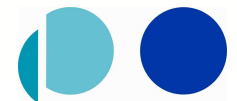


# Neue Parameter zum sHPT (KDIGO) sinnvoll oder nicht?

-- Kontra --

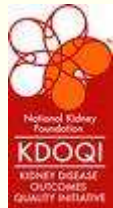
Helmut Reichel  
Nephrologisches Zentrum  
Villingen-Schwenningen



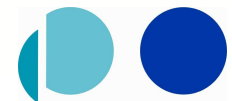
# KDIGO -- Guidance on managing PTH levels in dialysis patients



Definition von Bereichen mit hohem Risiko, keine Angabe eines Zielbereichs:  $< 2$ fach und  $> 9$ fach obere Assay-Normgrenze



Angabe eines iPTH Zielbereichs innerhalb des weiten von KDIGO angegebenen Bereichs ohne hohes Risiko (150 – 300 pg/mL)



# KDIGO -- Guidance on managing PTH levels in dialysis patients

- Definition von Risikobereichen, die vermieden werden sollen: < 2-fach und > 9-fach der oberen Normgrenze des PTH-Assays (2C)
- Deutliche Veränderungen des PTH-Wertes ( nach oben oder nach unten) sollten eine Therapieänderung nach sich ziehen, um eine Progression in die angegebenen Risikobereiche zu vermeiden (2C)

- Defining strength of recommendations:

- Level 1 – Strong (“recommend”)

- Level 2 – Weak (“suggest”)

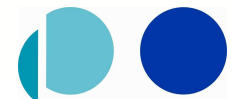
- Defining quality of evidence:

- A – High

- B – Moderate

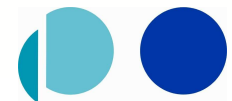
- C – Low

- D – Very low

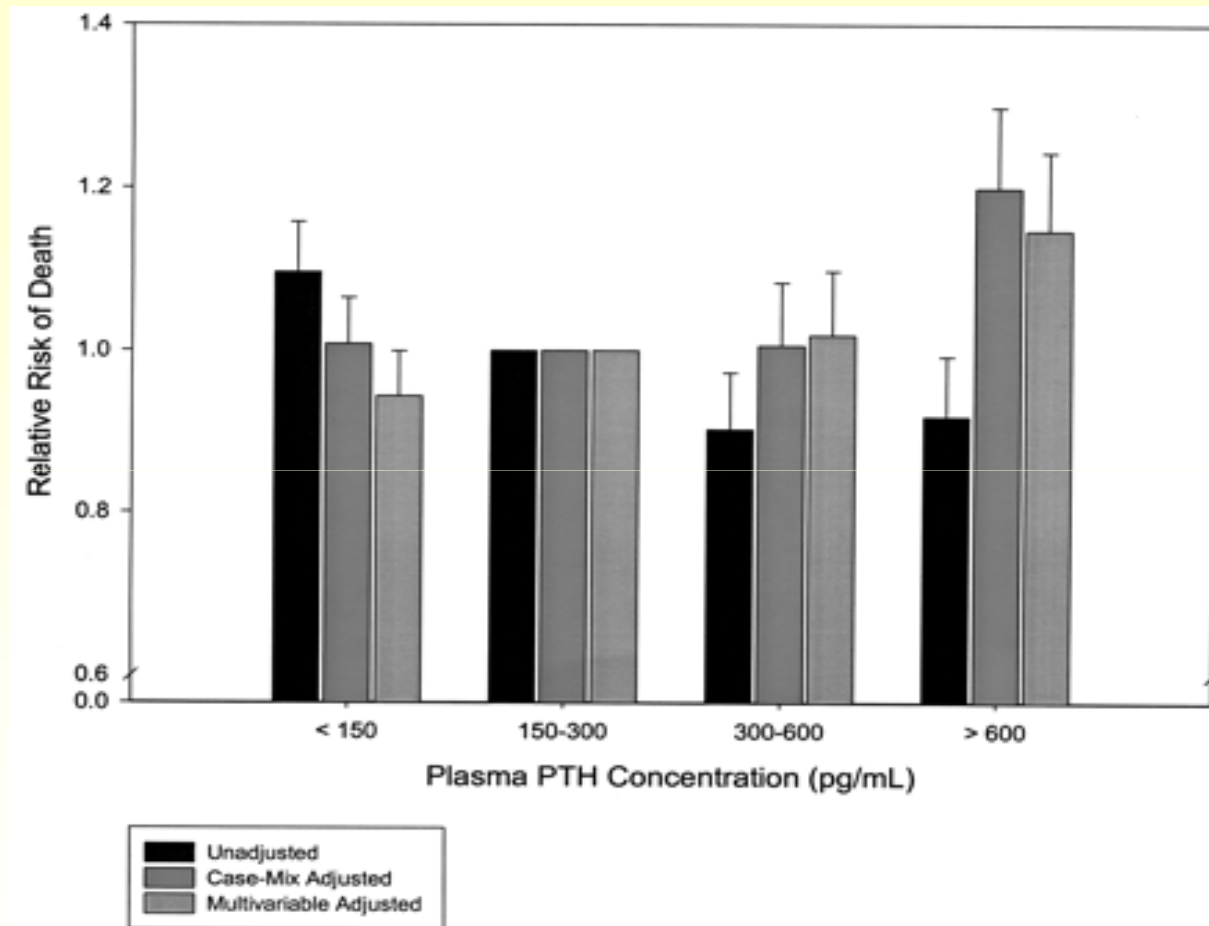


# Ab welcher PTH Erhöhung besteht ein hohes Risiko für CKD-Patienten?

- KDIGO: iPTH Risikobereich beginnt bei > 9fach obere Assay-Normgrenze
- Rationale:
  - “The predictive value of PTH for underlying bone histology is poor for iPTH in the range of 2-9fold of the upper limit of normal“
  - “Methodological problems with PTH assays in CKD“
  - “Median iPTH increases and range widens with progressive CKD“



# iPTH und Mortalitätsrisiko



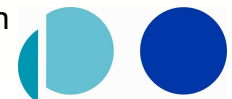
Normalisiert für Phosphat und Calcium

Case mix: normalisiert für Alter, Geschlecht, Ethnizität, Dialysedauer, Dialysedosis

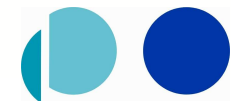
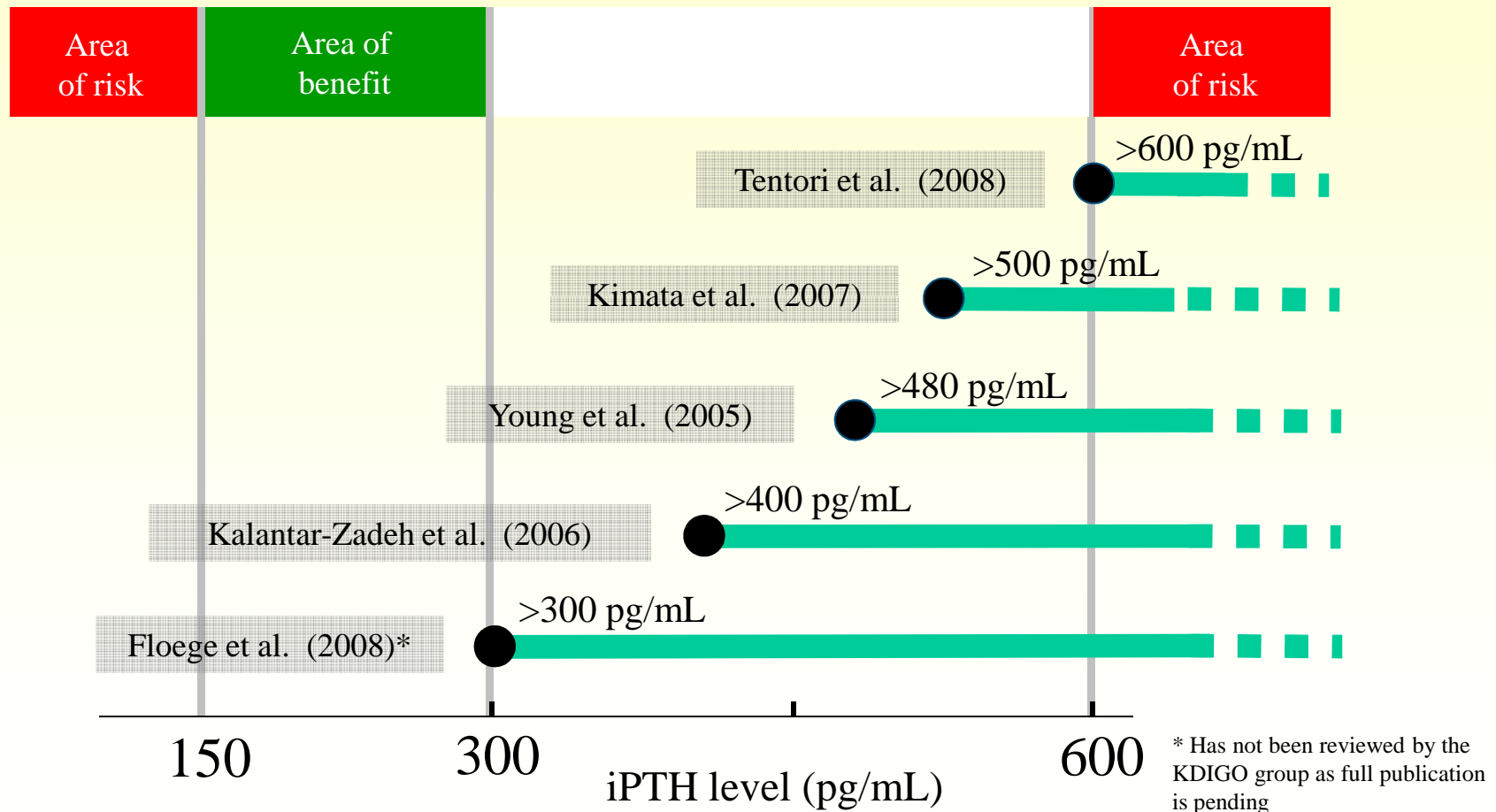
Multivariable: zusätzlich für Gewicht, URR, Albumin, Kreatinin, BUN, BMI, Hb, Cholesterin, Bikarbonat, Alu, Ferritin

Block GA, et al. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:2208-18

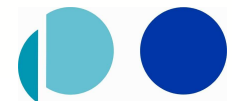
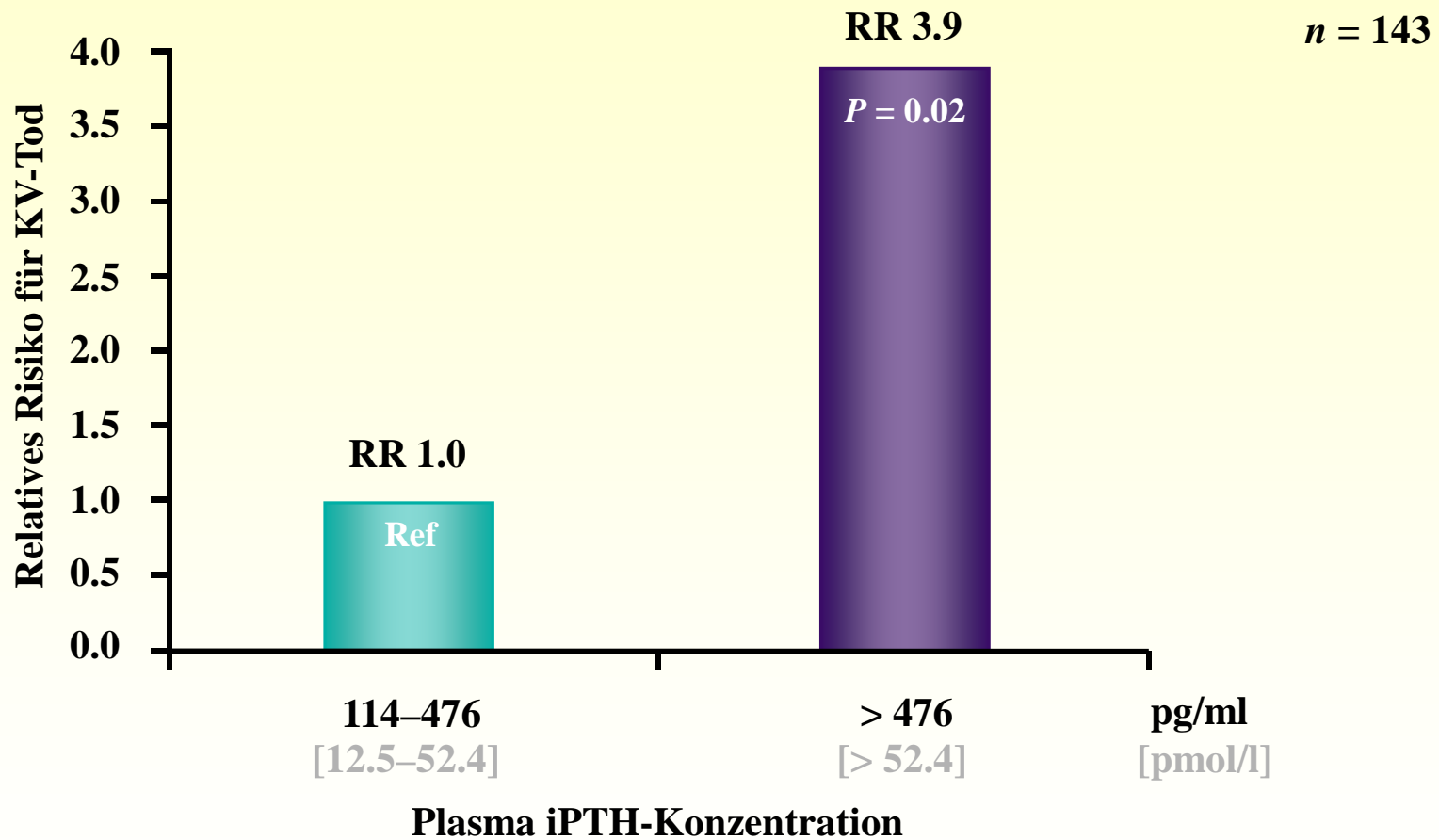
n = 40583



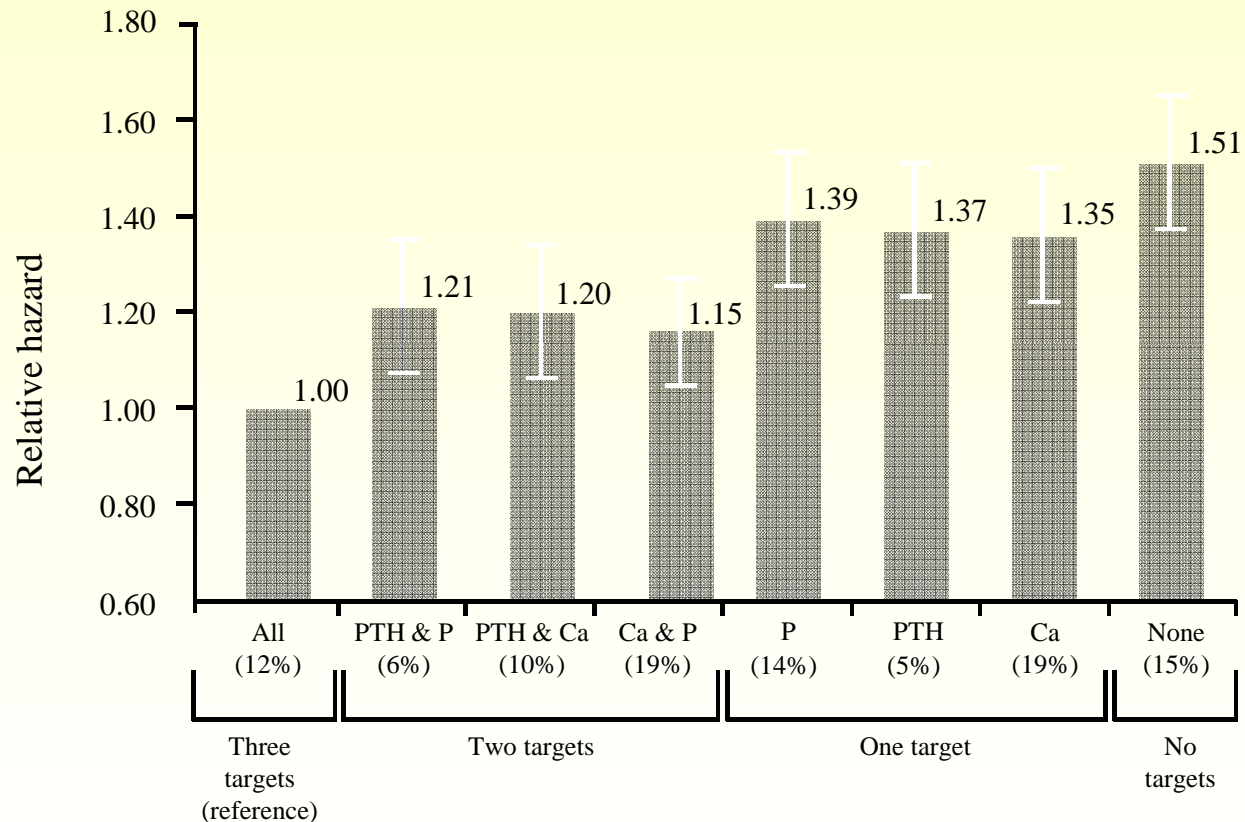
# Erhöhte PTH-Werte (teilweise ab > 300 pg/ml) sind mit erhöhter Mortalität assoziiert



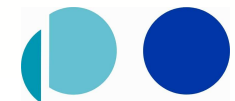
# Plasma iPTH und kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko



# Evidenz aus Beobachtungsstudien: Niedrigeres Mortalitätsrisiko, wenn simultan KDOQI™ Zielbereiche erreicht werden

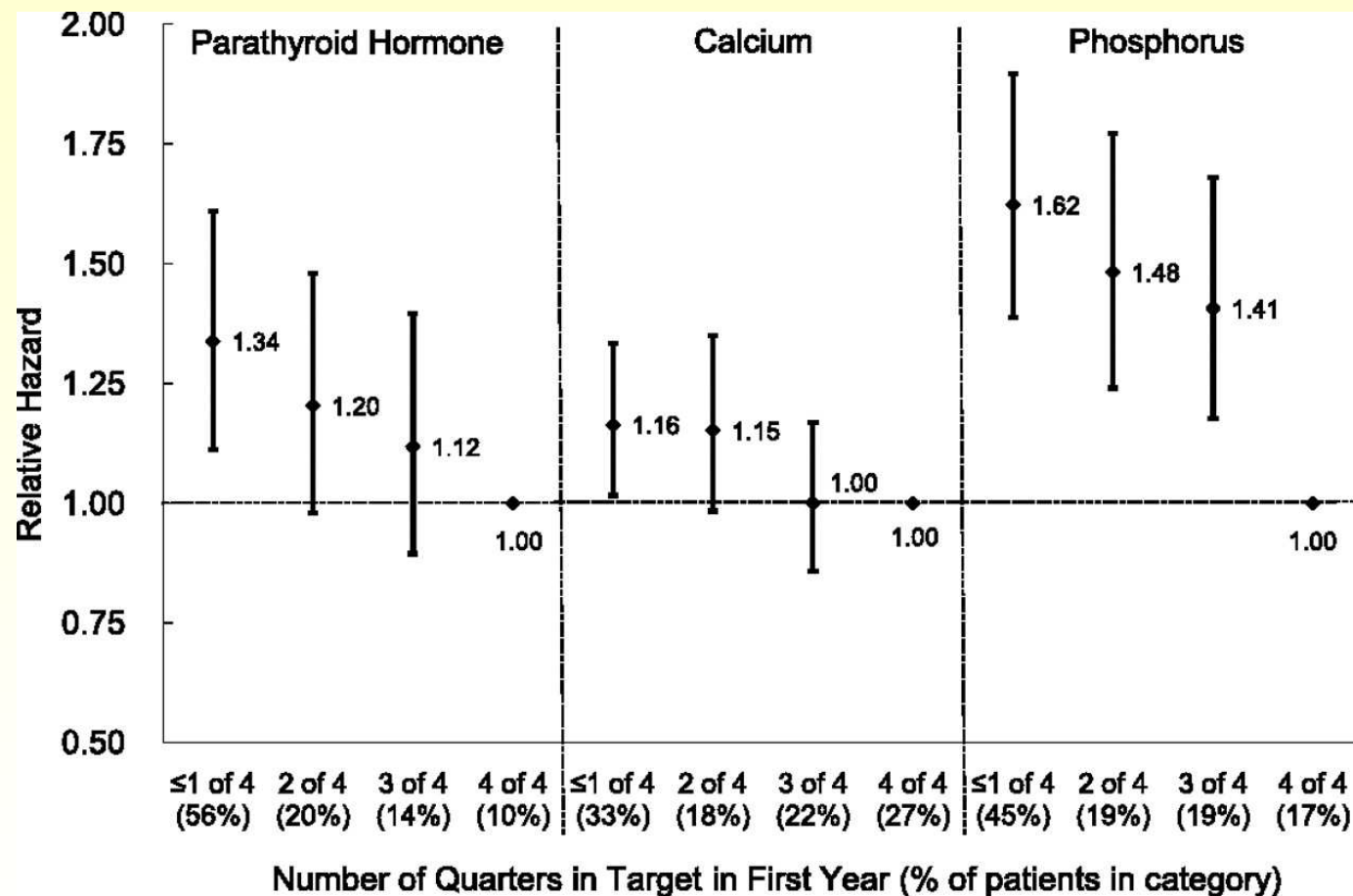


Groups defined by targets achieved (proportion at baseline)





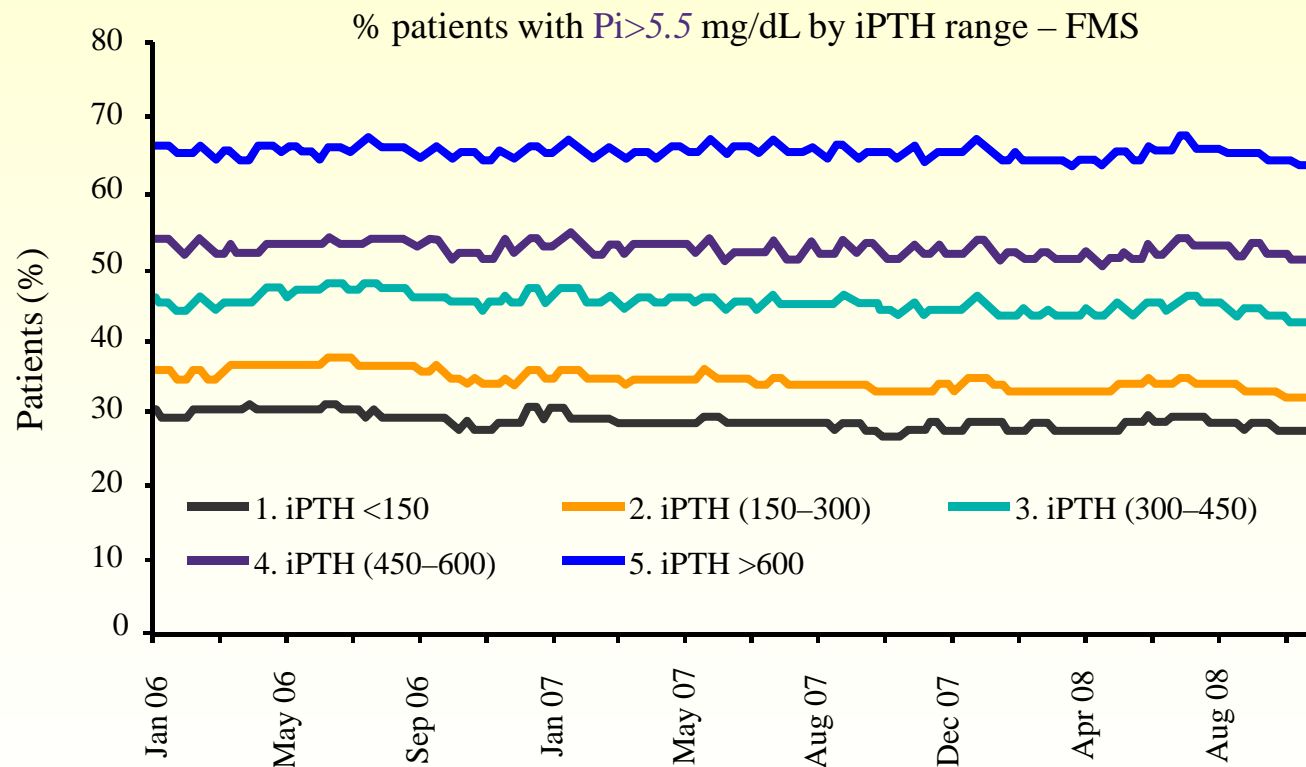
# Assoziation zwischen Erreichung der KDOQI-Zielbereiche und Mortalität bei inzidenten Hämodialysepatienten



n=22.937, erste 12 Monate der Hämodialysebehandlung  
 Danese MD, et al. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1423-1429



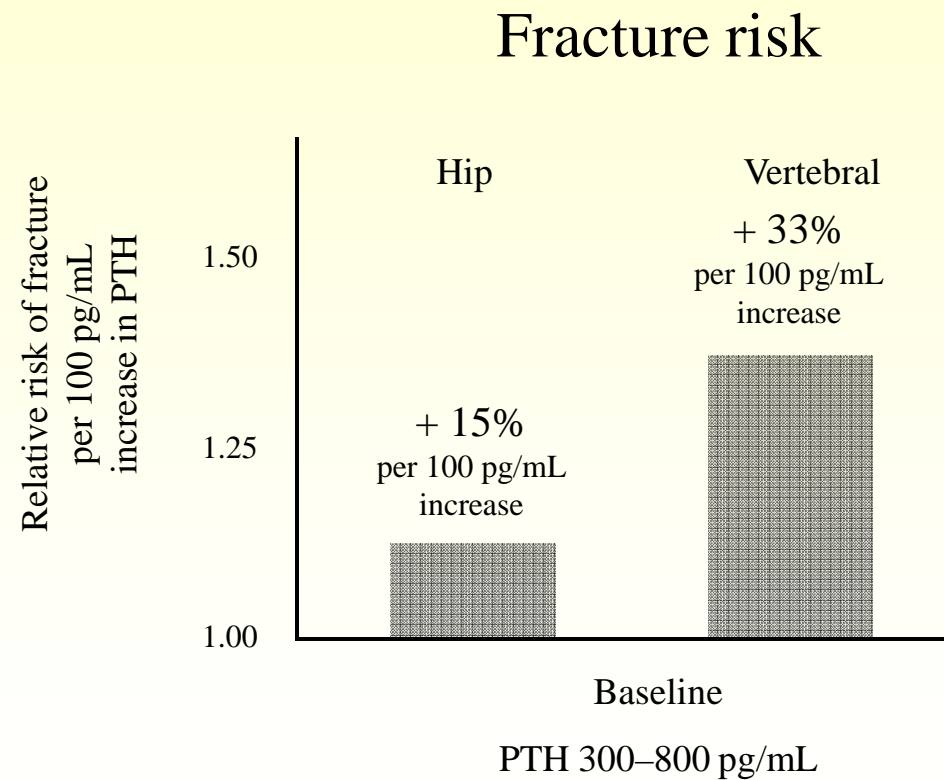
# Verbindung zwischen Phosphat und PTH: Bei höherem PTH wird Phosphatkontrolle schwieriger



Data on file Fresenius Medical Care US, data as of Nov 2008, n=221,000

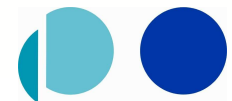


# Evidenz aus Beobachtungsstudien: Erhöhtes Frakturrisiko mit höherem PTH

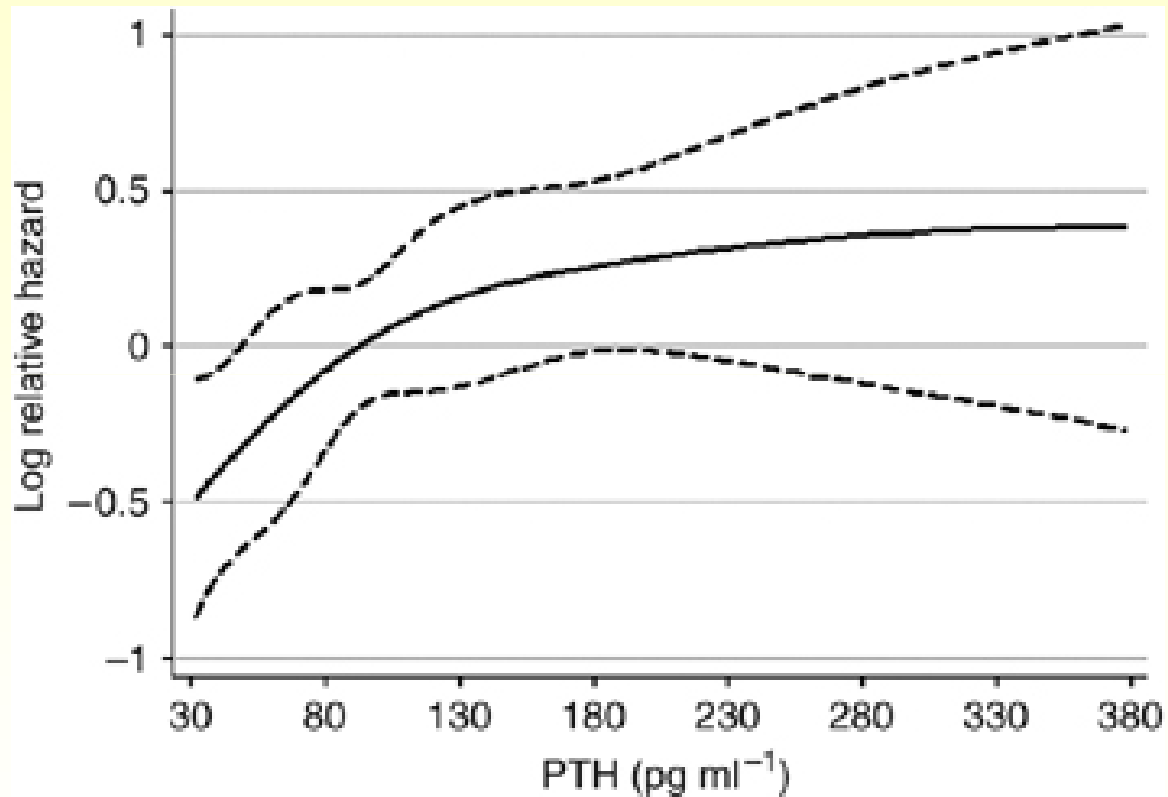


# Plasma iPTH und Frakturrisiko (DOPPS)

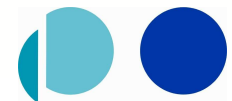
	Relatives Risiko	
<b>PTH, per 200 pg/ml higher</b>	<b>0.95 (0.79, 1.14)</b>	<b>1.09* (1.01, 1.17)</b>
<b>&lt;150 (3523/8162)</b>	<b>1.27 (0.78, 2.06)</b>	<b>1.05 (0.80, 1.38)</b>
<b>150–300 (2267/8162)</b>	<b>1.00 (Ref.)</b>	<b>1.00 (Ref.)</b>
<b>301–600 (1524/8162)</b>	<b>1.19 (0.63, 2.26)</b>	<b>1.24 (0.88, 1.76)</b>
<b>601–750 (295/8162)</b>	<b>0.33 (0.05, 2.37)</b>	<b>0.86 (0.41, 1.77)</b>
<b>751–900 (185/8162)</b>	<b>0.62 (0.08, 4.87)</b>	<b>1.03 (0.35, 3.08)</b>
<b>&gt;900 (368/8162)</b>	<b>1.14 (0.34, 3.80)</b>	<b>1.72* (1.02, 2.90)</b>



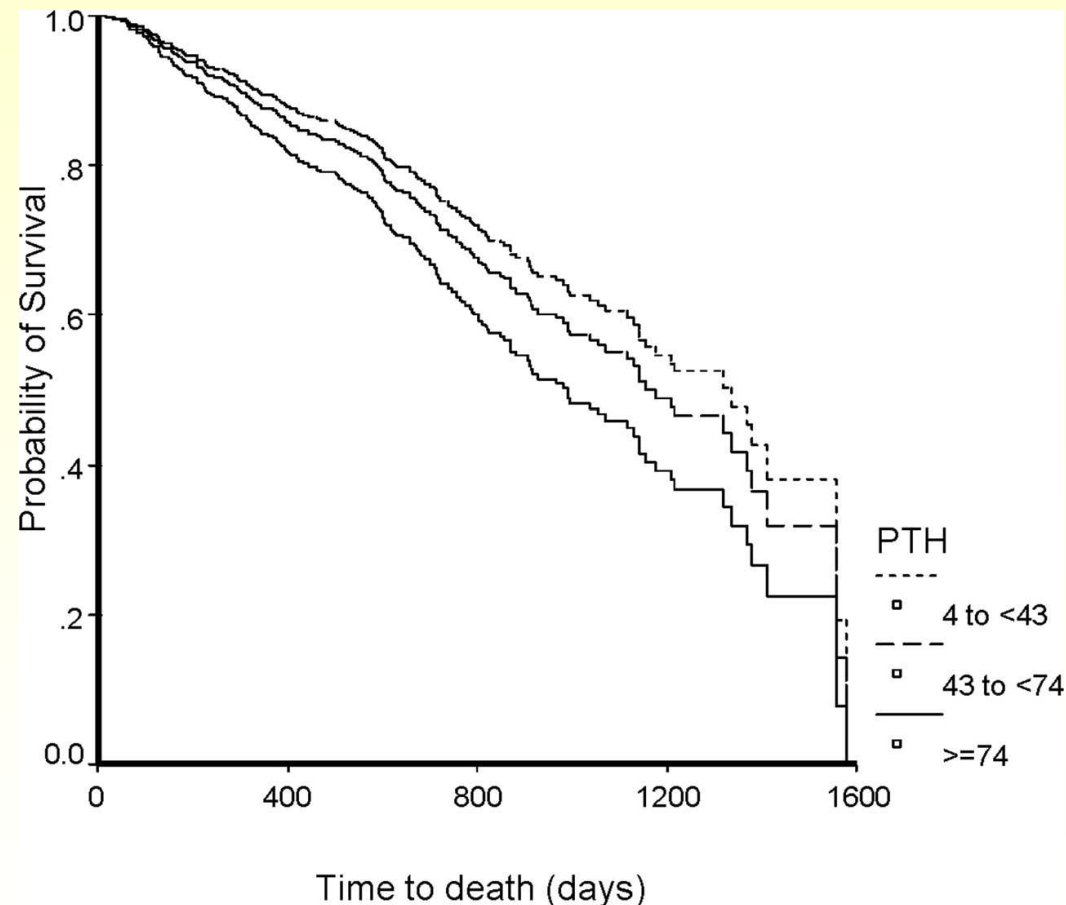
# Höheres PTH ist mit erhöhter Mortalität bei CKD 3-5 assoziiert



Estimated log relative hazards of all-cause mortality for continuous PTH in a multivariable regression spline model adjusted for age, race, BMI, smoking status, Charlson comorbidity index, diabetes mellitus, use of activated vitamin D and calcium-containing medications, estimated GFR, and serum levels of calcium, phosphorus, albumin and cholesterol. Dashed lines, 95% pointwise CIs.



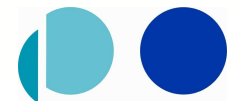
# Höheres PTH ist mit erhöhter Mortalität bei nicht-renalem sHPT assoziiert



N=842 elderly subjects

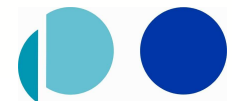
Results independent of vitamin D status, renal function, bone mass, and measures of general health.

Sambrook PN, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5477-5481



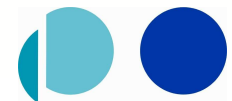
# Höheres kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko bei pHTP

- Epidemiologische Untersuchung in Schweden
- Vergleich Mortalitätsdaten Gesamtbevölkerung mit Mortalitätsdaten aus schwedischem pHPT Register (n=4461)
- RR für kardiovaskulären Tod 1.71 (Männer) bzw 1.85 (Frauen) bei pHPT



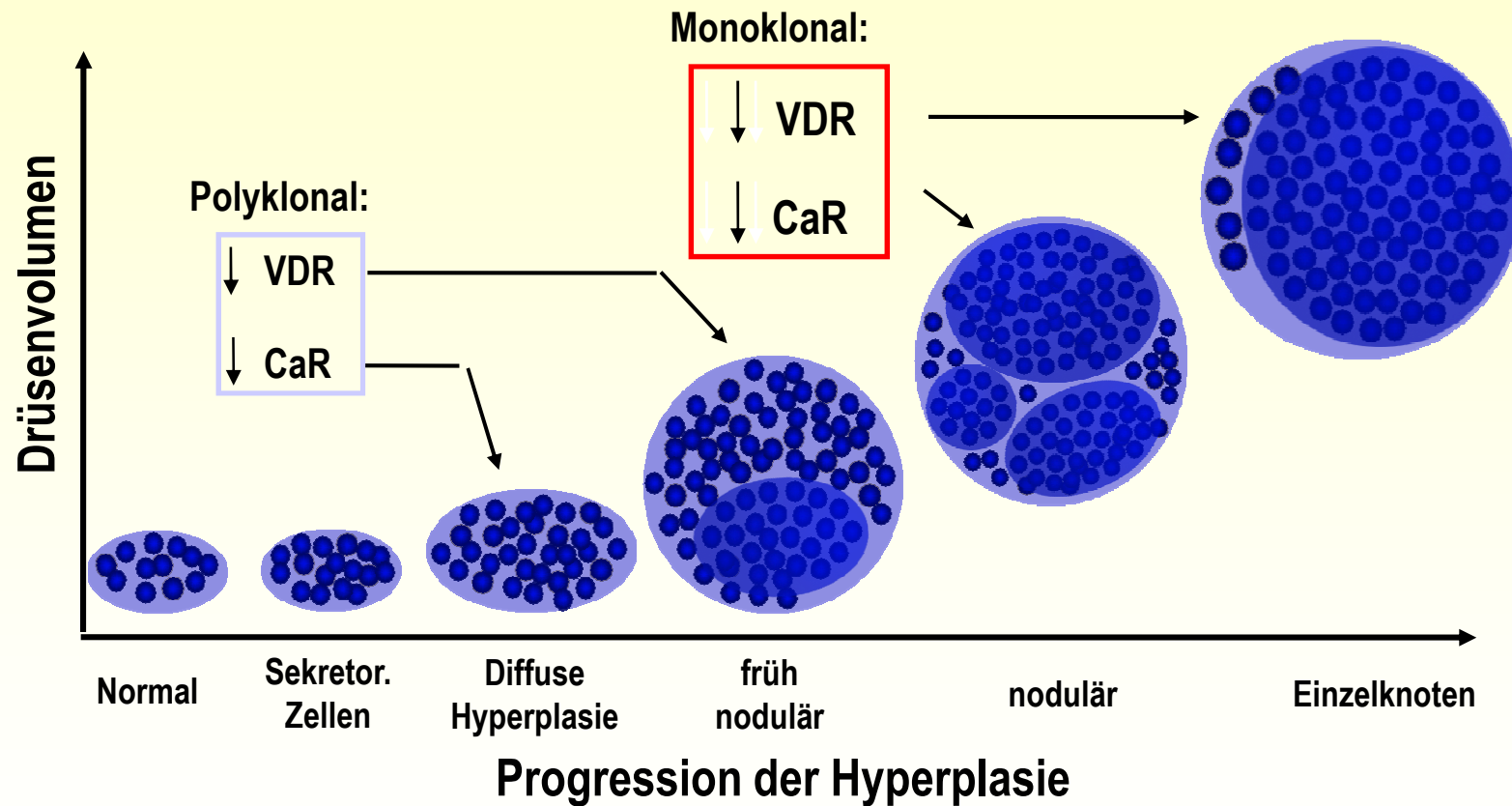
# Plasma PTH und kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko in der Gesamtbevölkerung

- Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (ULSAM), n=958
- Mediane Beobachtungszeit 9.7 Jahre
- RR =1.38 für PTH-Anstieg um 1 SD
- PTH > 5.27 pmol/l: ca. 20%iger Beitrag zu Vorhersage kardiovaskuläres Risiko



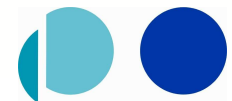


# Autonomer Hyperparathyreoidismus



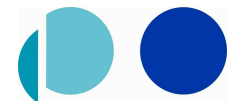
## Ossäre vs nicht-ossäre PTH-Effekte

- KDIGO fokussiert sehr stark auf PTH-Effekte am Knochen, die Leitlinien sind in Bezug auf die Obergrenze des “erlaubten Bereichs“ darauf ausgelegt, unter allen Umständen einen erniedrigten Knochenumsatz zu vermeiden
- Allerdings sind zahlreiche nicht-ossäre Wirkungen von PTH bekannt, z.B.: Glukosestoffwechsel, Insulinresistenz, Knochenmarksfibrose, Immunsystem, glatte Gefäßmuskulatur, Kardiomyozyten, Endothelfunktion, myokardiale Hypertrophie und Fibrose, linksventrikuläre Funktion



# KDIGO guidelines

- ..... “Observational studies consistently report an increased RR of death in CKD stage 5D patients who have PTH values at the extreme (less than two or greater than nine times the upper normal limit of the assay)” .....



## iPTH, kardiovaskuläre Morbidität und Gesamtmortalität

iPTH (pg/dl)	Kardiovaskuläre Morbidität (77.2%)	Gesamt-mortalität (79.1%)
≤ 37	1.00	1.00
38-99	1.03 (0.96-1.11)	1.06 (0.99-1.14)
100-210	1.04 (0.97-1.12)	1.07 (0.99-1.15)
211-480	1.04 (0.96-1.13)	1.07 (0.99-1.15)
> 480	1.12 (1.04-1.21)#	1.17 (1.08-1.26)*



# Laborparameter und Studienendpunkte (DOPPS)

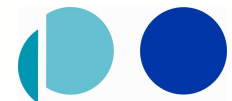
Anstieg Laborparameter	Gesamt-mortalität	Kardiovaskuläre Mortalität	PTx-Risiko
Phosphat (pro 1 mg/dl)	1.04 ( $p=0.0003$ )	1.09 ( $p<0.0001$ )	1.17 ( $p<0.0001$ )
Korr. Calcium (pro 1mg/dl)	1.10 ( $p<0.0001$ )	1.14 ( $p<0.0001$ )	1.58 ( $p<0.0001$ )
Ca x P (pro 5 mg <sup>2</sup> /dl <sup>2</sup> )	1.02 ( $p=0.0001$ )	1.05 ( $p<0.0001$ )	1.11 ( $p<0.0001$ )
iPTH (pro 100 mg/dl)	1.01 ( $p=0.04$ )	0.03 ( $p=0.03$ )	1.07 ( $p<0.0001$ )

n = 17236; normalisiert für Alter, Geschlecht, ethnische Abstammung, Dialysedauer, Kt/V, Hb, Albumin, 14 Komorbiditäten, Parameter des Mineralstoffwechsels  
Young EW, et al. *Kidney Int* 2005;67:1179-87

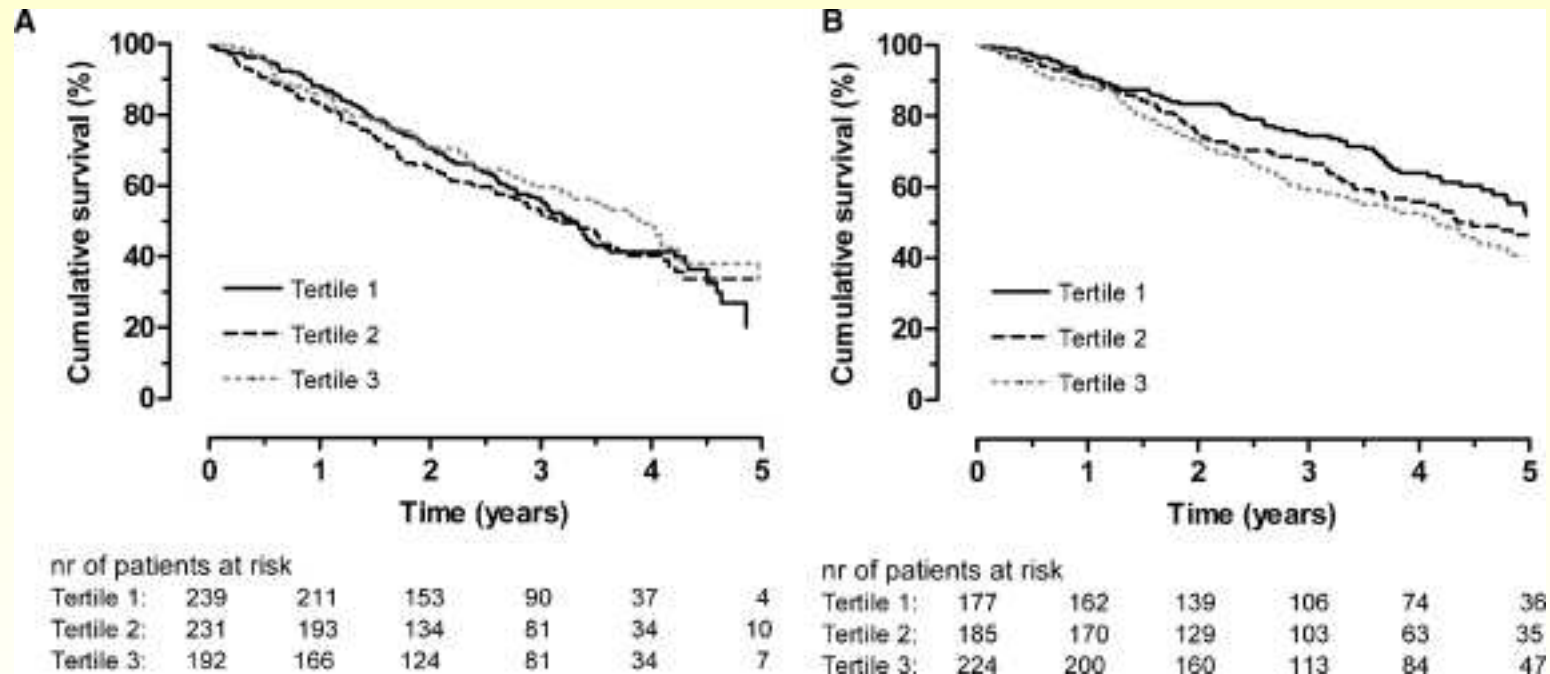


# Malnutrition überlagert Assoziation von PTH und Mortalität

- Nachanalyse der 4D Studie
- Assoziation zwischen baseline iPTH und Mortalität bzw. kardiovaskulären Ereignissen; Einfluss der Malnutrition
- N=1248 chronische Dialysepatienten aus Deutschland mit Diabetes mellitus Typ 2
- Nachbeobachtungszeit 4.08 Jahre (Median)
- “Wasting“: S-Albumin  $\leq$  3.8 g/dl; BMI  $<$  23 kg/m<sup>2</sup>
- Mittleres iPTH in Gesamtgruppe 102  $\pm$  119 pg/ml (Median 70 pg/ml)



# Malnutrition überlagert Assoziation von PTH und Mortalität



A) S-Albumin  $\leq$  3.8 g/dl (n=662); B) S-Albumin > 3.8 g/dl (n=586)  
 PTH Tertile: 1:  $\leq$  46.3 pg/ml (Referenzgruppe); 2: 46.3-106 pg/ml; 3: > 106 pg/ml



# Einige Empfehlungen nationaler Gesellschaften

## Spanish Society of Nephrology

- The Spanish Society of Nephrology, although specifically recognising that values below 100 pg/mL and higher than 500 pg/mL should be avoided, still recommends the narrower margin of 150–300 pg/mL for dialysis patients in order to preclude the possibility that a relaxed attitude from nephrologists could allow extremes of PTH

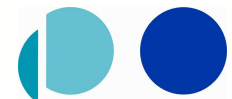
Bover J et al. *Int J Artif Organs* 2009;32:108–121

## Japanese Society for Dialysis

- According to results from the Japanese dialysis registry, the lowest mortality is associated with a PTH between 60-180 pg/ml; the recommendation of the PTH-target range, therefore is 60-180 pg/ml

Guideline Working Group, Japanese Society for Dialysis Therapy, *Ther Apher Dial* 2008;12:49

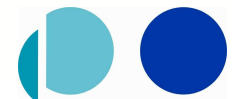
Sind alle Patienten weltweit vergleichbar? Unterschiedliche medizinische Praktiken, ethnischer Hintergrund, Lebensumstände (Ernährung)?





## Es ist nicht sinnvoll, iPTH Werte bis knapp 600 pg/ml zu tolerieren

- Zahlreiche Untersuchungen bei Dialysepatienten weisen bei iPTH > 300 pg/ml (und niedriger) auf erhöhte klinische Risiken hin
- Damit konsistent sind Daten von Normalpersonen, CKD 3-5 Patienten sowie bei Patienten mit nicht-renalem HPT
- Der sHPT ist keine statische Erkrankung, noduläre Hyperplasie und monoklonales Wachstum (damit Autonomie) entwickeln sich mit zunehmender Dauer der Urämie und zunehmendem Schweregrad des sHPT; je später die medikamentöse Therapie des sHPT einsetzt, desto mehr Resistenzen werden auftreten (Langzeitergebnisse der Parathyreoidektomie?)
- In der Mehrzahl der vorliegenden Untersuchungen ist im niedrigen PTH Bereich kein erhöhtes Risiko vorhanden; das Risiko einer möglichen PTH „Übersuppression“, die zu einem erniedrigten Knochenumsatz führen könne, wird in den KDIGO-Leitlinien relativ überbetont; das Risiko eines hohen PTHs ist klinisch schwerwiegender einzuschätzen.



Neue Parameter zum sHPT (KDIGO)  
sinnvoll oder nicht?

**Nicht sinnvoll**

