisten profitierten hypoPT-PatientInnen mit der höchsten Beschwerdelast zu Beginn bzw. diejenigen Betroffenen, die am Ende weniger konventionelle Therapie brauchten [39]. Daten der erwähnten hypoPT-spezifischen Fragebögen unter rhPTH (1–84) liegen bisher nur in Abstractform vor, zeigen aber auch, dass die PatientInnen mit einer hohen Beschwerdelast stärker zu profitieren scheinen [40].

Bisherige Langzeitdaten und Sicherheitsaspekte von rhPTH (1-84)

Aufgrund der Seltenheit der Grunderkrankung sind Daten zur Langzeittherapie mit rhPTH (1–84) bisher nur in kleinen Patientenkollektiven beschrieben. Darüber hinaus existiert bis dato kein Langzeitvergleich einer konventionellen Therapie (Calcium und Vitamin D) mit der Hormon-Substitutionstherapie. Trotz dieser Limitation lässt sich anhand der vorliegenden Studien festhalten, dass PatientInnen im Laufe einer bis zu 8-jährigen Therapie mit rhPTH (1–84) die Einnahme von Calcium und Vitamin D (Calcitriol) deutlich reduzieren konnten [36]. So fiel die durchschnittlich benötigte Menge an oraler Calcium-Supplementation von 3,0 g/Tag auf 1,3 g/Tag (–57%) bei gleichzeitiger Reduktion der Zufuhr an Calcitriol von initial 0,7 μ g/Tag auf 0,17 μ g/Tag (–76%). Etwa 50% der Patienten konnten nach 8 Jahren Therapie mit rhPTH (1–84) gänzlich auf die Einnahme von Calcitriol verzichten. Trotz der Reduktion in oraler Calcium- und Calcitriol-Supplementation zeigten Patienten unter Hormonersatz nach 8 Jahren weitgehend konstante Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich (Serum-Calcium knapp unterhalb des Normalbereichs).

Da der Hormonersatz mit rhPTH (1–84) eine physiologischere Therapieform als eine Calcium- und Vitamin-D-Supplementation darstellt, bestand zu Beginn der Zulassungsstudien die Erwartung einer deutlichen Besserung der typischerweise gehäuft

auftretenden Raten an Nephrocalcinose und Niereninsuffizienz. In Bezug auf die Nierenfunktion zeigte sich die Serumkonzentration von Kreatinin unter Langzeittherapie über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren konstant, in historischen Vergleichsgruppen unter konventioneller Therapie wurde im Laufe der Jahre meist eine stetig abfallende Nierenfunktion mit einem Anstieg von Serumkreatinin beobachtet [2]. Daten zu Mortalität oder Komplikationen wie Krampfanfällen, Infektionen oder koronarer Herzkrankheit – alles häufige Komplikation des chronischen Hypoparathyreoidismus [41, 42] – unter Hormonersatztherapie liegen aktuell nicht vor.

Daten zu den langfristigen Effekten einer Therapie mit rhPTH (1–84) auf das skeletale System liegen vor. Eine langfristige Therapie mit rhPTH (1–84) führt zu einer zunehmenden Dynamisierung des Knochenstoffwechsels mit deutlichem Anstieg von Serummarkern der Knochenformation und Knochenresorption über 5 Jahre [35]. In Bezug auf die einzelnen Kompartimente des Knochens ergibt sich in der HR-qCT-Analyse ein differenziertes Bild: So führt die Therapie mit rhPTH (1–84) zu einem Anstieg der Knochendichte im trabekulärem Knochen (+4,9% an der Wirbelsäule über 4 Jahre), bei einem Verlust an Knochendichte in Bereichen mit vornehmlich kortikalem Knochengewebe (–2% am ultra-distalen Radius über 4 Jahre) [43]. Auch in der histologischen Analyse von Knochenbiopsien nach 8 Jahren Hormonersatz zeigt sich eine substanziale Induktion der Knochenmineralisierung (*mineralizing surface*) und Knochenformationsrate (*bone formation rate*) im Vergleich zum Ausgangswert vor Beginn der Therapie [44]. In der histologischen Strukturanalyse wurde eine Zunahme des trabekulären Knochens beobachtet, bei gleichzeitiger Zunahme der kortikalen Porosität [44] – beide Effekte sind gut vereinbar mit einer Induktion der Knochenformation. Somit entspricht die Wirkung von rhPTH (1–84) am Knochen im Rahmen einer Behandlung des Hypoparathyreoidismus weitgehend der skelettalen Wirkung anderer PTH-Analoga wie Teriparatid [44]. Bei insgesamt kleinen Patientenkollektiven in der publizierten Literatur zum Thema Hypoparathyreoidismus/Hormonersatz mit rhPTH (1–84) existieren aktuell keine Studien mit Frakturen als Endpunkt.

Praktische Anwendung von rhPTH (1-84)

Die Standardtherapie des HypoPT besteht auch nach Zulassung von rhPTH (1–84) weiterhin aus der Gabe von Calciumpräparaten und aktivem Vitamin D. Allerdings kann entsprechend der Zulassung bei Patienten, bei denen unter der konventionellen Therapie keine ausreichende Symptomkontrolle zu erreichen ist, eine Therapie mit rhPTH (1–84) erwogen werden. Die Indikation bedarf bei bisher nicht eindeutig erbrachtem Nachweis einer Verbesserung der Lebensqualität, hohen Therapiekosten und ausstehenden umfassenden Langzeitdaten einer besonderen Rechtfertigung. In Anlehnung an die Empfehlungen von Brandi et al. [45] kommen folgende Patientengruppen für eine Therapie mit rhPTH (1–84) infrage:

1. Ungenügende Kontrolle von Serum-Calcium und Symptomatik trotz suffizienter Dosis von aktivem Vitamin D (z. B. > 1,5 µg Calcitriol/d bzw 3 µg Alfalcidol) und Calcium (2000 mg/d) oder sehr schlechte Verträglichkeit der konventionellen Therapie

2. Nicht kontrollierbare Hypercalciurie mit rezidivierenden Nierensteinen oder Nephrocalcinose oder Niereninsuffizienz
3. Ausgeprägte, anderweitig nicht kontrollierbare Hyperphosphatämie
4. Malabsorption
5. Aufgrund des HypoPT deutlich reduzierte Lebensqualität

Aufgrund der längeren Halbwertszeit von rhPTH (1–84), verglichen mit rhPTH (1–34), ist im Allgemeinen eine einmal tägliche Gabe von rhPTH (1–84) vorgesehen. Die Initialdosis beträgt üblicherweise 50 µg/Tag und kann bis auf 100 µg pro Injektion gesteigert werden. In den ersten Wochen nach Therapiebeginn sind engmaschige Laborkontrollen des Serum-Calciums und -Phosphates notwendig und in Abhängigkeit hiervon eine Dosisreduktion der Standardtherapie mit Calcium und aktivem Vitamin D. Auch unter Parathormon-Therapie sollte weiterhin, in Ermangelung entsprechender Langzeitdaten, ein niedrig-normales Serum-Calcium angestrebt werden.

Anwendung von rhPTH (1-84) bei Kindern und genetischen Formen des chronischen Hypoparathyreoidismus

Genetisch bedingte Formen des HypoPT liegen bei nur etwa 10% der Fälle bei erwachsenen Patienten vor, stellen aber den überwiegenden Anteil der kindlichen Formen. Die Erkrankungen sind vielfältig (► Tab. 3), aber ausnahmslos selten oder sogar ultra-selten, mit frühkindlicher Manifestation des Hypoparathyreoidismus [46, 47].

Entsprechend ist der Anteil der genetisch bedingten Formen eines Hypoparathyreoidismus im Kindes- und Jugendalter sehr hoch. Wird ein Hypoparathyreoidismus als erstes Symptom bei Kindern und Jugendlichen diagnostiziert, ist daher weitergehende (genetische) Diagnostik indiziert, um assoziierte Erkrankungen und Fehlbildungen nicht zu übersehen [48].

Bei den syndromalen Formen nimmt das autoimmune polyendokrine Syndrom Typ 1 (APS 1) eine Sonderrolle ein, da es sich um eine Erkrankung aus dem Formenkreis der Autoimmunerkrankungen und nicht um ein Fehlbildungssyndrom bzw. eine Mitochondriopathie handelt. Das Manifestationsalter des ultraseltenen APS 1 (Prävalenz 1–5/1 Mio) ist variabel, liegt aber mit einer Spanne von 0,2–18 Jahren in der Regel in Kindheit oder Adoleszenz. Die Trias chronische mukokutane Candidiasis, Hypoparathyreoidismus und Hypocortisolismus (Addison'sche Erkrankung) sind richtungsweisend. Gerade zu Beginn der Erkrankung liegt die Trias nicht immer vollständig vor. Häufig manifestieren sich zunächst die chronische Candidiasis und der Hypoparathyreoidismus und in der Folge eine Nebenniereninsuffizienz. Im Verlauf der Erkrankung können unterschiedlichste Organe und Gewebe von der schweren Autoimmunerkrankung betroffen sein, sodass eine enge und interdisziplinäre Betreuung der PatientenInnen in der Regel notwendig ist.

Bei den übrigen syndromalen Formen und Mitochondriopathien liegen körperliche Auffälligkeiten, Fehlbildungen, Wachstumsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten oder Intelligenzminderungen vor, die eine Zuordnung des Hypoparathyreoidismus als Teil eines

► **Tab. 3.** Genetische Formen des Hypoparathyreoidismus (Quelle: Mannstadt et al., Nature Reviews 2017 [48]).

► **Table 3.** Genetic forms of hypoparathyroidism (Source: Mannstadt et al., Nature Reviews 2017 [48]).

Erkrankung	Vererbungsmodus	Gen
Syndromale Formen		
Mikrodeletion 22Q11.2 (Di George Syndrom Typ 1)	AD	<i>TBX1</i>
Di George Syndrom Typ 2 (Pinsky-Di George-Harley)	AD	<i>NEBL5</i>
CHARGE Syndrom	AD	<i>CHD7</i>
Autoimmunes Polyendokrines Syndrom Typ 1 (APS 1)	AR	<i>AIRE</i>
Hypoparathyreoidismus, sensineuronale Schwerhörigkeit, renaler Dysplasie Syndrom (HDR Syndrom)	AD	<i>GATA 3</i>
Kearns-Sayre-Syndrom	Mitochondrial	
Mitochondriopathie, Enzephalopathie-Syndrom mit Lactatazidose (MELAS Syndrom)	Mitochondrial	
Defekt des mitochondrialen trifunktionalen Proteins (MTP Defekt)	Mitochondrial	<i>HADHB</i>
Kenny-Caffey-Syndrom Typ 1	AR	<i>TBCE</i>
Kenny-Caffey-Syndrom Typ 2	AD	<i>FAM11A</i>
Sanjad-Sakati-Syndrom	AR	<i>TBCE</i>
Osteokraniostenose (Grazile-Knochen-Dysplasie)	<i>FAM11A</i>	
Autosomal Dominante Hypocalcämie		
Autosomal Dominante Hypocalcämie Typ 1 (und Bartter Syndrom 5)	AD	<i>CASR</i>
Autosomal Dominante Hypocalcämie Typ 2	AD	<i>GNA11</i>
Isolierter Hypoparathyreoidismus		
Autosomaler Hypoparathyreoidismus	AD/AR	<i>GCM2/PTH</i>
X-linked Hypoparathyreoidismus	XR	? <i>SOX3</i>

Syndroms in der Regel erlauben und eine humangenetische Diagnostik veranlassen sollten, sofern die Grunderkrankung noch nicht bekannt ist. Die medizinische Betreuung und Behandlung der PatientenInnen ist aufgrund der Komplexität der Erkrankungen in der Regel multidisziplinär und sollte durch in der Behandlung erfahrene ExpertenInnen und Zentren erfolgen.

Als Besonderheit beim Mikrodeletionssyndrom 22Q11 ist hervorzuheben, dass bei einem Teil der Betroffenen kein Hypoparathyreoidismus und bei einigen ein ‚partieller‘ Hypoparathyreoidismus mit unzureichenden PTH-Spiegeln trotz vorliegender Hypocalcämie besteht. Die Therapiesteuerung ist durch die Variabilität der Ausprägung sogar im individuellen Verlauf und die häufig assoziierten kognitiven Einschränkungen erschwert.

Das aus den Tierversuchen abgeleitete Risiko der Entwicklung von Osteosarkomen bei noch offenen Epiphysenfugen hat eine Zulassung der synthetischen Parathormone rhPTH (1–34 und 1–84) im Kindes- und Jugendalter bisher verhindert.

Obwohl *Off-Label*-Behandlungen in der Pädiatrie in weiten Bereichen gängige und notwendige Praxis sind, hat das mögliche Malignitätsrisiko zu einem sehr zurückhaltenden Einsatz von rhPTH (1–34 und 1–84) bei Kindern und Jugendlichen geführt, sodass die Erfahrungen in der pädiatrischen Endokrinologie mit diesen Medikamenten auch nach vielen Jahren der Verfügbarkeit von rhPTH

(1–34) sehr begrenzt sind. Berichtet werden monozentrische Fallserien und Studien mit kleiner Fallzahl bzw. Einzelfallberichte, bisher ausschließlich zur Behandlung mit rhPTH (1–34).

Kinder und Jugendliche mit HypoPT unterschiedlicher Genese wurden mit rhPTH (1–34) subkutan 1- oder 2-mal täglich [49, 50] bzw. mit einer kontinuierlichen subkutanen Gabe behandelt [51]. Auch bei Kindern konnte bei 2-mal täglicher Gabe eine niedrigere Tagesdosis erreicht werden als bei einmaliger Gabe. In keinem der bisher publizierten Berichte wurde das Auftreten eines Osteosarkoms beschrieben.

Über einen 13-jährigen Therapieverlauf mit rhPTH (1–34) bei einer Patientin mit ADH berichten Themann et. al 2009 [52]. Die Therapie mit rhPTH (1–34) (ab Verfügbarkeit nach 5 Jahren mit Teriparatid) wurde im Alter von 6 2/12 Jahren begonnen und der klinische Zustand im Alter von 19 Jahren berichtet. Die Therapie mit rhPTH (1–34) konnte eine vermehrte Calcium- und Magnesiumausscheidung und die Entwicklung einer Nephrocalcinose nicht verhindern, führte nicht zu einer Verbesserung der Knochendichte, aber erlaubte eine bessere Einstellung der Calciumspiegel im Serum [52].

Vereinzelte Fallberichte Erwachsener mit genetischen Formen eines HypoPT, welche mit Parathormon-Derivaten behandelt wurden, liegen vor. Eine Therapie mit rhPTH (1–34) führte zu einer signifikanten Besserung der ausgeprägten Hypocalcämie und der

Urin-Calciumausscheidung bei zwei Patienten, mit einer aktivierenden Mutation des *calcium-sensing receptor* (CaSR) [53, 54].

Zukunftsperspektive

Das Dosierungsschema der einmaligen täglichen subkutanen Applikation von rhPTH (1–84) entspricht noch nicht einen physiologischen Ersatz von PTH. Die ursprünglichen Studien mit PTH (1–34) über eine subkutane Infusionspumpe zeigten deutlich weniger Fluktuationen der Serum-Calcium-Konzentration sowie eine signifikante Verringerung der Calciumausscheidung im Urin (34). Ein anderer Ansatz zur Verlängerung der Bioverfügbarkeit von PTH ist die Verwendung des **pegyliertem PTH**, einer Formulierung, die durch Anlagerung einer Polyethylenglykolkette zum PTH (1–34) hergestellt wird [55]. Pegyliertes PTH kann im Kreislauf mindestens 24 Stunden lang nachgewiesen werden – im Gegensatz zu der 4-stündigen Verfügbarkeit von PTH (1–34). Tierexperimentelle Ansätze haben ebenfalls **lange wirksame** PTH (1–34) und PTH-Präparate (1–84) untersucht, dabei zeigten sich verstärkte und verlängerte Effekte auf die Serum-Calcium- und -Phosphat-Konzentrationen [56]. Eine alternative Formulierung ist **TransCon PTH**, eine inaktive Vorform vom PTH (1–34). Diese Substanz ist an einen Polymerträger gebunden, der langsam gespalten wird, sodass die Freisetzung von aktivem PTH (1–34) auf kontrollierte Weise im Laufe der Zeit erfolgt. Vorläufige Daten aus einer randomisierten, placebokontrollierten Phase-I-Studie bei 10 Erwachsenen zeigten, dass einzelne Injektionen bis zu 100 µg TransCon PTH einen dosisabhängigen Anstieg des Albumin-angepassten Serum-Calciums verursachen, der länger als oder bis 72 Stunden anhält [57].

Fazit

Seit April 2017 ist rhPTH (1–84) für die Therapie des HypoPT in Europa zugelassen. Diese Therapie ist möglich für Betroffene, die nicht ausreichend gut mit der konventionellen Therapie kontrolliert werden können. Bezüglich der möglichen Indikationen für die rhPTH-Therapie (1–84) können die internationalen Empfehlungen eine Hilfestellung bieten [45]. Die Therapie ist mit einer Verbesserung des Serum-Calcium-Spiegels und einer Reduktion des Bedarfs an ergänzendem Calcium und aktivem Vitamin D verbunden und führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität im Verlauf. Ob langfristig eine Reduktion von Komplikationen erreichbar ist, bleibt abzuwarten. Auch wenn die einmalige tägliche Gabe von rhPTH (1–84) eine deutliche Verbesserung gegenüber der konventionellen Therapie darstellt, sind aktuell weitere Therapiemöglichkeiten zur physiologischeren Substitution von PTH erforderlich und in Entwicklung.

Funding Information

Die Open Access Publikation dieses Artikels wurde von den Firmen Alexion, Kyowa Kirin und Takeda durch die Übernahme der APC ermöglicht. Es erfolgte keinerlei Einflussnahme dieser Firmen auf die Inhalte des Artikels.

Interessenkonflikt

ET führt klinische Studien mit Alexion, Amgen, Kyowa Kirin, Takeda und UCB durch und erhielt Honorare für Vorträge oder Erstellung von Lehrmaterial von Amgen, Kyowa Kirin, Takeda und UCB. HH erhielt Vortragshonorare von Amgen und Novo Nordisk und Reisenunterstützung von Takeda.

CTF erhielt Honorare für Vorträge von Takeda.

CG hat keine Interessenkonflikte.

HS erhielt Vortragshonorare von den Firmen Amgen, Takeda, Alexion und Kyowa Kirin und Beraterhonorare von den Firmen Amgen, Takeda, Kyowa Kirin und UCB.

Literatur

- [1] Bolleslev J, Schalim-Jantti C, Rejnmark L et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Unmet therapeutic, educational and scientific needs in parathyroid disorders. *Eur J Endocrinol* 2019; 181: P1–P19
- [2] Mitchell DM, Regan S, Cooley MR et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 4507–4514
- [3] Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-term complications in patients with hypoparathyroidism evaluated by biochemical findings: A case-control study. *J Bone Miner Res* 2018; 33: 822–831
- [4] Bolleslev J, Rejnmark L, Marcocci C et al. European society of endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: G1–20
- [5] Hadker N, Egan J, Sanders J et al. Understanding the burden of illness associated with hypoparathyroidism reported among patients in the paradox study. *Endocr Pract* 2014; 20: 671–679
- [6] Bilezikian JP, Khan A, Potts JT et al. Hypoparathyroidism in the adult: Epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2317–2337
- [7] Shoback D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 2008; 359: 391–403
- [8] Siggelkow H, Clarke BL, Germak J et al. Burden of illness in not adequately controlled chronic hypoparathyroidism: Findings from a 13-country patient and caregiver survey. *Clinical endocrinology. Clin Endocrinol (Oxf)* 2020; 92: 159–168
- [9] Cusano NE, Rubin MR, McMahon DJ et al. PTH(1-84) is associated with improved quality of life in hypoparathyroidism through 5 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3694–3699
- [10] Astor MC, Lovas K, Debowska A et al. Epidemiology and health related quality of life in hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101: 3045–3053
- [11] Sikjaer T, Moser E, Rolighed L et al. Concurrent hypoparathyroidism is associated with impaired physical function and quality of life in hypothyroidism. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 1440–1448
- [12] Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Health-related quality of life in patients with nonsurgical hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 88: 838–847
- [13] Vokes T. Quality of life in hypoparathyroidism. *Bone* 2019; 120: 542–547
- [14] Sikjaer T, Moser E, Rolighed L et al. Concurrent hypoparathyroidism is associated with impaired physical function and quality of life in hypothyroidism. *J Bone Miner Res* 2016 Jul; 31 (7): 1440–1448
- [15] Arlt W, Fremerey C, Callies F et al. Well-being, mood and calcium homeostasis in patients with hypoparathyroidism receiving standard treatment with calcium and vitamin D. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 215–222
- [16] Coles T, Chen K, Nelson L et al. Psychometric evaluation of the hypoparathyroidism symptom diary. *Patient Relat Outcome Meas* 2019; 10: 25–36

- [17] Brod M, Waldman LT, Smith A et al. Assessing the patient experience of hypoparathyroidism symptoms: Development of the hypoparathyroidism patient experience scale-symptom (HPES-Symptom). *Patient. 2020*; 13: 151–162
- [18] Wilde D, Wilken L, Stamm B et al. The HPQ – development and first administration of a questionnaire for hypoparathyroid patients. *JBMR Plus 2019*; 4: e10245
- [19] Wilde D, Wilken L, Stamm B et al. Quantification of symptom load by a disease-specific questionnaire HPQ 28 and analysis of associated biochemical parameters in patients with postsurgical hypoparathyroidism. *JBMR Plus 2020*; 4: e10368
- [20] Albright F, Ellsworth R. Studies on the physiology of the parathyroid glands. *J Clin Invest 1929*; 7: 183–201
- [21] Melick RA, Gill JR, Berson SA et al. Antibodies and clinical resistance to parathyroid hormone. *N Engl J Med 1967*; 276: 144–147
- [22] Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA 1996*; 276: 631–636
- [23] Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1–84) in hypoparathyroidism (REPLACE): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol 2013*; 1: 275–283
- [24] Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L et al. Hypoparathyroid study group. The effect of adding PTH(1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism: A randomized, placebo-controlled study. *J Bone Miner Res 2011*; 26: 2358–2370
- [25] Lakatos P, Bajnok L, Lagast H et al. An open-label extension study of parathyroid hormone RHPH(1-84) in adults with hypoparathyroidism. *Endocr Pract 2016*; 22: 523–532
- [26] Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne) 2017*; 7: 172
- [27] Macdonald HM, Nishiyama KK, Hanley DA et al. Changes in trabecular and cortical bone microarchitecture at peripheral sites associated with 18 months of teriparatide therapy in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int 2011*; 22: 357–362
- [28] Sikjaer T, Rejnmark L, Thomsen JS et al. Changes in 3-dimensional bone structure indices in hypoparathyroid patients treated with PTH(1-84): A randomized controlled study. *J Bone Miner Res 2012*; 27: 781–788
- [29] Rubin MR, Dempster DW, Sliney J et al. PTH(1-84) administration reverses abnormal bone-remodeling dynamics and structure in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res 2011*; 26: 2727–2736
- [30] Rubin MR, Zwahlen A, Dempster DW et al. Effects of parathyroid hormone administration on bone strength in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res 2016*; 31: 1082–1088
- [31] Cipriani C, Abraham A, Silva BC et al. Skeletal changes after restoration of the euparathyroid state in patients with hypoparathyroidism and primary hyperparathyroidism. *Endocrine 2017*; 55: 591–598
- [32] Misof BM, Roschger P, Dempster DW et al. PTH(1-84) Administration in hypoparathyroidism transiently reduces bone matrix mineralization. *J Bone Miner Res 2016*; 31: 180–189
- [33] Clarke BL, Kay Berg J, Fox J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1-84) in patients with hypoparathyroidism: An open-label, single-dose, phase I study. *Clin Ther 2014*; 36: 722–736
- [34] Winer KK, Zhang B, Shrader JA et al. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 replacement therapy: A randomized crossover trial comparing pump versus injections in the treatment of chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab 2012*; 97: 391–399
- [35] Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP et al. Safety and efficacy of 5 years of treatment with recombinant human parathyroid hormone in adults with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab 2019*; 104: 5136–5147
- [36] Tay YD, Tabacco G, Cusano NE et al. Therapy of hypoparathyroidism with rhPTH(1-84): A prospective eight year investigation of efficacy and safety. *J Clin Endocrinol Metab 2019*; 104: 5601–5610
- [37] McHorney CA, Ware JE., Lu JF et al. 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care 1994*; 32: 40–66
- [38] Ware JE., Sherbourne CD, The MOS. 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care 1992*; 30: 473–483
- [39] Tabacco G, Tay YD, Cusano NE, et al. Quality of life in hypoparathyroidism improves with rhPTH(1-84) throughout 8 years of therapy. *J Clin Endocrinol Metab 2019*; 104: 2748–2756
- [40] Bottler C, Blaschke M, Wilde D et al. Effect of rhPTH 1–84 medication in patients with hypoparathyroidism on quality of life using the hypoparathyroidism patient questionnaire 28 (HPQ 28). *German Congress of Endocrinology; Gießen, 2020.*
- [41] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L et al. Postsurgical hypoparathyroidism—risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *J Bone Miner Res 2014*; 29: 2504–2510
- [42] Underbjerg L, Sikjaer T, Mosekilde L et al. The epidemiology of nonsurgical hypoparathyroidism in Denmark: A nationwide case finding study. *J Bone Miner Res 2015*; 30: 1738–1744
- [43] Cusano NE, Rubin MR, Williams JM et al. Changes in skeletal microstructure through four continuous years of rhPTH(1-84) therapy in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res 2020*; 35: 1274–1281
- [44] Rubin MR, Zhou H, Cusano NE et al. The effects of long-term administration of rhPTH(1-84) in hypoparathyroidism by bone histomorphometry. *J Bone Miner Res 2018*; 201 (33): 1931–1939
- [45] Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D et al. Management of hypoparathyroidism: Summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab 2016*; 101: 2273–2283
- [46] Gordon RJ, Levine MA. Genetic disorders of parathyroid development and function. *Endocrinol Metab Clin North Am 2018*; 47 (4): 809–823
- [47] Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers 2017*; 3: 17055
- [48] Kim JH, Shin YL, Yang S et al. Diverse genetic aetiologies and clinical outcomes of paediatric hypoparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf) 2015*; 83: 790–796
- [49] Winer KK, Sinaii N, Peterson D et al. Effects of once versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 therapy in children with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab 2008*; 93: 3389–3395
- [50] Winer KK, Sinaii N, Reynolds J et al. Long-term treatment of 12 children with chronic hypoparathyroidism: A randomized trial comparing synthetic human parathyroid hormone 1-34 versus calcitriol and calcium. *J Clin Endocrinol Metab 2010*; 95: 2680–2688
- [51] Linglart A, Rothenbuhler A, Gueorgieva I et al. Long-term results of continuous subcutaneous recombinant PTH (1-34) infusion in children with refractory hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab 2011*; 96: 3308–3312
- [52] Theman TA, Collins MT, Dempster DW et al. PTH(1-34) replacement therapy in a child with hypoparathyroidism caused by a sporadic calcium receptor mutation. *J Bone Miner Res 2009*; 24: 964–973
- [53] Shiohara M, Shiozawa R, Kurata K et al. Effect of parathyroid hormone administration in a patient with severe hypoparathyroidism caused by gain-of-function mutation of calcium-sensing receptor. *Endocr J 2006*; 53: 797–802
- [54] Gonzales MC, Lieb DC, Richardson DW et al. Recombinant human parathyroid hormone therapy (1-34) in an adult patient with a gain-of-function mutation in the calcium-sensing receptor—a case report. *Endocr Pract 2013*; 19: e24–8
- [55] Guo J, Khatri A, Maeda A et al. Prolonged pharmacokinetic and pharmacodynamic actions of a pegylated parathyroid hormone (1-34) peptide fragment. *J Bone Miner Res 2017*; 32: 86–98

- [56] Shimizu M, Joyashiki E, Noda H et al. Pharmacodynamic actions of a long-acting PTH analog (LA-PTH) in thyroparathyroidectomized (TPX) rats and normal monkeys. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 1405–1412
- [57] Karpf DB, Pihl S, Mourya S et al. A randomized double-blind placebo-controlled first-in-human Phase 1 trial of TransCon PTH in healthy adults. *J Bone Miner Res* 2020. doi:10.1002/jbmr.4016.. [epub ahead of print]