

## S2k-Leitlinie:

# Operative Therapie des primären und renalen Hyperparathyreoidismus

AWMF-Registernummer 088-009

Version vom 22. Dezember 2020

**Erstellt von der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) (federführend)  
der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)**

**Unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften und Organisationen:**

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie

Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin

Deutsche Gesellschaft für für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Deutsche Gesellschaft für Pathologie

## Inhaltsverzeichnis

Vorwort

Anwendungshinweise, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie ..... 5

Ziele der Leitlinie ..... 6

### **1. Methodik ..... 6**

1.1. Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen ..... 7

1.2. Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung .....10

1.3. Verbreitung, Implementierung und Evaluierung ..... 13

1.4. Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte ..... 13

1.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren ..... 14

1.6. Präambel ..... 14

### **2. Primärer Hyperparathyreoidismus ..... 15**

2.1. Diagnose und Operationsindikation ..... 15

2.1.1. Epidemiologie und Pathogenese ..... 15

2.1.2. Diagnose, Differentialdiagnose und präoperative Abklärung ..... 17

2.1.3. Klinik, Charakteristika und Symptome ..... 19

2.1.4. Operationsindikation ..... 21

2.1.5. Lokalisationsdiagnostik ..... 26

2.1.6. Präoperatives Management ..... 31

2.2. Operation ..... 34

2.2.1. Perioperatives Management ..... 34

2.2.2. Intraoperative Parathormonbestimmung ..... 36

2.2.3. Intraoperativer Gefrierschnitt ..... 40

2.2.4. Operative Verfahren und Zugangswege ..... 41

2.2.5. Bilaterale Exploration ..... 44

2.2.6. Minimalisierte und alternative Zugangswege..... 45

2.2.7. Autotransplantation ..... 49

2.2.8. Synchroner Schilddrüseneingriffe ..... 50

2.3. Postoperatives Management, Persistenz und Rezidiv ..... 51

2.3.1. Frühpostoperativ ..... 51

2.3.2. Poststationär ..... 57

2.3.3. Persistenz ..... 58

2.3.4. Rezidiv ..... 59

2.3.5. Rezidiv-Operationen ..... 60

2.3.6. Komplikationen und Management ..... 63

2.3.7. Art, Umfang und Dauer der Nachsorge ..... 64

<b>3. Renaler Hyperparathyreoidismus .....</b>	<b>65</b>
3.1. Operationsindikation .....	65
3.1.1 Epidemiologie und Pathogenese .....	66
3.1.2 Klinik, Charakteristika und Symptome .....	67
3.1.3 Diagnose, Labor und präoperative Abklärung .....	67
3.1.4 Operationsindikation .....	68
3.1.5 Lokalisationsdiagnostik .....	71
3.1.6 Präoperatives Management .....	72
3.2 Operation .....	72
3.2.1 Perioperatives Management .....	72
3.2.2 Intraoperative Parathormonbestimmung .....	73
3.2.3 Operative Verfahren und Zugangswege .....	74
3.2.4 Subtotale und totale Parathyreoidektomie .....	75
3.2.5 Thymektomie .....	80
3.2.6 Autotransplantation .....	81
3.2.7 Kryokonservierung .....	82
3.2.8 Synchroner Schilddrüseneingriffe .....	84
3.3 Postoperativ und Nachsorge .....	85
3.3.1 Postoperatives Management .....	85
3.3.1.1 Frühpostoperativ .....	85
3.3.1.2 Poststationär .....	86
3.3.2 Persistenz und Rezidiv .....	87
3.3.3 Komplikationen und Management .....	88
3.3.4 Rezidiv-Operationen .....	92
3.3.5 Art, Umfang und Dauer der Nachsorge .....	93
3.4 Sekundärer Hyperparathyreoidismus ohne Assoziation zu Niereninsuffizienz .....	94
<b>4. Familiärer Hyperparathyreoidismus .....</b>	<b>95</b>
<b>5. Primärer Hyperparathyreoidismus bei Kindern und Jugendlichen .....</b>	<b>101</b>
<b>6. Nebenschilddrüsenkarzinom .....</b>	<b>104</b>
<b>7. Literatur .....</b>	<b>109</b>



## **Vorwort**

Sechs medizinische Fachgesellschaften und Organisationen haben sich zusammengefunden, um die Empfehlungen zur Therapie des Hyperparathyreoidismus vom April 1999 zu aktualisieren und in einer gemeinsamen S2k-Leitlinie zur "Operativen Therapie des primären und renalen Hyperparathyreoidismus" zusammenzufassen. Das Ziel der Leitlinie ist es, evidenzbasierte und praxistaugliche Empfehlungen zur operativen Therapie des Hyperparathyreoidismus zu geben.

## **Anwendungshinweise, Geltungsbereich und Zweck der Leitlinie**

Die Leitlinie besteht aus den folgenden Dokumenten:

- 1. Langversion** mit Empfehlungstexten, Hintergrundinformationen und ausführlichem Bericht zur Methodik (Leitlinienreport).
- 2. Kurzversion** mit den wichtigsten Empfehlungen und Tabellen in Kurzform, die publiziert werden soll.

Die Langversion ist im Internet frei verfügbar (<http://awmf-leitlinien.de>, Registernummer 088-009).

Die Leitlinie bezieht sich auf Patienten jeglichen Alters der klinischen Medizin, die bedingt durch ihre Erkrankung einer chirurgischen Therapie der Nebenschilddrüsen bedürfen.

Zum Adressatenkreis der Leitlinie gehören in erster Linie Endokrine, Allgemein- und Viszeralchirurgen. Sie soll aber auch allen in konservativen und operativen Fachgebieten tätigen Ärzten im ambulanten und stationären Versorgungsbereich, Allgemeinmedizinern, Internisten, Endokrinologen sowie Kinderärzten als Information dienen. Die Leitlinie richtet sich ebenfalls an interessierte Patienten mit dem Ziel, den Kenntnisstand über Indikationen und Methoden der Behandlung von Überfunktionen der Nebenschilddrüsen zu verbessern und den Betroffenen eine partizipative Entscheidungsfindung zu ermöglichen.

Sämtliche Leitlinien der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch

haftungsbefreiende Wirkung. Was im juristischen Sinne den ärztlichen Standard in der konkreten Behandlung eines Patienten darstellt, kann nur im Einzelfall entschieden werden.

### **Ziele der Leitlinie**

Das Ziel der Leitlinie ist es, Empfehlungen zur möglichst effektiven chirurgischen Therapie des primären und renalen Hyperparathyreoidismus zu geben. Die medizinische Effektivität eines Verfahrens wird bestimmt durch die Balance aus positiven Effekten (insbesondere Vermeidung Nebenschilddrüsenspezifischer Sekundärkomplikationen) und negativen Effekten (insbesondere chirurgische Komplikationen). Aspekte der Effizienz und Ökonomie wurden berücksichtigt, waren aber nie primär entscheidungsbestimmend. Auch organisatorische und juristische Aspekte wurden mit betrachtet.

### **Die Leitlinie nimmt insbesondere zu folgenden Fragen Stellung:**

1. Welche Indikationen zur chirurgischen Therapie des primären und renalen Hyperparathyreoidismus bestehen?
2. Bestehen effektive alternative Therapieoptionen zur chirurgischen Behandlung?
3. Welche diagnostischen Maßnahmen sind präoperativ erforderlich?
4. Welche operativen Methoden sollten angewandt werden?
5. Welche Maßnahmen sind im Rahmen einer Nachsorge angezeigt?

### **1. Methodik**

Die vorliegende Leitlinie stellt eine Aktualisierung der im April 1999 verabschiedeten „Leitlinie zur Therapie des Hyperparathyreoidismus“ (Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie G86, Heft 04/1999) dar.

Nach den Vorgaben für eine S2k-Leitlinie gemäß der AWMF-Klassifikation wurden die bisherigen Leitlinienempfehlungen auf der Basis systematischer Literaturrecherchen und -bewertungen überprüft und vollständig überarbeitet. Grundlage dieses Prozesses war das Regelwerk der AWMF (<http://www.awmf-leitlinien.de>) sowie die im Deutschen Instrument

zur methodischen Leitlinien-Bewertung von AWMF und ÄZQ (DELBI, <http://www.delbi.de>) formulierten Anforderungen.

### **1.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe, Beteiligung von Interessengruppen**

Die Organisation der Leitlinienentwicklung wurde übernommen von:

Prof. Dr. T. Weber, Mainz (Koordination, Moderation, Evidenzrecherche und -bewertung)

Prof. Dr. K. Lorenz, Halle (Koordination, Moderation, Evidenzrecherche und -bewertung)

Prof. Dr. C. Dotzenrath, Wuppertal (Koordination, Moderation, Evidenzrecherche und -bewertung)

Auf der Mitgliederversammlung der CAEK-Arbeitstagung im November 2017 wurden alle Mitglieder aufgerufen, sich an der Erstellung der S2k-Leitlinie zu beteiligen und sich bei Interesse zur Mitarbeit bei den Koordinatorinnen zu melden. Die Leitliniengruppe wurde basierend auf den Rückmeldungen von den Koordinatorinnen einberufen.

Gemäß den AWMF-Vorgaben wurde sie multidisziplinär und für den Adressatenkreis repräsentativ zusammengesetzt.

Primär wurde die bestehende Leitlinie (Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie G86, Heft 04/1999) herangezogen. Zur Aktualisierung der Leitlinie wurde zunächst eine Expertenkommission der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) einberufen. Zur ständigen fachjuristischen Beratung wurde Herr Rechtsanwalt P. Schabram, Freiburg, als externer Experte in die Leitliniengruppe berufen. Anschließend wurden die beteiligten Fachgesellschaften für Endokrinologie, Nephrologie, Nuklearmedizin, Onkologie und Pathologie kontaktiert. Die Vorstände der Fachgesellschaften und Organisationen nominierten Experten zur inhaltlichen Arbeit an der Leitlinie und bestätigten schriftlich deren Stimmrecht für die Konsentierung der Leitlinieninhalte (Mandat).

Das Projekt wurde am 18.11.2019 über das Anmeldeeregister der AWMF im Internet ([www.awmf-leitlinien.de](http://www.awmf-leitlinien.de), AWMF-Registernummer 088-009) angemeldet und nachfolgend öffentlich ausgeschrieben, um interessierten Gruppen eine Beteiligung und/oder

Kommentierung zu ermöglichen. Die Repräsentativität der Gruppe zur Entwicklung der S2k-Leitlinie wurde durch die Leitliniengruppe geprüft.

Die einzelnen Teilbereiche der Leitlinie, inklusive Empfehlungen und Erläuterungstexte, wurden durch 10 Arbeitsgruppen erstellt. Diese Empfehlungen wurden von den Koordinatorinnen zusammengefasst. Alle Beteiligten erhielten das Manuskript der aktualisierten Leitlinie am 18.05.2020 zur ersten Durchsicht. Gleichzeitig wurden die Empfehlungen zur schriftlichen Delphi-Abstimmung an alle Beteiligten versandt.

Nach Eingang und Auswertung der Delphi-Bögen fand am 30.10.2020, aufgrund der bestehenden Corona-Pandemie, eine online-Konsensuskonferenz statt, um die Empfehlungen final abzustimmen.

Eine vollständige Liste der Zusammensetzung der Leitliniengruppe der CAEK sowie der benannten Vertreter der Fachgesellschaften und der Teilnehmer der Konsensusitzung ist der nachfolgenden Aufstellung zu entnehmen.

#### **Arbeitsgruppe Leitlinie der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie der DGAV**

Prof. Dr. Detlef K. Bartsch, Marburg

Prof. Dr. Cornelia Dotzenrath, Wuppertal

Prof. Dr. Dr. h.c. mult. Henning Dralle, Essen

PD Dr. Oleg Heizmann, Rotenburg

Prof. Dr. Michael Hermann, Wien

Prof. Dr. Katharina Holzer, Marburg

PD Dr. Reto M. Kaderli, Bern

PD Dr. Elias Karakas, Krefeld

Prof. Dr. Jochen Kußmann, Hamburg

PD Dr. Roland Ladurner, München

Prof. Dr. Kerstin Lorenz, Halle

Dr. Thomas Negele, München

Prof. Dr. Bruno Niederle, Wien

Prof. Dr. Nada Rayes, Leipzig

Prof. Dr. Philipp Riss, Wien

RA Peter Schabram, Freiburg

PD Dr. Stefan Schopf, Bad Aibling

Prof. Dr. Thomas Steinmüller, Berlin

Prof. Dr. Wolfgang Timmermann, Hagen

Prof. Dr. Arnold Trupka, Starnberg

Dr. Christian Vorländer, Frankfurt/Main

Dr. Sabine Wächter, Marburg

Prof. Dr. Jens Waldmann, Hamburg

Prof. Dr. Frank Weber, Essen

Prof. Dr. Theresia Weber, Mainz

PD Dr. Corinna Wicke, Luzern

Prof. Dr. Andreas Zielke, Stuttgart

**Benannte Vertreter der Fachgesellschaften:**

Prof. Dr. Ralf Schmidmaier, München, Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Prof. Dr. Markus Ketteler, Stuttgart, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)

Prof. Dr. Markus Luster, Marburg, Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN)

Prof. Dr. Christine Dierks, Deutsche Gesellschaft für Onkologie (DGO)

Prof. Dr. Kurt W. Schmid, Essen, Deutsche Gesellschaft für Pathologie (DGP)

Angefragt wurden zusätzlich die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) und die Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ). Den Vertretern beider Fachgesellschaften war die aktive Teilnahme an der Leitlinie aufgrund anderweitiger Verpflichtungen jedoch nicht möglich.

Die Einholung der Patientensicht durch eine Selbsthilfegruppe oder Patientenvereinigung war nicht möglich, da keine organisierte Patientenvertretung zum Thema „Hyperparathyreoidismus“ identifiziert werden konnte. Die Berücksichtigung der Bedürfnisse der betroffenen Patienten war jedoch ein wichtiges Anliegen, das sich in allen Kapiteln und Empfehlungen der Leitlinie widerspiegelt.

**Teilnehmer der Video-Konsensussitzung am 30.10.2020, 10:00 - 14:30 Uhr:**

Dr. C. Muche-Borowski, AWMF, Moderatorin der Konsensussitzung - ohne Stimmrecht

Prof. Dr. Cornelia Dotzenrath, Wuppertal

PD Dr. Oleg Heizmann, Rotenburg

Prof. Dr. Michael Hermann, Wien

Prof. Dr. Katharina Holzer, Marburg

PD Dr. Reto M. Kaderli, Bern

PD Dr. Elias Karakas, Krefeld

Prof. Dr. Jochen Kußmann, Hamburg

PD Dr. Roland Ladurner, München

Prof. Dr. Kerstin Lorenz, Halle

Dr. Thomas Negele, München

Prof. Dr. Bruno Niederle, Wien

Prof. Dr. Nada Rayes, Leipzig

Prof. Dr. Philipp Riss, Wien

RA Peter Schabram, Freiburg - ohne Stimmrecht

PD Dr. Stefan Schopf, Bad Aibling

Prof. Dr. Thomas Steinmüller, Berlin

Prof. Dr. Wolfgang Timmermann, Hagen

Prof. Dr. Arnold Trupka, Starnberg

Dr. Christian Vorländer, Frankfurt/Main

Dr. Sabine Wächter, Marburg

Prof. Dr. Jens Waldmann, Hamburg

Prof. Dr. Theresia Weber, Mainz

PD Dr. Corinna Wicke, Luzern

Prof. Dr. Andreas Zielke, Stuttgart

**1.2. Formulierung der Empfehlungen und Konsensusfindung**

Als Grundlage diente die bestehende S1-„Leitlinie zur Therapie des Hyperparathyreoidismus“ des Jahres 1999 (Mitteilungen der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Heft 04/1999, G86).

Auf dieser aufbauend wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, auf der die Aktualisierung der Datenlage und Erstellung der S2k-Leitlinie basierte. Eine Pubmed-Recherche mit den Schlüsselwörtern "guidelines" AND "primary hyperparathyroidism" AND "surgery" und "guidelines" AND "secondary hyperparathyroidism" AND „surgery“ wurde für den Zeitraum von 1/2009 – 03/2020 durchgeführt. Die identifizierten Publikationen stellten jedoch nur zu einem kleineren Teil tatsächlich evidenz-basierte Studien zur Chirurgie des Hyperparathyreoidismus dar und waren daher nur bedingt verwertbar. Klinische Studien zur operativen Therapie des primären und renalen Hyperparathyreoidismus lagen überwiegend nur als retrospektive, meist unizentrische Arbeiten (Evidenzlevel III) vor und nur in geringer Zahl als randomisierte prospektive Studien (Evidenzlevel I und II). Die Empfehlungen der American Association of Endocrine Surgeons (AAES) des Jahres 2016 stellen derzeit weiterhin die umfangreichste Literaturanalyse mit Bewertung der Evidenzlevel zur Therapie des primären Hyperparathyreoidismus dar (1).

Die neue S2k-Leitlinie wurde in Anlehnung an die Empfehlungen der American Association of Endocrine Surgeons (AAES) und der Leitlinie der KDIGO (The Kidney Disease: Improving Global Outcomes) 2017 zur Diagnose und Behandlung des renalen Hyperparathyreoidismus, sowie publizierter Metaanalysen und Originalarbeiten erarbeitet. Die zur Erstellung der Leitlinie herangezogenen Studien sind im Literaturverzeichnis gelistet.

Bei der Darstellung der Inhalte wurde zwischen Kernaussagen/Schlüsselempfehlungen, deren Herleitung und der Darstellung der Primärliteratur (Evidenzangaben) unterschieden. Bei den Empfehlungen wird zwischen Empfehlungsgraden unterschieden, deren Qualität bzw. Härte durch die Formulierung (z.B. "soll", "sollte", "kann") graduiert wird.

Empfehlungen *gegen* eine Intervention werden entsprechend sprachlich ausgedrückt. In der Regel bestimmt die Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) den Empfehlungsgrad. Das heißt, eine Empfehlung auf Basis einer mittleren Evidenzstärke ist in der Regel mit einem mittleren Empfehlungsgrad verknüpft. Die Konsensstärke wurde mit starkem Konsens (>95% Zustimmung, +++), Konsens (>75-95% Zustimmung, ++) oder mehrheitliche Zustimmung (50-75% Zustimmung, +), entsprechend dem AWMF-Regelwerk klassifiziert. Alle Empfehlungen wurden mit starkem Konsens oder im Konsens verabschiedet.

**Ablauf des Konsensusverfahrens:**

- Initiierung von 10 Arbeitsgruppen zur Aktualisierung/Überarbeitung der Bereiche: primärer Hyperparathyreoidismus (Operationsindikation, Operation, postoperativ und Nachsorge), sekundärer Hyperparathyreoidismus (Operationsindikation, Operation, postoperativ und Nachsorge), sekundärer Hyperparathyreoidismus ohne Assoziation zur Niereninsuffizienz, familiärer Hyperparathyreoidismus, primärer Hyperparathyreoidismus bei Kindern und Jugendlichen und Nebenschilddrüsenkarzinom.
- Versendung dieser Arbeitsversion an alle Mitglieder der Leitliniengruppe.
- Registrierung der Stellungnahmen und Alternativvorschläge aller Teilnehmer zu allen Aussagen und Empfehlungen im Einzelumlaufverfahren durch die Koordinatorinnen und Erstellung von Konsenstexten auf der Basis der Vorschläge.
- Vorabstimmung aller Empfehlungen, Empfehlungsgrade sowie der genannten Alternativen durch schriftliches Delphi-Verfahren als Grundlage für die Online-Konsensuskonferenz.
- Zirkulierung des konsentierten Manuskriptes an alle Mitglieder der Leitliniengruppe sowie der Vertreter der mandatierten Fachgesellschaften und Organisationen mit der Möglichkeit zu Stellungnahmen und Alternativvorschlägen.
- Aufgrund der Corona-Pandemie erfolgte am 30.10.2020 eine abschließende online-Konsensuskonferenz unter Beteiligung aller Mitglieder der Leitliniengruppe sowie der Vertreter der Fachgesellschaften und Organisationen mit Diskussion und Abstimmung jeder einzelnen Empfehlung unter neutraler Moderation durch eine AWMF-Leitlinienberaterin (Frau Dr. C. Muche-Borowski). Der Ablauf erfolgt als nominaler Gruppenprozess mit Aufruf jeder Empfehlung, Gelegenheit zu Rückfragen, Erfassung und Zusammenführung von Änderungsanträgen durch die Moderatorin, Abstimmung über ursprüngliche Formulierung und jeden begründeten Änderungsantrag.
- Die Abstimmung jeder einzelnen Empfehlung bei der online-Konferenz wurde nach abschließender redaktioneller Durchsicht der Empfehlungsformulierung und der Erläuterungstexte in offener Abstimmung konsentiert. Dabei wurde für jede einzelne Empfehlung die Zustimmungs- bzw. Ablehnungsquote erfasst und niedergelegt. In diesem Prozess sind auch Widersprüche und Änderungsvorschläge in einem neuerlichen Abstimmungsprozess abschließend konsentiert worden. Alle Empfehlungen wurden im

"starken Konsens" (Zustimmung von >95% der Teilnehmer) oder im Konsens (Zustimmung von >75% der Teilnehmer) verabschiedet.

- Überarbeitung der Erläuterungstexte zu den konsentierten Empfehlungen durch einzelne Arbeitsgruppen.
- Zusammenführung des Manuskriptes durch Koordinatorinnen.
- Zirkulieren des Manuskriptes an alle Mitglieder der Leitliniengruppe zur finalen Durchsicht und abschließenden Konsentierung/Vorlage des Manuskriptes beim Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) mit der Möglichkeit zu Stellungnahmen und Alternativvorschlägen. Verabschiedung der finalen Version der Leitlinie durch die Vorstände der beteiligten Fachgesellschaften. Die konsentierten Empfehlungen wurden dabei nicht geändert.

### **1.3 Verbreitung, Implementierung und Evaluierung**

Die S2k-Leitlinie „Operative Therapie des primären und renalen Hyperparathyreoidismus“ wird als Langversion einschließlich Leitlinienreport kostenfrei über die Internetseite der AWMF zur Verfügung gestellt.

Darüber hinaus wird sie im folgenden Format publiziert:

Kurzversion fachspezifisch in einer englischsprachigen Zeitschrift mit Peer-review-Verfahren (z.B. Langenbecks Arch Surg).

### **1.4 Finanzierung der Leitlinie und Darlegung möglicher Interessenskonflikte**

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit. Fördermittel wurden nicht bereitgestellt.

Den Autoren und Teilnehmern am Konsensusverfahren ist sehr zu danken für ihre ausschließlich ehrenamtliche Arbeit.

Alle Teilnehmer der online-Konsensuskonferenz bzw. Autoren legten Interessenskonflikte anhand eines Formblatts dar, um der Gefahr von Verzerrungen entgegenzutreten, das zu Beginn der Arbeit an den Leitlinien von allen Teilnehmern ausgefüllt und an die Koordinatorinnen übermittelt wurde. Die Erklärungen liegen den Leitlinienkoordinatorinnen

und der AWMF vor, wurden von diesen gemeinsam bewertet und sind im Anhang dargestellt. Doppelabstimmungen aufgrund von Teilnehmern, für die in Bezug auf die jeweils abzustimmende Empfehlung ein relevanter Interessenkonflikt festgestellt wurde (Mitgliedschaft in einem Advisory Board, Beratertätigkeit oder Eigentümerinteressen) und sich der Stimme hätten enthalten müssen, waren nicht erforderlich. Die Teilnahme an Advisory Boards bezieht sich in nahezu allen Fällen auf eine Teilnahme an einem Board der Firma Shire zur Einführung des Medikaments Natpar. Hierzu gibt es keine Empfehlung in der Leitlinie, das Medikament wird nur kurz und nicht namentlich auf S. 55 (unten) erwähnt, in Form der Zulassungsstudie zitiert und eher kritisch bewertet. Eine Einflussnahme ist hieraus nicht abzuleiten.

### **1.5. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren**

Die Leitlinie wird laufend aktualisiert. Spätestens Ende des Jahres 2024 erfolgt eine vollständige Revision. Verantwortlich für das Aktualisierungsverfahren sind die Koordinatorinnen (Kontaktadresse: Prof. Dr. Theresia Weber, Klinik für Endokrine Chirurgie, Katholisches Klinikum Mainz, An der Goldgrube 11, 55130 Mainz). Neu erscheinende wissenschaftliche Erkenntnisse werden von der Leitliniengruppe beobachtet und sich hieraus ergebende zwischenzeitliche Neuerungen/Korrekturen als Addendum publiziert (Internetversion, Fachzeitschriften). Gültig ist nur die jeweils neueste Version gemäß dem AWMF-Register. Kommentierungen und Hinweise für den Aktualisierungsprozess aus der Praxis sind ausdrücklich erwünscht und können an die o.g. Kontaktadresse gerichtet werden.

### **1.6. Präambel**

Der Hyperparathyreoidismus (HPT) wird durch eine Überfunktion einer oder mehrerer Nebenschilddrüsen verursacht. Durch eine vermehrte Parathormonsekretion kommt es, bei der häufigsten Form, dem primären Hyperparathyreoidismus (pHPT), zu einer Hyperkalzämie und einer hoch normalen oder vermehrten Calciumausscheidung im Urin. Die häufigste Ursache des pHPT stellt ein Adenom einer Nebenschilddrüse dar. Ursache des

renalen/sekundären Hyperparathyreoidismus ist meist eine chronische Niereninsuffizienz mit reaktiver Vergrößerung der Nebenschilddrüsen.

Der pHPT ist die häufigste Ursache einer Hyperkalzämie. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr, wobei auch Kinder und Jugendliche betroffen sein können. Bei den jungen Patienten sind Jungen und Mädchen gleichermaßen betroffen, bei den Erwachsenen überwiegt das weibliche Geschlecht.

In den vergangenen 20 Jahren hat vor allem beim pHPT in Bezug auf die Diagnose, Lokalisationstechniken pathologischer Nebenschilddrüsen und die operative Therapie ein erheblicher Wandel stattgefunden, der in der vorliegenden Leitlinie analysiert und hinsichtlich seiner Evidenz bewertet werden soll. Auch neue Verfahren wie die humangenetischen Untersuchungen bei den seltenen hereditären Formen und Empfehlungen zur Therapie des pHPT bei Kindern und Jugendlichen wurden in die Leitlinie aufgenommen.

Das Ziel der Leitlinie ist es, allen klinisch tätigen Ärzten und insbesondere Chirurgen, eine aktuelle Übersicht über die diagnostischen Methoden zum sicheren Nachweis eines pHPT zu geben, die peri- und intraoperativen Behandlungsmöglichkeiten darzustellen und Empfehlungen für das postoperative Management zu geben.

## **2. Primärer Hyperparathyreoidismus**

### **2.1 Diagnose und Operationsindikation**

#### **2.1.1 Epidemiologie und Pathogenese**

##### **Epidemiologie**

Der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) ist eine der häufigsten endokrinen Erkrankungen. Hierbei sind Frauen 3 bis 4mal mehr betroffen als Männer. Die Prävalenz des pHPT liegt für Frauen bei bis zu 3 - 5% und nimmt mit steigendem Alter zu (2-4). Trotz widersprüchlicher Daten einzelner Arbeitsgruppen beschreiben Arbeiten aus Skandinavien eine deutliche Häufung des pHPT bei Frauen und mit steigendem Lebensalter (2, 5). Diese Ergebnisse werden auch in Publikationen aus den USA (3) und Schottland (6) bestätigt. Die Prävalenz des pHPT bei schwedischen Männern beträgt 0,73% (7).

## Pathogenese

In 85% - 90% wird der pHPT durch ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom verursacht, Doppeladenome sind selten. Die Ursache des sporadischen pHPT ist weitgehend unbekannt. Hyperplasien mehrerer oder aller vier Nebenschilddrüsen liegt häufig eine genetische Ursache zugrunde. In  $\leq 1\%$  der Fälle liegt ein Nebenschilddrüsenkarzinom vor.

Zu den genetischen Veränderungen oder Veränderungen auf molekularer Ebene als Ursache eines pHPT zählen Mutationen im MENIN-Gen (multiple endokrine Neoplasie Typ 1, MEN 1), Mutationen im RET- Proto-Onkogen (MEN 2a-Syndrom), Veränderungen im PRAD1 Proto-Oncogen sowie die Mutation im CDC73 (früher HRPT2) Tumor-Suppressor-Gen. Bezüglich detaillierter Informationen zu genetischen Ursachen und dem familiären HPT (FHPT) wird auf Kapitel 4 verwiesen.

Eine Exposition gegenüber ionisierender Strahlung erhöht das Risiko für einen pHPT. Die Datenlage zum Einfluss ionisierender Strahlen beruht vor allem auf epidemiologischen Studien nach nuklearen Katastrophen wie Hiroshima und Nagasaki oder dem Atomunfall in Tschernobyl. Hier zeigte sich sowohl die Häufung eines pHPT bei Überlebenden des Atombombenabwurfs als auch ein Anstieg der Prävalenz in Abhängigkeit von der Strahlendosis, dem Abstand vom Epizentrum der Explosion sowie dem Alter der Menschen (8, 9). Auch bei Arbeitern, die nach dem Reaktorunglück in Tschernobyl einer erhöhten Strahlendosis ausgesetzt waren, fand sich ein erhöhtes Risiko einen pHPT zu entwickeln (10). Bei Patienten, bei denen eine Radiotherapie des Halses zur Behandlung eines Malignoms erfolgte, wurde ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen pHPT beobachtet (11).

Die Latenz bis zur Entwicklung eines radiogen-induzierten pHPT kann bis zu 25 - 40 Jahre betragen (12). Intraoperativ finden sich nach zervikaler Radiatio sowohl solitäre Nebenschilddrüsenadenome als auch Mehrdrüsenerkrankungen.

Auch eine Lithiummedikation, die zur Therapie bipolarer Störungen oder einer Depression eingesetzt wird, kann zu einem pHPT führen und sollte präoperativ erfragt werden. Wie Lehmann et al. (13) in einer Meta-Analyse zeigten, wurde bei 71 Patienten nach einer Lithiumeinnahme über einen Zeitraum von 2 Monaten bis 32 Jahren, in 59% intraoperativ ein Nebenschilddrüsenadenom und in 41% eine Mehrdrüsenhyperplasie nachgewiesen. Pathophysiologisch wird dies durch eine vermehrte renale Rückresorption von Calcium, eine

Veränderung des Schwellenwertes des Calcium-Sensing-Rezeptors und eine initial verminderte Parathormon (PTH)-Sekretion erklärt, die schließlich bei lang andauernden Hyperkalzämien zu einer Hyperplasie und Volumenzunahme der Nebenschilddrüsen führt (14, 15).

Als erste Maßnahme bei Nachweis einer Lithium-induzierten Hyperkalzämie sollte, falls aus psychiatrischer Sicht vertretbar, die Einnahme von Lithium beendet werden. Führt dies zu keiner Normalisierung der Serumcalcium- und PTH-Werte, wird die Indikation zur Operation und bilateralen Exploration der Nebenschilddrüsen gestellt. Bei 32% - 62% der Fälle mit einem durch Lithium-bedingten pHPT findet sich intraoperativ eine Mehrdrüsenerkrankung (13, 16-18). Eine intraoperative PTH-Bestimmung wird empfohlen (17).

### **2.1.2 Diagnose, Differentialdiagnose und präoperative Abklärung**

Ziel der biochemischen Diagnostik ist der Nachweis einer autonomen Sekretion des intakten PTH mit erhöhtem Serumcalcium und inadäquat hohem PTH. Da Einflussgrößen auf das Serumcalcium vielfältig und Schwankungen häufig sind, sollte die erhöhte Serumcalciumkonzentration zur Sicherung der Diagnose durch mindestens eine wiederholte Untersuchung mit zeitgleicher Abnahme des intakten PTH bestätigt werden. Die Serumcalciumkonzentration kann aufgrund der überwiegenden Bindung an Albumin bei verminderten Albuminwerten mit der folgenden Formel berechnet werden: Korrigiertes Calcium (mmol/l) = Serumcalcium (mmol/l) - 0,025 x Albumin (g/l) +1.

Das Serumphosphat ist niedrig normal oder erniedrigt.

Zur Abgrenzung einer Familiären Hypokalziurischen Hyperkalzämie (FHH) kann die Calciumausscheidung im 24-Stunden-Urin bestimmt werden. Typisch für die FHH ist eine verminderte Calciumausscheidung, bzw. ein erniedrigter Quotient aus Calcium-Clearance/Kreatinin-Clearance: Ein Quotient <0,01 spricht für eine FHH; ein Quotient >0,02 für einen pHPT. Bei erniedrigter Calciumausscheidung im 24-Stunden-Urin kann eine autosomal-dominant vererbte FHH durch Nachweis einer Mutation des Calcium-sensing-Rezeptors molekulargenetisch nachgewiesen werden. Bei Nachweis der sehr seltenen

homozygoten Variante dieser Mutation wird ein Auftreten eines schweren pHPT bereits in den ersten Lebenstagen nach der Geburt beschrieben (19, 20).

Die häufigste Ursache für einen reaktiv erhöhten PTH-Wert bei Normokalzämie ist ein Vitamin D -Mangel. Eine Bestimmung des 25(OH)-Vitamin D soll zur Diagnostik eines pHPT grundsätzlich erfolgen, da erniedrigte Vitamin D - Spiegel, die PTH-Sekretion stimulieren. Bei erniedrigtem Vitamin D - Spiegel wird eine präoperative Vitamin D-Substitution empfohlen.

**Empfehlung 1:** Die Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus sollte eine wiederholte Bestimmung des Serumcalciums, des intakten Parathormons, des Kreatinins und des 25(OH)-Vitamin D beinhalten.

Konsensstärke: 92%

**Empfehlung 2:** Die Bestimmung der Calciumausscheidung im 24-Stunden-Urin bei V.a. primären Hyperparathyreoidismus sollte zum Ausschluss einer FHH durchgeführt werden.

Konsensstärke: 92%

### Differentialdiagnosen:

Im Rahmen der Diagnostik sollten folgende Differentialdiagnosen ausgeschlossen werden:

- familiäre hypokalziurische Hyperkalzämie (FHH)
- sekundärer Hyperparathyreoidismus durch unzureichende Vitamin D-Zufuhr
- sekundärer Hyperparathyreoidismus bei renaler Dysfunktion
- medikamentöse Ursachen der Hyperkalzämie (unkontrollierte Calciumeinnahme, Lithium, Thiazid-Diuretika)
- tumorassoziierte Hyperkalzämie
- Sarkoidose
- Vitamin D-Überdosierung.

**Normokalzämischer primärer Hyperparathyreoidismus:**

Nach Ausschluss sekundärer Ursachen eines erhöhten PTH kann, bei gleichzeitig hochnormalem Serumcalcium, die Diagnose eines normokalzämischen pHPT gestellt werden. Häufig liegt bei diesen Patienten eine erhöhte Calciumausscheidung im 24-Stunden-Urin vor.

**Hereditärer pHPT:**

Bei entsprechender Familienanamnese bzw. MEN-assoziierten Tumorerkrankungen sollten eine humangenetische Beratung und ggf. entsprechende Mutationsanalysen (MEN1, MEN2) veranlasst werden. Dies gilt auch für sehr junge Patienten mit einem pHPT.

**2.1.3 Klinik, Charakteristika und Symptome**

Die Klinik des pHPT reicht von subjektiver Beschwerdefreiheit bis hin zu erheblichen körperlichen und psychischen Symptomen. Einige Patienten mit einem pHPT werden auch über biochemische Routineuntersuchungen identifiziert. Diese Patienten haben subjektiv oft keine Symptome.

Die typischen Symptome eines pHPT sind klassische Manifestationen wie eine Nephrolithiasis, Osteoporose oder Osteofibrosis cystica, peptische Ulcera und kognitive bis psychiatrische Symptome. Kognitive Veränderungen wie eine vermehrte Müdigkeit, Konzentrationsstörungen und Stimmungsschwankungen werden häufig erst auf gezieltes Nachfragen berichtet.

**Empfehlung 3:** Die biochemische Diagnose des primären Hyperparathyreoidismus sollte durch eine Anamnese um klassische und assoziierte Symptome des pHPT sowie eine Familienanamnese ergänzt werden.

Konsensstärke: 78%

Eine Nephrolithiasis wird bei 7 - 21% der Betroffenen festgestellt (21-25), wobei jüngere Patienten und das männliche Geschlecht häufiger betroffen sind (25, 26). Studien, in denen

eine Nephrolithiasis nicht nur sonographisch, sondern computertomographisch nachgewiesen wurde, beschreiben Nierensteine und renale Kalzifikationen in 23% - 38% der Fälle (23, 27). Bei ca. 10% lässt sich eine rezidivierende Nephrolithiasis erfragen und bei bis zu 21% wird eine „stille“ Nephrolithiasis festgestellt (24).

Die klassische ossäre Manifestation des primären Hyperparathyreoidismus, der M. Recklinghausen, i.e. die Osteitis fibrosa cystica, wird heute nur noch äußerst selten diagnostiziert. Viele Patienten berichten jedoch über Knochenschmerzen und muskuläre Beschwerden. Eine späte Form der lokal verminderten Knochendichte stellt der sogenannte braune Tumor dar, bei dem es durch eine PTH-induzierte Aktivierung der Osteoklasten zu einer umschriebenen Osteolyse, meist an den Epiphysen der langen Röhrenknochen, der Wirbelsäule oder auch den Rippen kommt. Histopathologisch muss dieser Befund von einem Riesenzelltumor unterschieden werden (28, 29).

Durch die vermehrte PTH-Sekretion kann es zu einer reduzierten Knochendichte in Form einer Osteopenie/Osteoporose oder von Ermüdungsfrakturen vor allem im Bereich der Wirbelsäule oder des Mittelfußes kommen. Die Häufigkeit einer Osteoporose beim pHPT wird mit 21% - 48% (25, 30) angegeben und korreliert mit dem Alter sowie dem weiblichen Geschlecht. Für Patienten mit einem pHPT wird eine Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule, dem Femurkopf und dem distalen Radius mit der DXA-Methode empfohlen. Der größte Verlust an Knochensubstanz wird am distalen Radius beschrieben, der geringste im Bereich der Lendenwirbelsäule (31).

**Empfehlung 4:** Eine Bestimmung der Knochendichte kann erfolgen. Diese soll an der Lendenwirbelsäule oder dem Femurkopf und dem distalen Radius mit der DXA-Methode durchgeführt werden.

Konsensstärke: 100%

Bestandteil der Klinik des pHPT sind vielfach zugleich neuromuskuläre und neuropsychiatrische Veränderungen. Neuromuskulär dominiert eine Schwäche der

proximalen Extremitätenmuskeln, die von den Betroffenen als allgemeine muskuläre Schwäche und/oder eine rasche muskuläre Ermüdbarkeit bereits bei geringer Belastung wahrgenommen wird (32, 33).

Die dominierenden neuropsychiatrischen Zeichen bestehen in kognitiven Einschränkungen, Störungen der Konzentration und Merkfähigkeit, Störungen des Schlafs, Fatigue und unzweifelhaft auch einer depressiven Stimmungslage bis hin zu Angststörungen (34-40). Diese Symptome erfordern eine differenzierte Anamnese und ggf. den Einsatz spezifischer Fragebögen, denn sie müssen keinesfalls präoperativ klinisch vordringlich sein, können aber die Indikation zur Parathyreoidektomie unterstützen (37).

### **Asymptomatischer primärer Hyperparathyreoidismus**

Liegt ein biochemischer, aber minimal- oder asymptomatischer pHPT vor, sollte eine weiterführende Diagnostik zum Ausschluss/Nachweis einer renalen Beteiligung oder einer Minderung der Knochendichte erfolgen (1). Die dabei erhobenen Befunde können eine zukünftige Verlaufsbeobachtung unterstützen oder eine Indikation zur Operation ermöglichen.

#### **2.1.4 Operationsindikation**

Die Operation ist die einzige kausale Therapie des biochemisch gesicherten pHPT. Sie sichert eine dauerhafte, effektive und ressourcenschonende Behandlung der Erkrankung mit hoher Heilungswahrscheinlichkeit (1, 41).

Eine Indikation zur Operation besteht bei biochemisch nachgewiesenem pHPT in Abhängigkeit von der Symptomatik der Patienten und dem Einverständnis zur Operation. Da auch asymptomatische Patienten postoperativ häufig über eine Verbesserung ihrer Lebensqualität berichten, sollte nach Diagnose eines pHPT immer auch eine Vorstellung bei einem erfahrenen Chirurgen zur Besprechung der Möglichkeiten und Risiken einer Nebenschilddrüsenoperation erfolgen (1, 33, 37, 40).

Bei jungen Patienten besteht immer die Indikation zur Operation, da eine lebenslange

Verlaufskontrolle der Erkrankung erforderlich wäre. Aufgrund der noch über viele Jahre zu erwartenden Hyperkalzämie und des erhöhten PTH besteht die Gefahr von Langzeitschäden vor allem des ossären und renalen Systems, aber auch ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die in Konsensuskonferenzen (42, 43) und der aktuellen amerikanischen Leitlinie (1) genannte Altersgrenze von 50 Jahren bezieht sich nahezu ausschließlich auf die Arbeit von Silverberg et al. (44). Die Autoren beschreiben eine Progression des pHPT bei 9 von 39 (23%) Patienten > 50 Jahre mit einem zunächst asymptomatischen pHPT im Gegensatz zu 8 von 13 Patienten (62%), die zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 50 Jahre alt waren. Für eine Altersgrenze von 50 Jahren besteht deshalb und auch nach ausführlicher Literaturanalyse, gegenwärtig keine ausreichende Evidenz.

Eine Indikation zur Operation des pHPT besteht somit altersunabhängig.

Eine gesicherte, kongruente Lokalisationsdiagnostik erleichtert die Operationsplanung und die Patientenaufklärung, ist aber keine Voraussetzung für die Diagnose und Indikationsstellung.

**Empfehlung 5:** Die Operation ist die einzig kurative Therapie des primären Hyperparathyreoidismus. Patienten mit einem pHPT sollten unabhängig von ihrem Alter operiert werden.

Eine Beobachtung des pHPT kann ausnahmsweise bei asymptomatischen Patienten mit gering erhöhten Calciumwerten erfolgen.

Konsensstärke: 94%

### **Primärer Hyperparathyreoidismus in der Schwangerschaft**

Bei Schwangeren mit einem pHPT sollte die Indikation zur Operation in Abhängigkeit von der Höhe des Serumcalciums, der Schwere der Symptome und dem Risikoprofil der Mutter, bevorzugt im 2. Trimenon geplant werden (45). In der Literatur werden bei Beobachtung eines pHPT bei Schwangeren in unizentrischen Studien signifikant mehr Komplikationen für Mutter und Kind berichtet. In vergleichenden Studien (medikamentöse Therapie versus Operation) wurden bei nicht operierten Patientinnen mehr gastrointestinale Beschwerden (46) sowie

Präeklampsie und Frühgeburten (47) beschrieben. Ein Einzelfallbericht (48) schildert einen Todesfall einer 24jährigen Schwangeren mit pHPT, die aufgrund einer akuten nekrotisierenden Pankreatitis verstarb.

**Empfehlung 6:** Bei Schwangeren mit einem pHPT kann eine Operation im 2. Trimenon erfolgen.

Konsensstärke: 92%

### **Nephrolithiasis und Nephrokalzinose**

Der Nachweis einer Nephrolithiasis/Nephrokalzinose, einer Hypercalciurie oder auch einer verminderten glomerulären Filtrationsrate stellen eine eindeutige Indikation zur Operation des pHPT dar. Nach erfolgreicher Parathyreoidektomie besteht nur noch ein Risiko von 1,5%, erneut eine Nephrolithiasis zu entwickeln, auch wenn in einer britischen Studie postoperativ keine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate zu verzeichnen war (49). Eine dänische Registerstudie (26) zeigte, dass nach 10 Jahren postoperativ, für Patienten mit einem operativ therapierten pHPT, im Vergleich zu einer alters- und geschlechtskorrelierten Vergleichsgruppe, kein höheres Risiko mehr bestand Nierensteine zu entwickeln. Durch eine operative Therapie des pHPT gelingt es, den Prozess einer kontinuierlichen renalen Schädigung zu stoppen.

**Empfehlung 7:** Bei Nachweis einer Nephrolithiasis/Nephrokalzinose sollte die Indikation zur Operation gestellt werden.

Konsensstärke: 100%

### **Osteoporose**

Eine Osteoporose (Knochendichte mit einem T-Score  $\leq -2.5$ , unabhängig von der Lokalisation) und eine positive Anamnese für Frakturen, vor allem im Bereich der Wirbelsäule, nach

Bagateltraumen oder Ermüdungsbrüche bei pHPT stellen eine Indikation zur Nebenschilddrüsenoperation dar. Durch die Entfernung einer oder mehrerer hyperfunktioneller Nebenschilddrüsen kommt es nachweislich zu einer signifikanten Remineralisation des Knochens (50-53).

Eine prospektiv randomisierte Studie mit einer Nachbeobachtungsdauer von 5 Jahren (54) zeigte eine signifikante Besserung der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule und des Femurkopfes nach operativer Therapie eines pHPT im Vergleich zur Verlaufsbeobachtung. In der Beobachtungsgruppe kam es bei 5 von 55 Patienten, mit einem Durchschnittsalter von 62,8 Jahren zum Auftreten von Wirbelkörperfrakturen.

Eine retrospektive Studie (55) berichtete über ein signifikant reduziertes Frakturrisiko nach Parathyreoidektomie. In einem Zeitraum von 10 Jahren kam es bei 19% der Patienten mit einem nicht behandelten pHPT zum Auftreten einer Fraktur im Gegensatz zu nur 6% nach Parathyreoidektomie. Eine dänische Studie demonstrierte einen postoperativen Rückgang des Frakturrisikos, das ein Jahr nach Parathyreoidektomie dem der Normalbevölkerung entsprach (56).

**Empfehlung 8:** Bei einer Osteoporose (T-Score  $\leq -2.5$ ) und Frakturen, insbesondere der Wirbelsäule, nach Bagateltraumen oder Ermüdungsbrüchen sollte eine Parathyreoidektomie erfolgen.

Konsensstärke: 92%

### **Psychische und neurokognitive Veränderungen**

Bei exakter Erhebung der Anamnese berichten viele Patienten über psychische und neurokognitive Veränderungen wie vermehrte Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Schlafstörungen, Antriebslosigkeit, Angst und Stimmungsschwankungen bis hin zu klinisch manifester Depression und Suizidalität.

Das Auftreten dieser Symptome wird insgesamt häufiger bei Frauen beobachtet und zeigt in nur wenigen Studien eine Korrelation mit klinischen Parametern wie Serumcalcium- und/oder PTH-Werten. Multizentrische Untersuchungen zu dieser Thematik mit standardisierten und

validierten Fragebögen zeigten mit Hilfe von Vergleichsgruppen wie z.B. Patienten mit benignen Schilddrüsenerkrankungen, dass eine messbare Depressivität (HADS: 20% pHPT versus 9% Kontrollgruppe, PHQ-9: 17% pHPT versus 7% Kontrollgruppe) präoperativ signifikant häufiger bei pHPT-Patienten auftritt (38).

Die Mehrzahl der prospektiven Studien beschreiben postoperativ eine signifikante Rückbildung von Angst (36, 38) und Depressivität (36, 38, 57-59) sowie eine deutliche Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (34, 38, 60).

Weitere Untersuchungen fanden postoperativ auch eine Verbesserung des verbalen Gedächtnisses (35) und einen Rückgang von Schlafstörungen (40, 61).

**Empfehlung 9:** Bei typischen psychischen und neurokognitiven Symptomen des pHPT sollte eine operative Therapie erfolgen.

Konsensstärke: 92%

### **Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Erkrankungen**

Kardiovaskuläre Erkrankungen führen bei Patienten mit einem unbehandelten pHPT zu schlechteren Überlebensraten (6, 62). In einer dänischen Kohortenstudie mit 3.213 Patienten (56) verstarben in einem Nachbeobachtungszeitraum von 20 Jahren, 37% der nicht operativ behandelten Patienten im Gegensatz zu 31% der Patienten nach Parathyreoidektomie. Schottische Studien von Yu et al. (6, 63) zeigten eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität auch für Patienten mit einem milden pHPT, sowohl im Vergleich zu einer operativ therapierten Gruppe von Patienten (6) als auch zu einer Kontrollgruppe der Normalbevölkerung (63).

Für Patienten mit einem pHPT besteht eine erhöhte Inzidenz von arterieller Hypertonie (62, 64-66), Myokardinfarkt (62), linksventrikulärer Hypertrophie (64, 67), Herzrhythmusstörungen, kardiovaskulärer Insuffizienz und Herzversagen (62, 68) sowie zerebralem Insult (62).

Nilsson et al (64) zeigten an einer kleinen Gruppe von 20 aufgrund eines pHPT operierten Patienten, auch nach 5 Jahren postoperativ, eine anhaltende Verbesserung der linksventrikulären Funktion und einen signifikant reduzierten Abfall der ST-Strecken im Stress-Echokardiogramm. Im Jahr 2015 bestätigte eine Meta-Analyse (67) anhand von 15 Studien

einen signifikanten Rückgang der präoperativen linksventrikulären Hypertrophie 6 Monate nach Parathyreoidektomie. Die stärkste präoperative Korrelation wurde zwischen einer linksventrikulären Hypertrophie und der Höhe der PTH-, nicht aber der Calciumwerte beschrieben. Für Patienten mit einem milden pHPT zeigte sich in einer schwedischen Studie (69) kein Unterschied der kardialen Funktion im Vergleich zu einer alterskorrelierten Vergleichsgruppe.

Auch in einer prospektiven Studie an 3.731 Männern, die 13 Jahre lang nachbeobachtet wurden, zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen erhöhten PTH-Werten ( $\geq 55,6$  pg/ml) und einem erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz (68).

Eine Verbesserung der arteriellen Hypertonie nach Parathyreoidektomie wird in Studien kontrovers diskutiert. Vestergaard et al. (62) konnten keinen Einfluss der Parathyreoidektomie auf eine bestehende Hypertonie zeigen und begründeten dies mit irreversiblen renalen und vaskulären Veränderungen, die nicht mehr zu beeinflussen waren. Graff-Baker et al. (70) beschrieben dagegen nicht nur einen postoperativ reduzierten mittleren arteriellen Blutdruck, sondern auch eine Reduktion der antihypertensiven Medikation.

Insgesamt führt ein unbehandelter pHPT zu einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität. Erhöhte Parathormonwerte gelten als gesicherte Ursache für eine linksventrikuläre Hypertrophie und reduzierte kardiale Funktion. Zusammengefasst kann die Operation eines klinisch manifesten pHPT die kardiovaskuläre Funktion und eine arterielle Hypertonie postoperativ verbessern. Für den milden pHPT ist dies nicht eindeutig nachgewiesen.

### **2.1.5 Lokalisationsdiagnostik**

Die präoperative Lokalisationsdiagnostik und deren Ergebnis haben keinen Einfluss auf die Diagnose eines pHPT oder die Indikationsstellung zur Operation, die auch bei Patienten mit negativer Lokalisationsdiagnostik grundsätzlich besteht (1). Eine erfolgreiche Lokalisationsdiagnostik ermöglicht jedoch einen fokussierten oder minimal-invasiven operativen Zugangsweg (71), erhöht die Heilungsraten (72-74) und reduziert das Auftreten eines postoperativen Hypoparathyreoidismus (75).

**Empfehlung 10:** Die präoperative Lokalisationsdiagnostik beeinflusst weder die Diagnose noch die Operationsindikation bei laborchemisch gesichertem pHPT. Eine positive Lokalisationsdiagnostik dient der Wahl des OP-Verfahrens.

Konsensstärke: 96%

### **Sonographie und Sestamibi-Szintigraphie:**

Zur Planung der fokussierten Operation eines pHPT erfolgen derzeit am häufigsten eine präoperative Sonographie und eine Sestamibi-Szintigraphie in SPECT- bzw. SPECT/CT-Technik (71). Der Nachweis hyperfunktioneller Nebenschilddrüsen korreliert für beide Modalitäten mit der Expertise des Untersuchers, sodass bei initial negativen Ergebnissen ggf. eine Wiederholung durch einen Spezialisten erfolgen sollte.

**Empfehlung 11:** Zur Planung einer fokussierten Operation des pHPT soll eine morphologische Bildgebung (Sonographie) und kann eine funktionelle Bildgebung (z.B. Sestamibi-Szintigraphie) erfolgen. Sonographisch soll eine zusätzliche Beurteilung der Schilddrüse erfolgen.

Konsensstärke: 100%

Die Lokalisation einer vergrößerten Nebenschilddrüse in der Sonographie gelingt in 43% - 78% (72, 75-78). Eine eingeschränkte Sensitivität besteht vor allem bei atypisch gelegenen Nebenschilddrüsenadenomen: retropharyngeal (79), paraösophageal (80) und mediastinal, aber auch bei gleichzeitiger Struma nodosa. Eine Feinnadelpunktion von Nebenschilddrüsen ist nicht indiziert.

Der Nachweis einer Mehrspeicherung in der Mibi-Szintigraphie wird in 57% - 94% (72, 74-78) erzielt. Positive Ergebnisse in der Mibi-Szintigraphie korrelieren mit dem Gewicht des Nebenschilddrüsenadenoms (75, 81-83), dem histologischen Typ (oxyphile Adenome, 81), der

Höhe der präoperativen Parathormonwerte (81, 82) und erniedrigtem Vitamin D - Spiegel (81, 84). Bei Mehrdrüsenerkrankungen kommt häufig keine oder nur eine hyperfunktionelle Nebenschilddrüse zur Darstellung (72, 74, 85).

Der Operationserfolg beim pHPT korreliert mit dem Nachweis einer hyperfunktionellen Nebenschilddrüse vor allem in der Mibi-Szintigraphie. Bei positiver Mibi-Szintigraphie werden Heilungsraten von 97% - 98% (72, 74) beschrieben, im Gegensatz zu Heilungsraten von 89% - 90% (72, 74) bei negativem Mibi-Befund. Bei negativer Sonographie und Mibi-Szintigraphie verringert sich der Prozentsatz einer erfolgreichen Operation auf 82% - 89% (73, 74).

Bei negativer Sonographie und Mibi-Szintigraphie kann eine bilaterale zervikale Exploration mit etwas reduzierter Heilungsrate erfolgen oder alternativ eine weiterführende Lokalisationsdiagnostik geplant werden. In beiden Fällen ist das Vorgehen individuell mit dem Patienten zu besprechen.

Die Ergänzung der konventionellen Sestamibi-Szintigraphie mit einem SPECT/CT führt zu einer verbesserten Nachweisquote hyperfunktioneller Nebenschilddrüsen. In der Literatur wird über eine Trefferquote von 83% - 97% (83, 86, 87) für das SPECT/CT im Vergleich zur Mibi-Szintigraphie in SPECT-Technik von 77% - 87% (83, 86, 87) berichtet.

**Empfehlung 12:** Eine negative präoperative Lokalisationsdiagnostik korreliert mit geringerem Operationserfolg, sodass weitere Lokalisationsmethoden oder eine primär bilaterale zervikale Exploration mit dem Patienten besprochen werden sollten.

Konsensstärke: 100%

#### **Computertomographie (4D-CT):**

Neue Protokolle zur Durchführung einer 4-dimensionalen Computertomographie (4D-CT) in Dünnschichttechnik unter Berücksichtigung der Kontrastmittelaufnahme und -auswaschung, die sowohl funktionelle als auch exakte anatomische Ergebnisse liefern kann, führten zu einer deutlichen Verbesserung der Darstellung von vergrößerten Nebenschilddrüsen (76). Die Sensitivität der Computertomographie zum Nachweis mindestens einer hyperfunktionellen

Nebenschilddrüse bei Patienten mit pHPT beträgt 81% - 94% (76, 78, 88, 89). Der Vorteil dieser Methode liegt in einer verbesserten Darstellung von Doppeladenomen oder Mehrdrüsenhyperplasien. Ein potentieller Nachteil ist die höhere Strahlenexposition im Vergleich zu anderen Methoden der Lokalisationsdiagnostik.

### **Magnetresonanztomographie (MRT):**

Trotz der Anwendungsmöglichkeit seit mehr als 30 Jahren (90) bleibt die Sensitivität des MRTs mit 43% - 71% (91, 92) hinter denen anderer Methoden zur Lokalisationsdiagnostik zurück. In den bisher nur kleinen Fallserien zum MRT scheint die Detektionsrate vor allem mit der Größe und dem Gewicht von Nebenschilddrüsenadenomen zu korrelieren. Zur Vermeidung einer Strahlenexposition wird das MRT vor allem für spezielle Indikationen wie z.B. die Lokalisationsdiagnostik bei Schwangeren empfohlen.

Erste Publikationen zur Hybrid-Bildgebung mittels C-11-Methionin- oder F-18-Fluorcholin-PET/MR zeigten in sehr kleinen Fallserien, mit Trefferquoten von über 90% deutlich bessere Ergebnisse (93-95).

### **Positronen-Emissions-Tomographie (PET/CT):**

Eine Fusions-Bildgebung aus PET und CT zur Lokalisation von hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen erfolgt heute mit den PET-Tracern C-11-Methionin (96-102) und F-18-Fluorcholin (103-111).

Von 2008 - 2019 wurden 20 Studien zur Anwendung des C-11-Methionin-PET/CTs mit insgesamt 363 HPT-Patienten publiziert, die über eine gepoolte Sensitivität von 83% und einem positiven Vorhersagewert von 95% berichteten (96-103, 112-117). Im Zeitraum von 2014 - 2018 wurden 18 Arbeiten mit 487 aufgrund eines pHPT operierten Patienten veröffentlicht, die präoperativ ein F-18-Fluorcholin-PET/CT erhielten. Die gepoolte Sensitivität des F-18-Fluorcholin-PET/CT betrug 93% bei einem positiven Vorhersagewert von 98% (103-111, 118-122).

Eine vergleichende Analyse beider Patientenkollektive zeigt, dass in der Gruppe der bisherigen Publikationen zum Methionin-PET/CT über eine deutlich größere Anzahl an Rezidiveingriffen, negativen Mibi-Szintigraphien und begleitenden Schilddrüsenpathologien berichtet wurde als in der Gruppe der Patienten, bei denen ein F-18-Fluorcholin-PET/CT erfolgte. Hier wurden

bisher vorwiegend Patienten untersucht, bei denen teilweise bereits eine positive Sonographie und Mibi-Szintigraphie vorlagen und ein Primäreingriff durchgeführt wurde. Ein direkter Vergleich beider PET/CT-Verfahren (103) erfolgte bisher nur in einer sehr kleinen Fallserie (n=15), die bessere Ergebnisse für das C-11-Methionin-PET/CT ergab. Beide Verfahren sind in Bezug auf ihre hohe Treffsicherheit mit großer Wahrscheinlichkeit als gleichwertig zu betrachten.

Der Vorteil des C-11-Methionin PET/CT besteht derzeit in den unmittelbar geringeren Kosten, allerdings ist unter diesem Aspekt das Vorhandensein eines Zyklotrons mit entsprechenden Investitionen zu berücksichtigen. Wesentliche Nachteile des C-11-Methionins bestehen in der kurzen Halbwertszeit und seiner begrenzten Verfügbarkeit im Vergleich zum kommerziell erhältlichen F-18-Fluorcholin. Ein Vorteil des F-18-Fluorcholin könnte in der Darstellung auch von Mehrdrüsenerkrankungen liegen, wobei hierzu bisher nur wenige Fallberichte vorliegen (123). Beide Verfahren haben eine geringere Strahlenbelastung als die Mibi-Szintigraphie und das Mibi-SPECT/CT (124).

Die Kosten beider Untersuchungen werden derzeit von den gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland nur nach Einzelfallprüfung übernommen, was deren Anwendung limitiert.

#### **Selektiver PTH-Halsvenenkatheter:**

Bedingt durch den zunehmenden Erfolg der nuklearmedizinischen und radiologischen Bildgebung beim pHPT nimmt die Bedeutung des selektiven Halsvenenkatheters immer mehr ab. Eine Indikation zum selektiven Halsvenenkatheter, der eine invasive diagnostische Methode mit hoher Strahlenbelastung darstellt, besteht als ultima ratio bei Patienten mit negativer Lokalisationsdiagnostik und Indikation zur Rezidivoperation.

Die Sensitivität des selektiven Halsvenenkatheters beim Rezidiveingriff für eine positive Seitenlokalisierung liegt bei 83%, der positive Vorhersagewert beträgt 93% (125).

Intraoperativ kann eine seitengetrennte Bestimmung von Parathormon aus der Vena jugularis interna beidseits, eine Maßnahme zur Seitenlokalisierung eines Nebenschilddrüsenadenoms darstellen, vorausgesetzt die drainierende Vene des Adenoms mündet kranial der Punktionsstelle in die V. jugularis int. ein (165).

### 2.1.6 Präoperatives Management

Das präoperative Management ist je nach Dringlichkeit des Eingriffs zu planen. Unterschieden werden sollte zwischen einer elektiv geplanten Operation, einer zeitnahen Operation und dem Notfalleingriff der hyperkalzämischen Krise.

In der elektiven Situation umfasst das präoperative Management von Patienten mit pHPT, neben den allgemeingültigen Fragen, wie Antibiotika- und Thromboseprophylaxe, vor allem die Frage einer präoperativen Supplementation von Vitamin D.

Auf eine Anleitung zu körperlicher Aktivität, die nachweislich die Knochenresorption reduziert und auf eine ausreichende Trinkmenge zur Minderung des Risikos einer Nephrolithiasis, sollte hingewiesen werden.

#### Vitamin D

Patienten mit einem pHPT haben häufig einen Vitamin D-Mangel. Da dies zur Stimulation der Parathormonsekretion führt, sollte bei einem 25(OH)-Vitamin D-Spiegel <20ng/ml eine Vitamin D-Supplementation erfolgen (126, 127). Die Gabe von Vitamin D kann jedoch zu einer Verschlechterung der Hyperkalzämie und Zunahme der Hyperkalziurie führen, sodass Kontrollen des Serum- und des Urincalciums notwendig sind.

Aktuell wird eine Vitamin D Gabe von 600 bis 1000 IU/Tag bei Erwachsenen empfohlen (128).

**Empfehlung 13:** Liegt der 25(OH)-Vitamin D-Spiegel bei <20 ng/ml kann eine Vitamin D - Substitution erfolgen. Dabei sind kurzfristige Kontrollen des Serumcalciums erforderlich.

Konsensstärke: 100%

Besteht die Indikation zur zeitnahen Operation, kann eine Vitamin D - Substitution auch postoperativ erfolgen. Eine zeitnahe Operation ist indiziert, bei hohen oder rasch ansteigenden Serumcalciumwerten (> 3,0 mmol/l), einer ausgeprägten Symptomatik (z.B. Spontanfrakturen mit fehlender Heilungstendenz) oder auch akuten depressiven Syndromen.

### **Hyperkalzämische Krise**

Eine hyperkalzämische Krise wird definiert als Serumcalciumwert  $>3,5$  mmol/l und/oder akute Organfunktionsstörungen bei pHPT (129). Die hyperkalzämische Krise kann die folgenden Symptome beinhalten: renal: Polyurie, Polydipsie, Exsikkose, Anurie, Nephrolithiasis, Nephrokalzinose; gastrointestinal: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Pankreatitis; kardial: Rhythmusstörungen, QT-Verkürzung im EKG, muskulär: Adynamie, Muskelschwäche, Pseudoparalyse und zerebral: Vigilanzstörungen, Somnolenz, Koma.

Aufgrund der in Einzelfällen beschriebenen Mortalität einer hyperkalzämischen Krise ist ein rascher Therapiebeginn entscheidend für die Prognose (130-132).

Bei Patienten mit pHPT und hyperkalzämischer Krise dient eine medikamentöse Therapie als Vorbereitung für eine rasche Parathyreoidektomie und nicht als definitive Behandlung. Die präoperative medikamentöse Behandlung erfolgt vor allem zur Korrektur der Hypovolämie und einer Steigerung der renalen Kalziumausscheidung. Tritt unter der konservativen Therapie keine rasche Besserung ein, so erfolgt der Eingriff notfallmäßig, ansonsten unverzüglich nach Stabilisierung der Stoffwechsellage. Der optimale Zeitpunkt für die Parathyreoidektomie und das Beenden der medikamentösen Therapie bleibt Gegenstand der Diskussion (133, 134). Letztendlich muss diese Entscheidung anhand der Gesamtsituation interdisziplinär und individuell getroffen werden.

Empfohlen werden eine stationäre Monitorüberwachung und als wichtigste Therapiemaßnahme eine forcierte Diurese mit physiologischer Kochsalzlösung (2-3l/24h). Dies führt zum Ausgleich der Dehydratation und zur Steigerung der renalen Calciumausscheidung. Besonders bei älteren Patienten mit eingeschränkter renaler und/oder kardialer Funktion sollte die Infusion von physiologischer NaCl-Lösung engmaschig kontrolliert und ggf. reduziert werden. Liegt initial schon ein oligurisches bis anurisches Nierenversagen mit intravasaler Volumenüberladung vor, ist die umgehende Notfall-Dialyse mit einem calciumarmen oder calciumfreien Dialysat die Therapie der Wahl. Gleiches gilt, wenn es während der konservativen Therapie zu einer Volumenüberladung kommt oder wenn innerhalb der ersten 6–12 Stunden keine Senkung des Serumcalciums erzielt wird. Durch die Dialyse mit einem calciumarmen Dialysat kann das Serumcalcium schnell und effektiv gesenkt werden (135).

Erst wenn die Hypovolämie ausgeglichen ist, können bis zur Operation die folgenden Maßnahmen erwogen werden:

1. Die Gabe von Schleifendiuretika (z. B. Furosemid oder Torasemid) bewirkt eine vermehrte renale Calciumausscheidung, wenn der Volumenmangel ausgeglichen ist. Daher wird ihr Einsatz kontrovers diskutiert und erst nach Volumenausgleich oder bei Volumenüberladung empfohlen (136). Thiaziddiuretika sind hingegen kontraindiziert, da sie stets zu einer vermehrten Calciumreabsorption führen.
2. Cinacalcet wirkt auf die Calcium sensing - Rezeptoren der Nebenschilddrüsenzellen und erhöht deren Sensibilität für Calcium, was zu einer verminderten Parathormonsekretion führt (137). Cinacalcet ist aktuell zugelassen zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus bei Patienten mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, Hyperkalzämien bei Nebenschilddrüsenkarzinom und beim primären Hyperparathyreoidismus, wenn eine Operation nicht möglich ist (126, 138). Daten für die Behandlung der hyperkalzämischen Krise gibt es nicht. Der Einsatz von Cinacalcet in der hyperkalzämischen Krise ist daher „off label“; möglicherweise sind zur Behandlung höhere Dosen erforderlich als für die zugelassenen Indikationen (1).

**Empfehlung 14:** Bei hyperkalzämischer Krise sollten als Erstmaßnahme eine stationäre Aufnahme und medikamentöse Therapie, gefolgt von einer frühzeitigen Operation erfolgen.

Konsensstärke: 92%

In einer Publikation von 67 Patienten mit hyperkalzämischer Krise fand sich ursächlich bei 85,1% ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom, bei 10,4% eine Mehrdrüsenhyperplasie und in 4,5% ein NSD-Karzinom. Postoperativ kam es in allen Fällen zu einer Normalisierung der Serumcalcium- und PTH-Werte (134).

## **Stimm lippenkontrolle**

Aufgrund der Möglichkeit einer asymptomatischen Recurrensparese soll eine präoperative Überprüfung der Stimmbandfunktion auch in der Nebenschilddrüsenchirurgie zum empfohlenen Standard gehören.

Vor allem bei Patienten nach Halseingriffen, im Speziellen bei solchen in anatomischer Nähe zum Nervus recurrens und Nervus vagus und auch bei anamnestisch angegebenen Veränderungen der Stimme oder einer Heiserkeit kann auch eine präoperative flexible Videolaryngoskopie erfolgen.

**Empfehlung 15:** Eine prä- und postoperative Laryngoskopie mit Dokumentation der Stimmlippenbeweglichkeit soll bei allen Patienten mit einem primären und renalen HPT erfolgen.

Konsensstärke: 100%

## **2.2 Operation**

### **2.2.1 Perioperatives Management**

#### **Venöse Thromboembolieprophylaxe**

Die Inzidenz venöser thromboembolischer (VTE) Komplikationen nach Operationen an den Nebenschilddrüsen (und der Schilddrüse) wird auf der Basis weniger, meist retrospektiver Studien und nach klinischer Erfahrung als niedrig eingestuft (139). Inzidenzstudien zeigten Lungenembolieraten von 0,03% - 0,14% nach Operationen im Gesicht- und Halsbereich (140). Aufgrund dieser Daten erscheint eine Indikation für eine spezielle VTE - Prophylaxe nicht regelhaft gegeben.

Die Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe resultiert vorwiegend aus der klinischen Einschätzung des individuellen Risikos. Zusammen mit dem expositionellen Risiko ergibt sich dann nach Einteilung in eine der drei Risikogruppen („niedrig“, „mittel“, „hoch“) die Notwendigkeit einer VTE-Prophylaxe (140). Hierbei sollte bei simultanen Eingriffen an der Schilddrüse bedacht werden, dass sowohl bei nicht-euthyreoten Patienten als auch bei

Patienten mit pHPT, von einer von der Operation unabhängigen Aktivierung des Gerinnungssystems auszugehen ist (141-143). Konkrete Empfehlungen hinsichtlich der VTE-Prophylaxe bei Patienten mit pHPT und/oder Schilddrüsenfunktionsstörungen lassen sich aus diesen Beobachtungen allerdings noch nicht ableiten.

**Empfehlung 16:** Bei Operationen aufgrund eines pHPT kann auf eine medikamentöse Thromboembolie (VTE)-Prophylaxe verzichtet werden. Ausgenommen sind ausgedehnte, langdauernde und/oder onkologische Operationen am Hals. In diesen Fällen und/oder bei Vorliegen zusätzlicher dispositioneller Risiken sollte eine medikamentöse VTE- Prophylaxe erfolgen.

Konsensstärke: 100%

### **Antibiotikaphylaxe**

Die Wundinfektionsraten nach Standardeingriffen an den Nebenschilddrüsen liegen im niedrigen einstelligen Bereich. Postoperative Wundinfektionen nach solchen Operationen können allerdings zu gravierenden, in Einzelfällen bis hin zu letalen Komplikationen führen (144). In einer prospektiv randomisierten Studie aus dem Jahr 2015 zur Frage der perioperativen Antibiotikaphylaxe konnten keine Unterschiede in zwei Gruppen mit Prophylaxe gegenüber einer Kontrollgruppe ohne Prophylaxe bezüglich der prozentualen Anzahl an Wundinfektionen gefunden werden (145). Diese betrug in der Gruppe mit Prophylaxe 0,09% und ohne Prophylaxe 0,28%. Die Inzidenz von Harnwegsinfektionen war jedoch in der Gruppe mit Antibiotikaphylaxe signifikant niedriger. Auch eine retrospektive Studie aus dem Jahr 2018 zeigte zum einen eine sehr niedrige Rate an Wundinfektionen von 0,2% und zum anderen keinen Unterschied zwischen den Gruppen mit und ohne Antibiotikaphylaxe (146). Die Indikation zur perioperativen Antibiotikaphylaxe wird nach der Art des operativen Eingriffs, der Wundklassifikation sowie nach patienteneigenen und operationsbedingten Risikofaktoren gestellt. Eine Antibiotikaphylaxe wird bei Operationen an den Nebenschilddrüsen nur dann empfohlen, wenn gleichzeitig eine Infektionsgefährdung auf Grund patienteneigener Risiken wie Diabetes, Immunsuppression, Adipositas, Dialysepflicht, schweren Grunderkrankungen, hoher ASA-Score oder

Vorbestrahlung vorliegt. Intraoperative Risikofaktoren sind eine absehbar lange Operationsdauer von mehr als 2-3 Stunden, eine Sternotomie, ein infizierter Operationsbereich (Handschuhperforation, Hohlorganeröffnung von Ösophagus und/oder Trachea), eine Hypothermie und ausgedehnte Blutungen.

Die Applikation des Antibiotikums kann intravenös oder oral erfolgen. Die therapiewirksamen Gewebespiegel müssen zum Operationsbeginn und bis zum Operationsende gewährleistet sein. Die Wundinfektionsrate nimmt mit jeder Stunde nach dem Operationsbeginn signifikant zu. Das gewünschte Prophylaxefenster umfasst den Zeitraum vom Operationsbeginn bis zum Operationsende. Die erste Dosis des Antibiotikums sollte daher idealerweise 30 Minuten vor dem Beginn der Operation gegeben werden. Der späteste Zeitpunkt für eine Antibiotikagabe ist intraoperativ bei Auftreten von Komplikationen, wie z. B. einer akzidentellen Hohlorganeröffnung.

**Empfehlung 17:** Eine generelle Antibiotikaprophylaxe wird bei pHPT-Operationen nicht empfohlen. Bei Vorliegen von patienteneigenen und/oder operativen Risikofaktoren kann eine Antibiotikaprophylaxe erfolgen.

Konsensstärke: 96%

### 2.2.2 Intraoperative Parathormonbestimmung (IOPTH)

Lange Zeit galt die bilaterale Exploration mit Darstellung aller Nebenschilddrüsen als Goldstandard bei der Operation des pHPT. Eine immer besser werdende Lokalisationsdiagnostik und die Etablierung der IOPTH-Bestimmung ermöglichte erstmals minimal-invasive, fokussierte Operationen (147). Eine Mehrdrüsenerkrankung kann mit den derzeitigen Lokalisationsmethoden präoperativ nicht sicher erkannt werden. Auch das häufige Vorhandensein von Schilddrüsenknoten beeinflusst die Genauigkeit der Lokalisationsdiagnostik (148). Das IOPTH-Monitoring ist daher eine anerkannte Möglichkeit, intraoperativ die Entfernung des gesamten überfunktionierenden NSD-Gewebes zu bestätigen bzw. weitere hyperfunktionelle Drüsen anzuzeigen.

**Empfehlung 18:** Die intraoperative PTH-Bestimmung soll bei fokussierten Eingriffen und kann bei bilateralen Eingriffen verwendet werden, um eine Mehrdrüsenerkrankung auszuschließen.

Konsensstärke: 92%

In der Literatur werden eine Vielzahl von Interpretationskriterien beschrieben und deren erfolgreicher Einsatz in zahlreichen Studien dokumentiert (149-151). Strenge Kriterien zeigen häufiger richtig eine Mehrdrüsenerkrankung an, haben aber den Nachteil, dass sie aufgrund falsch-positiver Befunde zu einer potenziell höheren Rate an unnötigen erweiterten Explorationen führen. Bei weniger strengen Kriterien ist es umgekehrt: weniger unnötige erweiterte Explorationen, dafür mehr nicht erkannte Mehrdrüsenerkrankungen. Auch scheinen manche Kriterien in Struma-Endemiegebieten bessere Ergebnisse zu zeigen (152).

Wichtig ist der Zeitpunkt der Blutabnahmen (genaue Definition) und eine gute innerklinische Organisation bei der Verarbeitung der Proben. Nur ein genaues Standard-Protokoll für die Durchführung der IOPTH-Messung und eine klare Definition des Abfalls der PTH-Werte sowie eine ausreichende Erfahrung in der Interpretation können Fehler vermeiden.

**Empfehlung 19:** Zur intraoperativen PTH-Messung sollten ein etabliertes Interpretationskriterium und ein standardisiertes Protokoll verwendet werden.

Konsensstärke: 100%

**Verschiedene Umstände können die intraoperativen PTH-Werte verändern bzw. deren Interpretation beeinflussen:****Intraoperativer PTH- Anstieg:**

Durch Präparation der NSD (oder der Schilddrüse) kann es zu einer Manipulation an der hyperfunktionellen Drüse kommen, welche zu einer teils massiven PTH-Ausschüttung führen kann. Dieses Phänomen wird bei zumindest 15% der Patienten beobachtet und kann zu einem verzögerten Abfall führen. Wird der Anstieg nicht erkannt oder falsch interpretiert, kann fälschlicherweise eine Mehrdrüsenerkrankung vermutet oder übersehen werden (153,154).

**Eingeschränkte Nierenfunktion:**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion kommt es zu einer Kumulation von PTH-Fragmenten, welche mit den älteren intraoperativen PTH-Assays kreuzreagieren und daher falsch hohe Werte anzeigen. Es resultiert daraus ein scheinbar verzögerter Abfall und eine Mehrdrüsenerkrankung kann mit herkömmlichen Kriterien nicht mehr sicher ausgeschlossen werden (155-157).

**Hohe oder sehr niedrige Ausgangswerte:**

Bei sehr hohen (>400 pg/ml), vor allem aber bei niedrigen PTH-Ausgangswerten kann es zu einer veränderten PTH-Kinetik kommen, die eine Interpretation schwieriger macht (155).

Alle oben genannten Faktoren müssen bei der Interpretation des PTH-Verlaufs berücksichtigt werden und gegebenenfalls muss das PTH-Monitoring verlängert werden (Spätwerte) oder der Kurvenverlauf (exponentieller Abfall) interpretiert werden. Dies setzt ein gewisses Maß an Erfahrung mit der Methode voraus.

**Empfehlung 20:** Zur Interpretation der IOPTH- Bestimmung sollten intraoperative PTH-Anstiege, verzögerter Abfall durch eingeschränkte Nierenfunktion, sehr hohe/niedrige Ausgangswerte bei der Interpretation berücksichtigt werden.

Konsensstärke: 96%

Es gibt Hinweise in der Literatur, dass bei konkordanter Lokalisation in der Sonographie und Mibi-Szintigraphie auf die IOPTH-Bestimmung verzichtet werden kann, da bei diesen Patienten fast immer eine Eindrüsenerkrankung vorliegt (158-160). Andererseits konnte gezeigt werden, dass eine Operation ohne IOPTH auch bei konkordant lokalisierten Nebenschilddrüsen zu einem signifikanten Anstieg der Persistenzrate führen kann (161). Auf Grund der unsicheren Datenlage kann daher ein generelles Weglassen der IOPTH-Bestimmung auch bei konkordanten Lokalisationsbefunden derzeit nicht empfohlen werden.

**Empfehlung 21:** Bei übereinstimmender Lokalisation einer einzigen vergrößerten Nebenschilddrüse in zwei oder mehr Untersuchungen kann in selektierten Fällen auf IOPTH verzichtet werden.

Konsensstärke: 100%

Bei fehlender Lokalisation oder Verdacht auf Mehrdrüsenerkrankung wird eine bilaterale Halsexploration durchgeführt. Die makroskopisch vergrößerte(n) Drüse(n) bzw. jene mit strukturellen Auffälligkeiten wird/werden entfernt. Bei bis zu 33% der Patienten bestehen jedoch überzählige Drüsen, zumeist im Thymus oder im Fettgewebe des Halses (162, 163), die auch bei der bilateralen Halsexploration häufig nicht erkannt werden. Hier kann das IOPTH eine weitere hyperfunktionelle Drüse anzeigen, um eine erweiterte Exploration (transzervikale Thymektomie, Exploration der Carotisscheide) zu indizieren.

Wird keine vergrößerte Drüse gefunden bzw. besteht der Verdacht auf ektopes NSD- Gewebe kann eine Lateralisation versucht werden (164-166). Dabei wird mit einer Kanüle Blut aus der Vena jugularis interna (möglichst weit caudal) abgenommen. Eine Differenz von zumindest 10% zeigt die Seite der vergrößerten Drüse an (166) und erlaubt es, die erweiterte Exploration auf nur eine Seite zu konzentrieren.

**Empfehlung 22:** Eine intraoperative bilaterale Blutabnahme aus den Venae jugulares internae kann bei der Lateralisation der hyperfunktionellen Nebenschilddrüse helfen.

Konsensstärke: 96%

### 2.2.3 Intraoperativer Gefrierschnitt

Die intraoperative Gefrierschnittdiagnostik dient grundsätzlich der Identifikation von Nebenschilddrüsengewebe, wobei dieses am Gefrierschnitt sehr zuverlässig von anderem Gewebe unterschieden werden kann (167).

Eine sichere Differenzierung zwischen einer Nebenschilddrüsenhyperplasie und einem Adenom zur Festlegung der intraoperativen Strategie ist im intraoperativen Gefrierschnitt dagegen nicht möglich. Die Beurteilung der Zellularität oder des Adipozytengehalts in Nebenschilddrüsen allein kann nicht sicher zwischen dem Vorliegen eines Adenoms oder einer Hyperplasie unterscheiden.

Die Gewichtsangabe des entfernten Nebenschilddrüsengewebes gehört standardmäßig zum endgültigen histopathologischen Befund. Sofern das Gewicht der größten entfernten Nebenschilddrüse <200mg beträgt, kann dies ein Hinweis auf das Vorliegen einer Mehrdrüsenerkrankung zu sein (168).

Zusammengefasst haben neben der makroskopischen Beurteilung von Größe und Form der Nebenschilddrüsen durch den Operateur, das Ergebnis der präoperativen Lokalisationsdiagnostik sowie des intraoperativen Parathormonschnelltests, entscheidenden Einfluss auf die intraoperative Differenzierung zwischen normalem und tumorös verändertem Nebenschilddrüsengewebe. Bleibt die präoperative Lokalisationsdiagnostik ohne Hinweis auf einen Adenom-suspekten Befund, kommt die intraoperative Gefrierschnittuntersuchung häufiger zur Anwendung (169, 170). Im Zweifelsfall sollte ein intraoperativer Gefrierschnitt durchgeführt werden. Eine Biopsie makroskopisch unauffälliger Nebenschilddrüsen sollte zur Prävention eines postoperativen Hypoparathyreoidismus und zur Vermeidung fehlerhafter Gefrierschnittdiagnosen („Hyperplasie“) unbedingt unterbleiben.

**Empfehlung 23:** Eine Biopsie und intraoperative Gefrierschnittuntersuchung normal großer Nebenschilddrüsen sollte unterlassen werden, um deren Durchblutung und Funktion nicht zu kompromittieren.

Konsensstärke: 92%

### **Gefrierschnitt vor Autotransplantation**

Eine intraoperative Gefrierschnittuntersuchung vor Autotransplantation von Nebenschilddrüsengewebe kann zur Bestätigung, dass es sich tatsächlich um Nebenschilddrüsengewebe handelt, sinnvoll sein. Auf diese Weise kann die Autotransplantation anderer Gewebearten wie z.B. normalem, hyperplastischem oder neoplastischem Schilddrüsen-, Thymus- oder lymphatischem Gewebe sicher vermieden werden. Zu beachten ist hierbei, dass nur eine möglichst kleine Menge an Nebenschilddrüsengewebe zur Gefrierschnittuntersuchung verwendet wird, um möglichst viel Nebenschilddrüsengewebe für die Autotransplantation zu erhalten.

Ob eine intraoperative Gefrierschnittuntersuchung durchgeführt wurde, sollte standardmäßig im Operationsbericht dokumentiert werden.

### **2.2.4 Operative Verfahren und Zugangswege**

Der Chirurg sollte basierend auf den Risikofaktoren für eine Mehrdrüsenerkrankung, den Resultaten der präoperativen Lokalisationsdiagnostik, den anatomischen Verhältnissen und der Präferenz des Chirurgen/Patienten eine fokussierte (Darstellung von nur einer Nebenschilddrüse), unilaterale (vollständige Exploration einer Seite) oder bilaterale Exploration wählen. Ungefähr 85% der Patienten mit einem primären Hyperparathyreoidismus haben ein solitäres Adenom (171). Indikationen für eine fokussierte oder unilaterale Nebenschilddrüsenexploration sind die hohe Wahrscheinlichkeit für ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom basierend auf zumindest einer präoperativen radiologischen Lokalisationsdiagnostik (meist Sonografie) bei gleichzeitig fehlenden

Hinweisen für eine Mehrdrüsenerkrankung (z.B. familiärer primärer Hyperparathyreoidismus, Lithium-induzierter HPT).

**Empfehlung 24:** Die fokussierte Halsexploration wird für Patienten mit klinischen und bildgebenden Hinweisen auf ein solitäres Nebenschilddrüsenadenom empfohlen.

Konsensstärke: 96%

Die konventionelle, offene Exstirpation eines Nebenschilddrüsenadenoms für die fokussierte oder unilaterale Exploration erfolgt über einen vorderen ("front-door") oder lateralen ("back-door") Zugang. Der vordere Zugang entspricht dem üblichen Zugang für die bilaterale Halsexploration oder Thyreoidektomie, kann aber durch eine kleinere Inzision von 2 - 3,5 cm Länge durchgeführt werden (171). Der laterale Zugang ist von Vorteil für obere Nebenschilddrüsen, die eher im hinteren Halsbereich zu liegen kommen, sowie für selektive Fälle bei einer Reoperation. Die Schnittführung erfolgt etwas nach lateral zentriert über dem Vorderrand des M. sternocleidomastoideus. Nachteil dieser Inzision ist, dass sie nicht für eine bilaterale Exploration geeignet ist, deren Notwendigkeit sich manchmal erst intraoperativ ergibt (172).

Unabhängig vom Zugangsweg muss die Entfernung des Nebenschilddrüsenadenoms vollständig und unter Vermeidung einer Kapselruptur erfolgen um eine Aussaat von neoplastischen Nebenschilddrüsenzellen mit konsekutiver Entwicklung einer Vielzahl überfunktionierender Zellnester (Seeding) zu verhindern (173). Bei Unsicherheit, ob es sich beim resezierten Gewebe um eine Nebenschilddrüse handelt, kann eine Gefrierschnittuntersuchung durchgeführt werden. Alternativ kann Nebenschilddrüsen-gewebe aus dem resezierten Adenom mit einer feinen Nadel aspiriert und in physiologischer Kochsalzlösung auf Parathormon getestet werden (174).

Die Operation erfolgt in der Regel in Vollnarkose zur Minimierung von intraoperativen Bewegungen des Patienten und um einen höheren Grad an Toleranz für die Dissektion und Retraktion zu erreichen. Nur in wenigen Zentren wird die Nebenschilddrüsenchirurgie als ambulantes Verfahren in Regional- oder Lokalanästhesie und Sedierung durchgeführt (175-

177). Hierzu wird neben einer oberflächlichen eine tiefe zervikale Nervenblockade durchgeführt (176). Unabdingbare Voraussetzung für Nebenschilddrüsenoperationen in Regionalanästhesie sind ein entsprechender Wille und Kooperationsfähigkeit des Patienten. Ziel des Verfahrens ist, vor allem in den USA, eine Reduktion der Operationskosten (177).

Ein intraoperatives Neuromonitoring (IONM) bedingt eine Vollnarkose mit Platzierung der Elektroden am Tubus. Obschon konklusive Daten hinsichtlich einer Reduktion von Recurrensparesen durch Verwendung des IONM fehlen, kann letzteres insbesondere bei schwierigen Fällen zur visuellen Identifikation des Nervens oder Bestätigung der funktionellen Integrität hilfreich sein (178).

Randomisiert kontrollierte Studien zeigten vergleichbare Heilungsraten von 94 - 98% für die fokussierte und bilaterale Exploration unter dem Vorbehalt, dass je nach intraoperativem Befund der chirurgische Zugang geändert wird (179, 180). Indikationen für eine Konversion zur bilateralen Exploration, nach initial fokussierter oder unilateraler Exploration, beinhalten eine fehlende Lokalisation von abnormen Nebenschilddrüsen, Lokalisation von mehr als einer abnormen Drüse oder einen ungenügenden IOPTH-Abfall (181).

Westerdahl und Bergenfelz (180) demonstrierten in einer prospektiv-randomisierten Studie mit einer Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren, die Gleichwertigkeit der unilateralen im Vergleich zur bilateralen Halsexploration unter Verwendung einer IOPTH. In einer multizentrischen Studie des skandinavischen Qualitätsregisters zeigte sich als wesentlicher Nachteil der bilateralen Exploration eine höhere Rate an Hypokalzämien (182).

Eine amerikanische Studie mit 2.000 pHPT-Patienten (183) zeigte, dass die IOPTH die wesentliche Voraussetzung und Erfolgskontrolle der unilateralen Nebenschilddrüsenchirurgie darstellt. Ohne IOPTH wäre die Heilungsrate in dieser prospektiven Studie von 98,5% auf 87% reduziert gewesen.

Voraussetzung für alle operativen Verfahren ist eine exakte Kenntnis der Anatomie der Nebenschilddrüsen und ihrer Lagevariationen. In bis zu 13% liegen mehr als 4 Nebenschilddrüsen vor (163). Während die oberen Nebenschilddrüsen dorsal des N. recurrens inferior liegen, befinden sich die unteren Nebenschilddrüsen ventral davon. Im Seitenvergleich zeigt sich häufig eine symmetrische Lage.

### 2.2.5 Bilaterale Exploration

Eine aktuelle Auswertung des USamerikanischen Qualitätsregisters (CESQIP) der Jahre 2014-2017 ergab, dass bei 59,8% von 5.860 Patienten mit pHPT und eine fokussierte Operation als Primäreingriff durchgeführt wurde (184). Bei 29% erfolgte eine primär bilaterale Exploration, in 10,6% wurde der Eingriff von unilateral zu bilateral konvertiert.

Voraussetzung für eine fokussierte Exploration ist neben der präoperativ gelungenen Lokalisation eines Nebenschilddrüsenadenoms, der adäquate Abfall der intraoperativen PTH-Konzentration nach Entfernung der erkrankten Nebenschilddrüse (185, 186). Eine primär bilaterale Exploration mit Inspektion aller Nebenschilddrüsen ist bei Verdacht auf eine Mehrdrüsenerkrankung anzustreben (71).

Dieser Verdacht besteht, wenn sich bei biochemisch gesicherter Diagnose:

- in der Bildgebung keine Nebenschilddrüse darstellen lässt (Mehrdrüsenerkrankung oder besonders kleines Adenom) (187)
- in der Bildgebung mehr als eine Nebenschilddrüse darstellt
- in der Sonographie und Mibi-Szintigraphie diskordante Ergebnisse zeigen
- sich in der Anamnese Hinweise auf eine familiäre Belastung oder eine Lithium-Therapie finden.

**Empfehlung 25:** Bei V.a. eine Mehrdrüsenerkrankung sollte primär eine bilaterale Exploration mit Darstellung aller Nebenschilddrüsen erfolgen.

Konsensstärke: 92%

Besteht in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik der V.a. eine hyperfunktionelle Nebenschilddrüse oder eine operationsbedürftige Schilddrüsenpathologie, so sollte die bilaterale Exploration auf dieser Seite begonnen werden. Ist die präoperative Diagnostik komplett negativ, so bleibt es dem Chirurgen überlassen, auf welcher Seite er die Halsexploration beginnt (188).

Bei Nachweis einer 4-Drüsen-Hyperplasie kann eine Resektion von 3,5 Nebenschilddrüsen oder auch eine 4-Drüsen-Parathyreoidektomie und Replantation von Nebenschilddrüsen-gewebe erfolgen. Bei der subtotalen Resektion wird ein gut durchbluteter Rest der makroskopisch unauffälligsten Nebenschilddrüse erhalten und mit einem Clip oder nicht-resorbierbarem Faden markiert.

Lässt sich keine vergrößerte Nebenschilddrüse darstellen, folgt eine Exploration der bekannten ektopen Lokalisationen (z.B. paraösophageal, Thymus). Eine Hemithyreoidektomie oder subtotale Schilddrüsenresektion ist nur bei begründetem Verdacht (Sonographie, Tastbefund) auf eine intrathyreoidale Nebenschilddrüse indiziert. Die Häufigkeit einer intrathyroidal gelegenen, hyperfunktionellen Nebenschilddrüse wird in der Literatur mit 1% - 1,9% (189, 190) angegeben. Die Exstirpation normal aussehender Nebenschilddrüsen oder eine Biopsie unauffälliger Nebenschilddrüsen ist nicht indiziert. Eine Anwendung der intraoperativen Autofluoreszenz oder der Indocyaningrün-Angiographie zur Detektion von Nebenschilddrüsen ist in diesem Zusammenhang möglich, wenngleich der Nutzen dieser Methoden noch nicht bewiesen ist (191).

### **2.2.6 Minimalisierte und alternative Zugangswege**

Minimal-invasive Zugangswege zu den Nebenschilddrüsen umfassen heute eine Vielzahl von offenen und endoskopischen Verfahren. In einer Meta-Analyse von James et al. (192) wurden 75 verschiedene Definitionen minimal-invasiver Operationen der Nebenschilddrüsen beschrieben. Die Ziele dieser zum Teil sehr unterschiedlichen Zugänge sind, kleinere Hautinzisionen (meist  $\leq 3$ cm), teilweise in weniger sichtbaren Bereichen, ein potentiell besseres kosmetisches Ergebnis, eine fokussierte Exploration nur der vergrößerten Nebenschilddrüse oder die Möglichkeit einer Durchführung in Lokalanästhesie.

Offen minimal-invasive und fokussierte Operationen erfolgen aktuell bereits in der Mehrzahl der Nebenschilddrüsenoperationen und gelten als Standardeingriff in den USA (171, 193). Gelingt die Entfernung des hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen-gewebes durch ein minimiertes Vorgehen nicht, kann zur offenen bilateralen Exploration konvertiert werden. Die Patienten müssen über diese Möglichkeit aufgeklärt werden.

Während die frühpostoperativen Heilungsraten beider Operationstechniken, bilaterale versus fokussierte Exploration, vergleichbar sind (71, 194), zeigte sich in manchen Studien eine etwas größere Rate an transientem Hypoparathyreoidismus nach der bilateralen Exploration, aber auch eine leichte Tendenz zu höheren Langzeitheilungsraten (195, 196).

**Empfehlung 26:** Gelingt die Entfernung des hyperfunktionellen Nebenschilddrüsengewebes nicht durch einen minimal-invasiven und/oder fokussierten Zugang kann mit einer Erweiterung der Inzision zu einer bilateralen Exploration konvertiert werden.

Konsensstärke: 81%

Sofern ein alternativer Operationszugang rein kosmetisch begründet ist, ergeben sich besondere Anforderungen an die Risikoauflärung, die insbesondere auf spezifische Risiken des gewählten Zuganges hinweisen muss. Für alle Techniken mit Alternativzugängen gelten die gleichen Prinzipien für die Indikationsstellung, die Komplikationsvermeidung und die Resektionsverfahren wie bei den konventionellen Operationsverfahren. Die Ein- und Ausschlusskriterien zur Entscheidung für und zwischen den unterschiedlichen Verfahren sind bislang nicht eindeutig definiert.

Eine möglichst präzise präoperative Lokalisationsdiagnostik, am besten mit zwei verschiedenen Methoden mit konkordanten Befunden erleichtert die Planung und Durchführung einer fokussierten oder minimal-invasiven Parathyreoidektomie (74, 197). Die IOPTH kann, nach erfolgreicher Exstirpation eines Nebenschilddrüsenadenoms, eine biochemische Heilung bestätigen bzw. eine Mehrdrüsenerkrankung mit großer Wahrscheinlichkeit ausschließen (180, 197, 198).

Eine geringe Anzahl an Studien beschreibt die Durchführung einer minimal-invasiven Operation ohne IOPTH und argumentiert vor allem mit den Wartezeiten auf die Ergebnisse und die insgesamt geringe Wahrscheinlichkeit eines nicht adäquaten PTH-Abfalls verursacht durch Mehrdrüsenerkrankungen (160, 199, 200).

Im Folgenden werden die heute am häufigsten durchgeführten minimal-invasiven Operationen an den Nebenschilddrüsen dargestellt:

### **Open minimally invasive parathyroidectomy (OMIP)**

Die offene, minimal-invasive Technik ist am weitesten verbreitet, bietet eine sehr gute Erfolgsrate von 95% - 99% (171, 194, 197, 201) bei hoher Patientenzufriedenheit und geringeren Kosten als die endoskopischen Verfahren. Eine Durchführung unter Lokalanästhesie oder besser Regionalanästhesie ist möglich (202). Die 2 - 3 cm lange Inzision befindet sich in Kocherposition mit der Option alle 4 Nebenschilddrüsen explorieren zu können. Die Operation ist leichter als endoskopische Verfahren zu erlernen und gehört zu den fokussierten Standardzugängen in der Nebenschilddrüsenchirurgie (71, 171, 197, 203).

### **Minimally invasive Video-assisted Parathyroidectomy (MIVAP)**

Die minimal-invasive videoassistierte Operation (MIVAP) erfolgt über einen 1,5 - 2 cm langen Zugang oberhalb des Jugulums unter Verwendung einer 5mm Optik (204). Die bisher größte Fallserie (n = 520) wurde von Miccoli et al. (204) publiziert, der nach einer entsprechenden Lernkurve kürzere Operationszeiten im Vergleich zur bilateralen Exploration beschrieb. In 6,2% musste zur offenen bilateralen Operation konvertiert werden. Mit der MIVAP ist sowohl eine unilaterale als auch eine bilaterale Halsexploration möglich. Die MIVAP-Technik wurde in den letzten Jahren zunehmend durch die offene, minimal-invasive Technik (OMIP) ersetzt. Unter Verzicht auf den Kameratrokar gelingt über eine ca. 1 cm längere Hautinzision eine gleich gute Exploration des Nebenschilddrüsenadenoms. Die Kosten für die MIVAP unterscheiden sich nicht signifikant von der offenen bilateralen Exploration bei gleicher Erfolgsrate (205-207), sind jedoch höher als bei der OMIP (208).

### **Video-assisted and endoscopic lateral approach (VAP-LA)**

Im Gegensatz zur OMIP mit zentralem Zugang wird die video-assistierte, endoskopische Operation über einen lateralen zervikalen Zugang unter Gasinsufflation durchgeführt. Dargestellt werden können nur die Nebenschilddrüsen einer Halsseite. Gleichzeitige

Schilddrüsenpathologien können über diese Technik nicht mitversorgt werden, was eindeutig einen Nachteil darstellt (172) und die Verbreitung dieser Methode deutlich eingeschränkt hat.

### **Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach (TOEPVA)**

Bei der TOEPVA wird der aus der transoralen Schilddrüsenchirurgie kommende, sogenannte Vestibularzugang (TOETVA) zur Parathyreoidektomie verwendet. Im Zeitraum von 2017 - 2019 wurden bisher 3 Studien mit insgesamt 28 pHPT-Patienten aus Mexiko, Thailand und Deutschland publiziert (209-211). Im Vergleich zu den etablierten minimal-invasiven Techniken erfordert der transorale Zugang eine besondere chirurgische Expertise, die Operationsdauer ist länger und das potentielle Risiko weiterer Komplikationen wie Paresen des N. mentalis oder Hautnekrosen im Bereich des Unterkiefers erfordern eine ausdrückliche Aufklärung der Patienten. Aufwand und Kosten dieses Verfahrens sind als ungewöhnlich hoch zu bewerten.

### **Weitere minimal-invasive Operationstechniken:**

Die minimal-invasive Parathyreoidektomie unter Verwendung einer Gamma-Sonde zur Detektion des Nebenschilddrüsenadenoms (**MI-RP**) hat sich in Deutschland, vor allem aufgrund der logistischen Anforderungen einer i.v. Injektion von Technetium-99m Sestamibi, 2-4 Stunden vor der Operation bisher nicht etablieren können (212).

**Parathyreoidektomien über axilläre und postaurikuläre Zugänge** wurden bisher nur in 7 Fällen aus Japan (213) und aus Süd-Korea (214) berichtet. Neben der geforderten Expertise des operativen Zugangsweges, wurden vor allem ungewöhnliche lange Operationszeiten (>150 min) beschrieben.

Ergebnisse von **Roboter-assistierten Operationen der Nebenschilddrüsen** wurden bisher für 2 Patienten aus den USA (215), 6 Patienten aus China (216) und 22 Patienten aus Belgien (217) publiziert. Neben vergleichsweise langen Operationszeiten (mindestens 102 Minuten), ist die Anwendung dieser Methode derzeit vor allem durch die sehr hohen Kosten der verwendeten

robotisch-assistierten Systeme limitiert. In der belgischen Studie (217) wurde zudem über eine Konversionsrate von 39% berichtet.

Zu **lokal-ablativen Verfahren bei Nebenschilddrüsenadenomen** existieren bisher nur Einzelfallberichte, die über eine Normalisierung des Serumcalciums und Parathormons bei 82,1% - 86,4% der Patienten nach Mikrowellenablation berichten (218, 219). Aufgrund der präliminären Ergebnisse ist noch keine abschließende Bewertung dieser Verfahren möglich.

Zusammengefasst gelten als etablierte Verfahren fokussierter, minimal-invasiver Zugangswege beim pHPT die offene (OMIP) und video-assistierte (MIVAP) Parathyreoidektomie. Ob weitere Zugangswege und Operationstechniken (TOEPVA – transoral, axillär, retroaurikulär, Roboter-assistiert) bei gleicher Erfolgsrate und Patientensicherheit eingesetzt werden können, muss gegenwärtig noch durch größere und multizentrische Studien nachgewiesen werden. Bisher stellen diese Zugangswege experimentelle chirurgische Verfahren dar, über deren Anwendung und spezielle Komplikationen (z.B. Verletzung des N. mentalis oder Hautnekrosen) der Patient explizit aufgeklärt werden muss.

Ein Methodenvergleich der einzelnen Verfahren ist in der Literatur bisher nur für den fokussierten versus bilateralen Zugang (180, 220) und MIVAP versus bilaterale Exploration (206) belegt.

### **2.2.7 Autotransplantation**

Ziel der Autotransplantation ist der Erhalt der Funktion des Nebenschilddrüsengewebes zur Reduktion des Risikos eines permanenten Hypoparathyreoidismus, wobei so viel normales Nebenschilddrüsengewebe wie möglich erhalten werden sollte.

Kommt es bei der Exploration einer nicht erkrankten NSD zur Devaskularisation durch akzidentelle Entfernung, Störung der Blutzufuhr oder sekundär durch ein Kapselhämatom, wird zu einer simultanen Autotransplantation geraten. Während die äussere Erscheinung nicht immer eine zuverlässige Methode zur Evaluation der Vitalität der Nebenschilddrüse ist

(221), kann Letztere auf drei weitere Arten erfolgen: Mittels Eröffnung der Nebenschilddrüsenkapsel durch Punktion mit einer feinen Nadel oder durch Inzision mit Schere oder Skalpell, wobei es zu einer lebhaften Blutung kommen sollte, oder mittels intraoperativer Indocyaningrün-Fluoreszenz-Angiographie (222). Die Autotransplantation erfolgt typischerweise in die Halsmuskulatur oder den Musculus brachioradialis des nichtdominanten Unterarmes.

Eine simultane Autotransplantation kann zudem bei Patienten mit totaler Parathyreoidektomie bei hereditären Formen des primären Hyperparathyreoidismus indiziert sein. Die Autotransplantation erfolgt in diesen Fällen vorzugweise in den Musculus brachioradialis des nicht-dominanten Unterarmes, um die Transplantatfunktion und/oder – Dysfunktion einfach überprüfen zu können und Reoperationen im Halsbereich zu vermeiden (223).

Eine intraoperative Gefrierschnittuntersuchung kann die unbeabsichtigte Autotransplantation von normalem, hyperplastischem oder neoplastischem Schilddrüsenewebe, Thymusgewebe oder Lymphknoten verhindern.

### **2.2.8 Synchroner Schilddrüseneingriffe**

Bei 10% - 47% (148, 182, 224) der Patienten mit einem pHPT erfolgen meist aufgrund einer benignen Knotenstruma oder seltener eines Schilddrüsenkarzinoms synchroner Schilddrüseneingriffe.

Eine präoperative Schilddrüsendiagnostik (Hormonstatus, Calcitonin, Sonographie, ggf. Szintigraphie) zum Ausschluss von Schilddrüsenpathologien, insbesondere eines gleichzeitig bestehenden Karzinoms, soll deshalb immer vor einer geplanten Operation eines pHPT erfolgen. Besteht eine Indikation zur Schilddrüsenoperation entsprechend der gültigen Leitlinie (225), wird empfohlen, diese zusammen mit der Nebenschilddrüsenoperation durchgeführt werden.

Da bei 3,1% – 5% (226, 227) der Patienten, die sich einem Schilddrüseneingriff unterziehen, gleichzeitig ein Hyperparathyreoidismus besteht, muss auch vor jeder Schilddrüsenoperation

ein pHPT zuverlässig ausgeschlossen werden. Ziel ist es, eine definitive Therapie beider Entitäten in einem Eingriff zu erreichen.

**Empfehlung 27:** Vor geplanter Nebenschilddrüsenoperation soll der Ausschluss von Schilddrüsenpathologien erfolgen.

Konsensstärke: 100%

Hierbei gilt es zu beachten, dass simultane beidseitige Schilddrüsenresektionen zu einer signifikant erhöhten Rate eines passageren postoperativen Hypoparathyreoidismus von 15% - 26,5% führen können (148, 182, 224). Ein permanenter Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie und gleichzeitiger Nebenschilddrüsenexstirpation wurde in 0% - 6,5% der Fälle (148, 224, 228) beschrieben.

## **2.3 Postoperatives Management, Persistenz und Rezidiv**

### **2.3.1. Frühpostoperativ**

#### **Postoperative Schmerztherapie**

Die Schmerzintensität bei Eingriffen an den Nebenschilddrüsen ist in der Regel eher gering. Für Eingriffe mit niedriger Schmerzintensität wird allgemein eine orale postoperative Schmerztherapie mit Nicht-Opioiden empfohlen. Bei Auftreten starker Schmerzen kann zusätzlich ein Opioid verabreicht werden (229). Wenn Operationen beim pHPT im Ausnahmefall in Lokalanästhesie durchgeführt werden, kann die Kombination mit einer oberflächlichen Blockade des zervikalen Plexus zu einer Verminderung postoperativer Schmerzen und einem geringeren Verbrauch an Opioid-Schmerzmitteln führen (230). Dies konnte kürzlich auch für die Behandlung älterer Patienten gezeigt werden (231).

### **Nachblutung**

Die postoperative Überwachung nach Nebenschilddrüsenoperationen dient der Erkennung und umgehenden Behandlung akuter, potentiell lebensbedrohlicher Komplikationen. Hierfür sind regelmäßige Kontrollen der Vitalparameter und Wundverhältnisse durch geschultes Personal erforderlich (225). Bei klinischem Nachblutungsverdacht soll auf weitere Diagnostik zugunsten einer umgehenden Revision mit unverzüglicher Sicherung der Atemwege verzichtet werden.

Nachblutungen nach Parathyreoidektomien treten seltener als nach Schilddrüsenoperationen auf, die Häufigkeit liegt meist unter 1% (221, 232- 236). Eine aktuelle Analyse von Registerdaten des American College of Surgeons berichtete bei 14.500 Fällen mit einem pHPT von einer Nachblutungsrate von 0,3% (237). In Studien mit großer Fallzahl wurde gezeigt, dass die meisten zervikalen Hämatome innerhalb der ersten 4-6 postoperativen Stunden manifest werden.

**Empfehlung 28:** Patienten sollen nach Parathyreoidektomie hinsichtlich der Früherkennung einer Nachblutung analog zu den Empfehlungen für Schilddrüsenoperationen durch geschultes Personal kontrolliert werden. Bei Nachblutungsverdacht ist eine unverzügliche Reaktion mit vordringlicher Sicherung der Atemwege erforderlich.

Konsensstärke: 100%

### **Labordiagnostik und postoperative Hypocalcämie**

Nach erfolgreicher Parathyreoidektomie werden in 1,8% - 42% der Fälle erniedrigte Serumcalciumwerte gemessen (41, 233, 238-240). Dies entspricht durchaus einem regelhaften postoperativen Verlauf und ist zunächst nicht als postoperative Komplikation zu werten. Eine Hypokalzämie kann bei fokussierter Nebenschilddrüsenoperation und limitiertem Zugang auch dann auftreten, wenn die verbliebenen Nebenschilddrüsen chirurgisch nicht alteriert wurden.

In einer aktuellen Studie (241) konnte bei 425 Patienten mit pHPT gezeigt werden, dass am ersten postoperativen Tag lediglich bei 32,7% normale Parathormonkonzentrationen vorlagen, nach 6 Monaten hatten sich diese bei 99,5% der Patienten normalisiert. Der beste Zeitpunkt zur Früherkennung einer relevanten Hypokalzämie war in dieser Untersuchung der erste postoperative Tag).

**Empfehlung 29:** Zur Beurteilung der postoperativen Nebenschilddrüsenfunktion sollte eine Bestimmung des Serumcalciums und intakten Parathormons am 1. postoperativen Tag erfolgen, um das Risiko einer therapierlevanten postoperativen Hypokalzämie zu erfassen.

Konsensstärke: 100%

Im Gegensatz zu passager nicht oder wenig symptomatischen Hypokalzämien, sind symptomatische Hypokalzämien nach Parathyreoidektomien selten. Sie werden am besten durch orale Gabe von Calcium und Vitamin D über ein bis mehrere Wochen behandelt (41, 233, 238- 240, 242).

Um das Auftreten postoperativer hypocalcämischer Symptome zu vermeiden oder diese zu beseitigen, wurden verschiedene klinische Vorgehensweisen untersucht und etabliert. Es existiert derzeit keine einheitliche Empfehlung, nach der Patienten frühpostoperativ nach Parathyreoidektomie prophylaktisch Calcium erhalten sollen oder nicht. Einige Arbeitsgruppen empfehlen die Substitution erst bei Symptomen, andere prophylaktisch oder bei erniedrigten Calcium- und Parathormonwerten. Die einzelnen Empfehlungen unterscheiden sich sowohl in der täglichen Dosierung als auch in der Dauer der Therapie (233, 241, 243).

Bei Calciumwerten  $<1,8$  mmol/l und Parathormonwerten  $<10$  pg/ml oder bei symptomatischer Hypokalzämie wird häufig eine Kombination aus Calcium oral oder intravenös und aktivem Vitamin D (Calcitriol) zur Therapie empfohlen. Ziele der Substitution sind die Symptombefreiung bezüglich der Hypokalzämie und der Ausgleich des vermehrten Einstroms von Calcium in den Knochen (sog. Calciumhunger). Der Zielbereich des Serumcalciums liegt im unteren Normbereich. Ein bestehender Magnesiummangel sollte ebenfalls ausgeglichen werden, da er die Hypokalzämiesymptomatik verstärken kann. Mit dem „Ausschleichen“ der Substitution kann bei nachweisbarer Nebenschilddrüsenfunktion unter Kontrolle der Serumcalcium- und PTH-Werte nach 1 - 2 Wochen begonnen werden.

Die Calciumsubstitution wird vorzugsweise mit Calciumcarbonat durchgeführt, da dieses kostengünstiger ist und mehr elementares Calcium pro Tablette enthält als z. B. Calciumcitrat. Bei Patienten nach Magenoperationen, bei Einnahme von Protoneninhibitoren oder Malabsorptionssyndromen wird dagegen Calciumcitrat empfohlen. Ein häufig angewendetes Vorgehen ist die Gabe von 2 - 3mal täglich 500 - 1000 mg Calcium (entspricht 1250 - 2500 mg Calciumcarbonat). Nur aktives Vitamin D<sub>3</sub> (Calcitriol) ist in der Lage in Abwesenheit von Parathormon den Serumcalciumspiegel suffizient zu erhöhen. Die Wirkung tritt allerdings verzögert ein. Ein postoperativ ausreichender Vitamin D - Spiegel unterstützt die Normalisierung der Knochendichte, der Calcium-Absorption und der Parathormonsekretion (244-247).

Etwa 10% der Patienten entwickeln ein „hungry bone syndrome“ (243, 248), das durch eine prolongierte Hypokalzämie bei normalen oder supprimierten PTH-Werten gekennzeichnet ist. Dies zu erkennen, gelingt erst durch Bestimmungen von PTH und Serumcalcium im späteren postoperativen Verlauf ab dem 5.-7. Tag. Typisch sind laborchemisch zudem eine simultane Hypomagnesiämie, eine Hypophosphatämie und eine erhöhte alkalische Phosphatase. Als mögliche Risikofaktoren gelten ein höheres Alter bei der Operation, präoperative Serumcalciumwerte  $>3,0$  mmol/l, das Vorhandensein einer Osteoporose und/oder eines Vitamin D- Mangels, ein hohes Gewicht der entfernten Nebenschilddrüsenadenome und ein rascher Abfall des intraoperativen Parathormons (248).

**Empfehlung 30:** Etwa 50% der Patienten mit pHPT entwickeln nach erfolgreicher Operation postoperativ eine Hypokalzämie. Ein „hungry bone syndrome“ tritt in etwa 10% der Fälle auf. Da frühpostoperativ nicht sicher vorhergesagt werden kann, welche Patienten betroffen sein werden, kann eine prophylaktische Gabe von Calcium und aktivem Vitamin D sinnvoll sein.

Konsensstärke: 92%

Nach Parathyreoidektomie mit bilateraler zervikaler Exploration, simultaner Schilddrüsenresektion, nach Rezidivoperationen und nach subtotaler Parathyreoidektomie bei Mehrdrüsenerkrankungen weisen Patienten postoperativ signifikant niedrigere Calciumwerte auf und werden häufiger symptomatisch als nach fokussierter Parathyreoidektomie (220).

In bis zu 11% der Patienten werden nach erfolgreicher Parathyreoidektomie trotz Normokalzämie weiterhin erhöhte oder wieder ansteigende postoperative PTH-Werte beobachtet (242, 249). In den meisten Fällen handelt es sich hierbei nicht um einen persistierenden pHPT, sondern um eine sogenannte reaktive Hyperparathyrinämie. Eine normokalzämische Hyperparathyrinämie kann durch einen gleichzeitigen Vitamin D - Mangel verursacht werden (245, 247, 250). Bei postmenopausalen Patientinnen kann sie mit einer erhöhten Frakturrate einhergehen (251, 252). Daher sollte immer dann, wenn bei reaktiver Hyperparathyrinämie ein erniedrigter Vitamin D - Spiegel festgestellt wird, eine Substitution von aktivem Vitamin D erfolgen und der Calciumstoffwechsel weiter kontrolliert werden.

### **Laryngoskopie**

Die Raten an permanenten Recurrensparesen nach Operationen aufgrund eines pHPT sind nach Ersteingriffen mit weniger als 1% sehr niedrig (148, 184, 194), können jedoch nach Rezidiveingriffen bis zu 9% betragen (148). Verglichen mit Primäroperationen bei Eindrüsenerkrankungen steigt das Risiko für Operationen mit simultaner unilateraler Hemithyreoidektomie oder simultaner bilateraler Exploration und Thyreoidektomie signifikant an (148). Unabhängig davon soll nach allen Nebenschilddrüseneingriffen eine

postoperative Laryngoskopie durchgeführt werden. Sie dient nicht nur der Erfassung postoperativer Funktionsstörungen des Kehlkopfs, sondern auch der Erkennung therapierrelevanter Differentialdiagnosen. Dies ermöglicht die frühzeitige Einleitung therapeutischer Maßnahmen. Zudem ist die postoperative Laryngoskopie im Rahmen der Nebenschilddrüsenchirurgie ein unverzichtbares Instrument der Qualitätssicherung.

Bei Patienten mit bilateraler Stimmlippenparese besteht ein hohes Risiko für die Notwendigkeit einer akuten Atemwegssicherung (z. B. Intubation, Tracheotomie oder Laterofixation einer Stimmlippe). Bei diesen Patienten ist zu prüfen, ob sie intensivmedizinisch überwacht werden müssen und sie erfordern solange eine kontrollierte stationäre Beobachtung und Behandlung, bis eine ungestörte Respiration mit oder ohne Tracheotomie oder Lateralfixation der Stimmbänder gesichert ist (225).

### **Entlassungsmanagement**

Der Entlassungszeitpunkt nach unkomplizierter Parathyreoidektomie und komplikationsfreiem frühpostoperativen Verlauf hängt im Wesentlichen vom individuellen Nachblutungs- und Hypokalzämierisiko ab.

Während die mehrtägige stationäre Behandlung und Überwachung von Patienten nach Nebenschilddrüsenoperation in den letzten Jahrzehnten das Standardvorgehen war, konnten einige spezialisierte Zentren in den USA zeigen, dass unter bestimmten Voraussetzungen eine kurzzeitstationäre Therapie erfolgreich und sicher durchführbar ist (175, 253).

Es gibt jedoch eine Vielzahl von Einflussfaktoren, die eine längere stationäre Überwachung von Patienten nach Operation eines pHPT angemessen erscheinen lassen. Dies sind z.B. Patienten nach schwierigen Eingriffen wie Reoperationen, ausgedehnten beidseitigen zervikalen Explorationen, Parathyreoidektomien bei Mehrdrüsenerkrankungen und/oder simultanen beidseitigen Schilddrüsenresektionen. Hier sind die Risiken für postoperative Komplikationen wie Nachblutung und eine frühzeitige, nicht selbst limitierende symptomatische Hypokalzämie am größten. Begleiterkrankungen, mangelnde Compliance und soziale Faktoren sollten ebenfalls berücksichtigt werden (1). Die aktuellen amerikanischen Leitlinien (1) empfehlen deshalb, die Länge des stationären Aufenthaltes von der individuellen Risikoeinschätzung des Operateurs abhängig zu machen.

Das Entlassungsgespräch und der Entlassungsbrief beinhalten standardmäßig folgende Punkte:

- Ein Schema zur schrittweisen Reduktion der Serumcalcium-steigernden medikamentösen Therapie. Dies soll nierenschädigende Hyperkalzämien durch Intoxikation mit aktivem Vitamin D vermeiden.
- Einleitung einer ambulanten logopädischen Behandlung bei Vorliegen einer Recurrensparese und/oder Heiserkeit. Eine erneute HNO-ärztliche Kontrolle wird spätestens 6 Monate postoperativ empfohlen.
- Eine Bestimmung des Serumcalciums und PTH sollte, auch bei unkompliziertem Verlauf, im weiteren Verlauf erfolgen. Das Ergebnis dient der Dokumentation des Therapieerfolgs, dem Erkennen einer Persistenz der Erkrankung oder dem Nachweis eines permanenten Hypoparathyreoidismus.

### **2.3.2 Poststationär**

#### **Hypokalzämie**

Eine aktuelle Auswertung von 9.439 Patienten nach Parathyreoidektomie zeigte, dass der häufigste Grund für eine Wiederaufnahme und erneute stationäre Behandlung nach Entlassung mit 17% die Hypokalzämie war. Als Risikofaktoren für eine stationäre Wiederaufnahme innerhalb der ersten 30 Tage nach Entlassung zeigten sich dabei die Operationszeit, ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus, eine moderate Belastungsdyspnoe und das Patientenalter (254).

Klinisch manifestiert sich eine Hypokalzämie nicht selten erst zwischen dem 3. - 5. postoperativen Tag, wenn der Patient bereits entlassen ist (220, 250). In den meisten Fällen können die betroffenen Patienten ambulant geführt werden. Parästhesien können nicht nur bei erniedrigtem, sondern auch bei normalem Calciumspiegel auftreten, insbesondere, wenn präoperativ eine ausgeprägte Hyperkalzämie bestand. Die Rate dauerhafter Nebenschilddrüsenunterfunktionen beträgt bei pHPT-Ersteingriffen zwischen 1,1% - 2,4% (85, 180, 184).

**Empfehlung 31:** Der postoperative Hypoparathyreoidismus soll bedarfsgerecht mit Calcium und Vitamin D oral behandelt werden. Eine Laborkontrolle ist obligat.

Konsensstärke: 92%

Bei persistierendem Hypoparathyreoidismus besteht in ausgewählten Fällen die Möglichkeit einer Substitution mit rekombinantem Parathormon. In der prospektiv-randomisierten REPLACE-Studie (255) gelang es bei 53% der Patienten in der Verum-Gruppe die Substitution von Calcium und Vitamin D, nach einer Behandlungsdauer von 24 Wochen, auf mindestens 50% der Ausgangsdosis zu reduzieren. Limitierend für die Anwendung des rekombinanten PTH sind derzeit vor allem die kurze Halbwertszeit, tägliche subcutane Applikationen und die hohen Kosten dieser Medikation.

### 2.3.3 Persistenz des pHPT

Der persistierende pHPT ist definiert als eine länger als 6 Monate postoperativ anhaltende Hyperkalzämie. Trotz moderner prä- und intraoperativer diagnostischer Möglichkeiten sowie differenzierter endokrin-chirurgischer Expertise wird eine Persistenz des pHPT in ungefähr 2 - 5% der Fälle beobachtet (256). Reoperationen liegt mit 80 - 90% deutlich häufiger ein persistierender als ein nach 6 Monaten oder später rezidivierender pHPT zugrunde. Häufigste Ursache persistierender Hyperkalzämien sind inkomplette Parathyreoidektomien bei nicht erkannter Mehrdrüsenerkrankung oder nicht aufgefundene Solitäradenome. Die Mißerfolgsraten sind insgesamt höher in Einrichtungen mit geringerer Expertise in der Chirurgie des pHPT als in high-volume - Zentren (257-259).

#### **Folgende Konstellationen können einer pHPT-Persistenz zu Grunde liegen:**

1. Ein im Ersteingriff nicht identifiziertes solitäres Adenom in typischer oder atypischer Lage.
2. Eine im Ersteingriff nicht erkannte bzw. unzureichend behandelte Mehrdrüsenerkrankung.

3. Ein ektopes Adenom in einer überzähligen, häufig im Mediastinum gelegenen, meist fünften Nebenschilddrüse.
4. Ein Nebenschilddrüsenkarzinom nach unvollständiger Resektion und/oder Fernmetastasen.

#### **2.3.4 Rezidiv des pHPT**

Das Rezidiv eines pHPT ist definiert als das Auftreten einer erneuten Hyperkalzämie nach einer mindestens 6 Monaten Normokalzämie nach einer Operation des pHPT (256, 258, 260).

Die Rezidivrate beim pHPT wird in einer Meta-Analyse von Jinih et al. (261) mit 0,2%-4,0% angegeben. Lou et al. (262) fanden hingegen in einer Langzeitstudie, dass in ihrem Patientenkollektiv die 10-Jahres-Rezidivrate bei 14.8% lag, bei einer medianen Zeit bis zum Rezidiv von 6.3 Jahren. 44% der Rezidive traten innerhalb von 5 Jahren und 65% innerhalb von 10 Jahren nach der Operation auf.

In verschiedenen Studien konnten mögliche Risikofaktoren für einen Rezidiv-pHPT identifiziert werden. Am häufigsten handelte es sich hierbei um das Rezidiv einer Mehrdrüsenerkrankung (258-260). Wurde im Falle eines familiären HPT nur eine hyperfunktionelle Nebenschilddrüse entfernt, so bestand eine hohe Wahrscheinlichkeit für ein Rezidiv der Erkrankung. Dies muss entsprechend in der Nachsorge berücksichtigt werden (72, 265, 266). In der Studie von Nawrot et al. (267) waren 16% der Fälle eines rezidivierenden pHPT durch ein MEN I-Syndrom bedingt. Der erneuten sorgfältigen Familienanamnese und ggf. humangenetischen Untersuchung kommt hier eine besondere Bedeutung zu.

Bei Patienten mit Nebenschilddrüsenkarzinomen ist ein pHPT-Rezidiv in 20-50% der Fälle, auch nach primär erfolgreicher Operation, bedingt durch ein Lokalrezidiv oder eine Metastasierung zu beobachten (256, 268, 269).

Eine seltene Ursache des rezidivierenden pHPT stellt die Parathyreomatose dar. Sie entsteht durch eine im Rahmen der Primäroperation erfolgte Ruptur der Adenomkapsel und Dissemination von Nebenschilddrüsenzellen im zervikalen Bindegewebe (256).

Die Indikationen zur Reoperation folgen generell denen einer Primäroperation, und bezüglich der Zentrumsbildung und der Bildgebung denjenigen zur Operation eines persistierenden pHPT (siehe Kapitel 2.3.3).

### **2.3.5 Rezidiv-Operationen**

Zur Indikationsstellung einer Re-Operation muss die biochemische Diagnose des pHPT sicher bestätigt und Differentialdiagnosen wie eine FHH, ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, ein alleiniger Vitamin D-Mangel, oder eine durch ein Malignom verursachte Hyperkalzämie sicher ausgeschlossen werden. Der primäre Operationsbericht, die histologischen Befunde sowie der Verlauf der Laborparameter (Ca, PTH) vor, während (IOPTH) und nach der Erstoperation sollten genau analysiert werden.

#### **Folgende Fragen sollten vor Planung einer Reoperation geklärt werden:**

1. Wie viele und welche NSD wurden an welcher anatomischen Position, einschließlich einer Zuordnung zur oberen bzw. unteren NSD, in der Erstoperation identifiziert?
2. Welche NSD wurde(n) entfernt und histologisch bestätigt?
3. Bestehen Hinweise auf das Vorliegen einer Mehrdrüsenerkrankung?
4. Gibt es Hinweise für ein hereditäres pHPT-Syndrom (MEN 1, MEN 2, HRPT2-Mutation)?

#### **Lokalisationsdiagnostik und Planung der Reoperation:**

Die Lokalisationsdiagnostik erfolgt abhängig von Art und Umfang des Ersteingriffes sowie der zu Grunde liegenden Konstellation des pHPT und besitzt einen deutlich höheren Stellenwert als bei der Primäroperation.

Zervikaler Ultraschall und Mibi-Szintigrafie in SPECT-Technik stellen wie beim Ersteingriff die Basisdiagnostik dar. Bei Verdacht auf ein im Ersteingriff nicht entferntes, aber lokalisationsdiagnostisch dargestelltes Solitäradenom kann ein fokussierter Zugang mit IOPTH gewählt werden. Bei Verdacht auf eine Mehrdrüsenerkrankung mit unvollständiger bilateraler Exploration im Ersteingriff wird die Re-Operation im Sinne einer bilateralen zervikalen Exploration geplant. In 1-2% der Fälle liegen mediastinale Adenome vor, die vom zervikalen

Zugang aus nicht entfernt werden können. Hierzu sollten die Möglichkeiten einer mediastinalen Exploration durch obere Sternotomie oder Thorakoskopie zur Verfügung stehen. Unter diesen Voraussetzungen werden auch für den Re-Eingriff Erfolgsraten von 90-97% erreicht (184, 256, 258).

Zur Lokalisation ektooper, meist mediastinaler Adenome kommen zusätzlich zerviko-mediastinale Schnittbildverfahren (MRT, CT) bzw. ein C-11-Methionin- oder 18-F-Cholin-PET/CT zum Einsatz. Der venöse Stufenkatheter mit Etagenbestimmung des iPTH ist den o.g. Verfahren u.a. wegen der unterschiedlichen Venenanatomie nach Voroperation deutlich unterlegen (siehe Kapitel 2.1.5).

Im Idealfall sollte vor einem Re-Eingriff mindestens eine vergrößerte NSD in zwei Modalitäten konkordant dargestellt werden können (258).

**Empfehlung 32:** Reoperationen bei persistierendem pHPT sollten nur nach eindeutiger Lokalisation unter intraoperativem PTH-Monitoring durchgeführt werden.

Konsensstärke: 100%

Reoperationen sollen nur in Zentren mit großer Expertise in der Chirurgie des HPT und Verfügbarkeit der intraoperativen PTH-Bestimmung durchgeführt werden. Da die Definition chirurgischer Expertise durch wissenschaftliche Studien bisher nicht einheitlich beantwortet wurde, wird diesbezüglich auf die Anforderungen der DGAV verwiesen, die zur Zertifizierung eines Referenzzentrums für Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenchirurgie 20 Nebenschilddrüseneingriffe pro Jahr fordert. Die European Society of Endocrine Surgeons (ESES) empfahl im Jahr 2019 (270), für Primäreingriffe eine Fallzahl von 15 Parathyreoidektomien und für Eingriffe mit unklarer Lokalisationsdiagnostik, hereditäre Formen des pHPT, Rezidiveingriffe sowie Operationen von Kindern eine Zahl von mindestens 40 NSD-Operationen pro Jahr.

**Empfehlung 33:** Da die Heilungsraten von Sekundäreingriffen bei gleichzeitig erhöhtem Komplikationsrisiko niedriger sind als bei Ersteingriffen, sollen Re-Operationen beim pHPT nur in endokrinchirurgischen Zentren mit entsprechender operativer Expertise durchgeführt werden.

Konsensstärke: 96%

In verschiedenen Studien wird die Häufigkeit einer permanenten Stimmlippenparese nach Rezidiv-Eingriff mit 5 - 9% angegeben (256, 271, 272). Frühpostoperative Hypokalzämien treten fast regelhaft auf (über 80%); persistierende Hypokalzämien werden bei bis zu 15% der Patienten beobachtet (256, 271). Internationale Qualitätsstandards zur Minimierung des komplikativen Risikos beinhalten die Techniken des Neuromonitorings und eines PTH-Schnelltests, zusätzlich sollte ein Gefrierschnitt zur Verfügung stehen.

#### **Operationszeitpunkt:**

Ein Re-Eingriff bei Persistenz des pHPT sollte innerhalb der ersten 3-4 Tage, oder, wenn dies nicht möglich ist, erst nach Ablauf von 3 Monaten durchgeführt werden.

Bedingt durch vorangegangene Operationen sind intraoperativ u.U. ungewöhnlich ausgedehnte Verwachsungen insbesondere der infrahyoidalen Muskulatur mit der Trachea zu berücksichtigen. Es kann die ehemalige Zervikotomienarbe genutzt werden und bei Bedarf ein lateraler Zugang in die Schilddrüsenloge erfolgen. Hierzu wird die Ebene zwischen dem lateralen Rand der infrahyoidalen Muskulatur und dem medialen Rand des M. sternocleidomastoideus präpariert (273). Fokussierte Zugänge mit Inzision direkt über der dargestellten Nebenschilddüse sind zum Beispiel bei sicherem Nachweis einer nicht deszendierten unteren Nebenschilddrüse auf Höhe der Carotisbifurkation möglich.

Bei Re-Operationen können NSD-Adenome in der Regel auch dann über einen zervikalen Zugang entfernt werden, wenn sie im zervikalen oder oberen mediastinalen Anteil des Lig. thyreothymicum liegen. Eine infrabrachiocephal-mediastinale Lokalisation ist meist durch die

typische Lokalisation im Bezug zum Aortenbogen zu erkennen. Für diese Lokalisation eignet sich eher ein video-assistierter thorakoskopischer Zugang anstelle einer konventionellen Sternotomie (274).

Das operative Vorgehen bei einer Parathyreomatose ist analog einer onkologischen Operation durchzuführen. Es erfolgt eine zervikozentrale en bloc-Resektion auf der betroffenen Seite inklusive der geraden Halsmuskulatur, der Schilddrüse und des parathyreoidalen Weichgewebes. Letzteres umfasst das Gewebe von der tracheo-ösophagealen Rinne bis an den medialen Rand der A. carotis communis.

Die Heilungsraten nach einer Rezidivoperation liegen in unizentrischen Studien spezialisierter Zentren bei 91 - 98,6% (256, 267, 272, 275). In der CESQIP-Registerstudie der American Association of Endocrine Surgeons (AAES) des Jahres 2019 (184) mit 53 teilnehmenden Kliniken zeigte sich 6 Monate postoperativ bei 6.795 Patienten mit einem pHPT, eine Heilungsrate von 93,7% nach einem Primäreingriff und 78% nach einer Re-Operation.

### **2.3.6 Komplikationen und Management**

Die Notwendigkeit der postoperativen Überwachung entspricht im Wesentlichen derjenigen des Ersteingriffs und nach Schilddrüsenoperationen (236) (siehe Kapitel 2.3.1).

Insbesondere ist hier auf die Nachblutung zu achten, regelmäßige klinische Kontrollen sind zur Erfassung erforderlich. Bei klinischem Nachblutungsverdacht sollte auf weitere Diagnostik zu Gunsten der umgehenden Revision verzichtet werden. Eine SOP für das Vorgehen bei Nachblutungen nach Halschirurgie wird als wichtig erachtet.

Nach Reeingriffen ist das Risiko postoperativer Komplikationen erhöht. Behandlungsbedürftige Hypokalzämien treten aufgrund des krankheitsbezogenen meist länger wirksamen „bone-hungers“ häufiger auf als nach Primäreingriffen (248).

Das Risiko einer postoperativen Wundinfektion und deren Behandlung entsprechen derjenigen, der benignen Schilddrüsenchirurgie. Bei Vorliegen von Risikofaktoren, wie z.B.

Diabetes, Immunsuppression, Adipositas, Sternotomie und einer absehbar längeren Operationsdauer (>2-3 Stunden) wird eine Antibiotikaphylaxe empfohlen.

**Empfehlung 34:** Die postoperative Überwachung entspricht derjenigen des Ersteingriffs und nach Schilddrüsenoperationen. Besonders soll auf Nachblutungen, Stimmlippenpareesen und Hypokalzämien geachtet werden.

Konsensstärke: 100%

### 2.3.7 Art, Umfang und Dauer der Nachsorge

Die substitutionsfreie Wiederherstellung der Calciumhomöostase wird als erfolgreicher Endpunkt der Parathyreoidektomie definiert. Laborchemisch bedeutet dies eine Normalisierung der Serumspiegel von Calcium und Parathormon.

Die laborchemische Nachsorge nach Parathyreoidektomie erfolgt bis zur Wiederherstellung der Calciumhomöostase, bzw., wenn diese nach 6 Monaten nicht wiederhergestellt sein sollte, auch darüber hinaus, um eine wirksame, individuell angepasste Substitution sicherzustellen.

Eine aktuelle Studie (276) zeigte nach einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 77 Monaten bei 10,7% der Patienten mit einem initial erfolgreich operierten pHPT ein Rezidiv. Der späteste Zeitpunkt der Diagnose eines Rezidiv-pHPT betrug 17 Jahre.

Das klare Operationsziel ist die dauerhafte Normokalzämie. Trotz der hohen chirurgischen Heilungsrate des pHPT bleibt die Rezidiverkrankung, auch im Spätverlauf, eine klinische Herausforderung. Die Nachsorgedauer wird kontrovers diskutiert, da auch Rezidive im Langzeitverlauf auftreten können (262, 277). Einzelne Subgruppen von Patienten profitieren von einer verlängerten Nachsorgeperiode. Dazu gehören vor allem jüngere Patienten, Patienten mit Doppeladenomen und hereditären Erkrankungen.

**Empfehlung 35:** Die laborchemische Nachsorge soll mindestens 6 Monate umfassen. Bei inadäquater biochemischer Konstellation, fortbestehender Substitutionspflicht oder hereditären Erkrankungen soll die Nachsorgezeit verlängert werden.

Konsensstärke: 100%

### 3. Renaler Hyperparathyreoidismus

#### 3.1. Operationsindikation

##### 3.1.1. Epidemiologie und Pathogenese

In Deutschland werden derzeit ca. 85.000 Patienten aufgrund einer chronischen Niereninsuffizienz mit einer Dialyse behandelt, weitere 25.000 haben ein funktionierendes Nierentransplantat ([www.die-nephrologen.de](http://www.die-nephrologen.de)). Daten zur Prävalenz des renalen Hyperparathyreoidismus existieren nicht. Nicht veröffentlichte Daten der AOK schätzen die Rate an Parathyroidektomien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz oder funktionierendem Nierentransplantat auf ca. 900 im Jahr 2016.

Der Systemcharakter der Störungen des Mineral- und Knochenstoffwechsels bei Niereninsuffizienz wird seit 2006 durch das Akronym CKD-MBD (Chronic Kidney Disease-Mineral Bone Disease) hervorgehoben (278). Der renale Hyperparathyreoidismus ist eines der Hauptmerkmale der CKD-MBD. Die Pathogenese des renalen Hyperparathyreoidismus ist multifaktoriell und komplex. Die wesentlichen Faktoren sind:

1. Eine verminderte Phosphatausscheidung: der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23 (FGF-23) führt nach Bindung an seinen Rezeptor (FGF-binding receptor), der mit dem membranständigen Protein Klotho einen Komplex bildet, zu einer Phosphaturie. Die Niereninsuffizienz führt zu einer verminderten Expression von FGF-Rezeptoren und von Klotho (279, 280).
2. Eine verminderte 1- $\alpha$  Hydroxylase-Aktivität mit verminderter Synthese von 1,25 (OH)<sub>2</sub>-Vitamin D, ebenfalls induziert durch FGF-23 (281).
3. Eine verminderte Expression von Vitamin D-Rezeptoren (VDR) (282).
4. Eine verminderte Expression des Calcium-sensing-Rezeptors (CaR) (283).

5. Ein monoklonales Wachstum der Nebenschilddrüsen, das zur nodulären Proliferation führen kann (284).

Diese Faktoren führen zu einer schwerwiegenden Störung der Calcium-Homöostase.

### **3.1.2 Klinik, Charakteristika und Symptome**

Ein renaler Hyperparathyreoidismus tritt bei der Mehrzahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz auf und persistiert sogar nach erfolgreicher Nierentransplantation in 17-43% der Fälle (285, 286). Etwa 5% dieser Patienten benötigen eine Parathyreoidektomie (287).

Die Klinik des renalen Hyperparathyreoidismus kann je nach Schweregrad und Dauer der Erkrankung folgende Symptome beinhalten:

- 1) Knochen- und Gelenkschmerzen, vor allem im Bereich des Achsenskeletts, der Rippen- und der Hüft-, Knie- und Sprunggelenke, die oft schlecht lokalisierbar sind und im Extremfall zu Spontanfrakturen der Rippen, Wirbelkörper und der Hüftgelenke führen. Knochenschmerzen treten bei etwa 20-40% der Patienten auf, vor allem unter Langzeitdialyse (288).
- 2) Pruritus (289)
- 3) extraossäre Kalzifizierungen mit Bewegungseinschränkungen (288)
- 4) und Verkalkungen der Gefäße mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (290)

Ursächlich für die Knochenschmerzen ist die sogenannte renale Osteodystrophie, eine generelle Bezeichnung für Knochenerkrankungen bei terminal niereninsuffizienten Patienten. Sie ist charakterisiert durch Parameter wie Knochenumbau, Mineralisation und Volumen (278). Es gibt verschiedene Arten der renalen Osteodystrophie: die Osteitis fibrosa ist die häufigste Form (>40%) mit erhöhtem Knochenumsatz aufgrund hoher Parathormonspiegel. Die adynamie (aplastische) Knochenkrankheit findet man bei bis zu 40% der Patienten, sie ist eine Manifestation eines pathologisch erniedrigten Knochenumbaus. Niedrige PTH-Spiegel (<100 pg/ml) bei renalem HPT sind Prädiktoren für diese Knochenveränderung. Ein Mischtyp wird bei etwa 20% der Patienten gefunden (291).

Gefäßverkalkungen betreffen vor allem die Koronargefäße, Aortenabgänge, Nieren- und periphere Gefäße und sind assoziiert mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen (292, 293). Nach Autopsiestudien liegt die Prävalenz der kardiovaskulär-bedingten Mortalität in der Patientengruppe mit chronischer Niereninsuffizienz Grad V bei >50% (294).

Im Falle einer Persistenz des HPT nach Nierentransplantation können Kalzifikationen an der transplantierten Niere schon nach sechs Monaten nachgewiesen werden. Sie korrelieren mit einer schlechten Transplantatfunktion (295).

Andere HPT-assoziierte Symptome sind Depressionen und unspezifische psychische Symptome, die zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen (296).

Eine seltene Komplikation mit einer jährlichen Inzidenz von 1% ist die kalzifizierende urämische Arteriopathie (Kalziphylaxie). Sie hat eine schlechte Prognose mit einer 1-Jahres-Überlebenszeit von 45% (297). Gemäß des Deutschen Calciphylaxieregisters erscheinen jedoch übersupprimierte PTH-Spiegel als ein bedeutenderer Risikofaktor als die Präsenz eines renalen HPT (298).

### **3.1.3 Diagnose, Labor und präoperative Abklärung**

In der Anamnese ist das klassische Beschwerdebild eines sHPT zu erfragen: kardiovaskuläre Erkrankungen, cerebrovaskuläre Insuffizienz, Muskelschwäche, Knochenschmerzen, Juckreiz bis zur schweren Hautmanifestation, der Kalziphylaxie, bei der die frühzeitige totale PTX empfohlen wird (299, 300).

Werte des intakten Parathormons bis 300 pg/ml sind bei Dialysepatienten als reaktiv zu bewerten und im Wertebereich von 300 - 600 pg/ml ergeben sich keine zuverlässigen Assoziationen mit dem Knochenumbauphänotyp oder der Mortalität (278, 301). Das Gesamtcalcium und auch das ionisierte Calcium können sowohl erniedrigt, normal oder erhöht sein (bei schweren Formen des sHPT, tertiärer Autonomie, Vitamin D-Überdosierung, calciumhaltigen Phosphatbindern). Vitamin D (25 und 1-25 (OH) D3) ist häufig erniedrigt und Phosphat erhöht.

Präoperativ sollte auch ein komplettes Schilddrüsenlabor erfolgen.

Knochenstoffwechselfparameter im Blut sind die knochenspezifische alkalische Phosphatase, Osteokalzin, Carboxyterminales Propeptid, RANKL, Osteoprotegerin und im Harn Hydroxyprolin Pyridinolin (PYD), Desoxypyridinolin (DPD) und quervernetzte Telopeptide (NTx, CTx und ICTP). Bei Dialysepatienten sind diese Parameter außer der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase nicht validiert.

Eine bildgebende osteologische Darstellung ist durch Röntgenaufnahmen des Handskelettes (mit radialseitigen subperiostalen Resorptionszonen und Endglied-Akroosteolysen) aber auch der Clavicula und der Wirbelsäule möglich. Auch eine Knochendichtemessung ist zu empfehlen.

#### **3.1.4 Operationsindikation**

Die medikamentöse Therapie der Niereninsuffizienz besteht zunächst in der Behandlung mit Phosphatbindern (Calciumhaltige wie z.B. Calciumcarbonat, Calciumacetat, Magnesiumcarbonat, Sevelamer, Lanthanumcarbonat und/oder Sucroferric Oxyhydroxid). Bei einem Parathormon >300 pg/ml bzw. progressiv steigenden PTH-Werten ist eine weitere Therapie mit Vitamin D3-Analoga (z.B. Alfacalcidol, Paricalcitol) oder mit Calcimimetika (Cinacalcet) indiziert (302). Generell sollten die Indikation zum operativen Vorgehen individualisiert gestellt werden und die Möglichkeiten der konservativen Therapie des renalen HPT ausgeschöpft sein (Phosphatsenkung, Optimierung des Vitamin D – Haushalts, Calcimimetika, Optimierung der Dialysemodalität) (302).

**Empfehlung 36:** Eine Indikation zur Parathyreoidektomie liegt vor, wenn die medikamentöse Therapie ausgeschöpft ist und klinische Symptome eines Hyperparathyreoidismus vorliegen.

Konsensstärke: 92%

Klinische Symptome sind eine schwere renale Osteopathie (radiologisch oder histologisch gesichert), Muskelschwäche, Gefäß- oder Weichteilverkalkungen, Kalziphylaxie und ein nicht therapierbarer Pruritus. Beim asymptomatischen therapierefraktären Hyperparathyreoidismus wird die Indikation zur Parathyreoidektomie kontrovers diskutiert. Patienten mit hohen Calcium-, Phosphat- und Parathormonwerten haben eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen (303). Die prospektiv randomisierte EVOLVE-Studie aus dem Jahr 2012 hat jedoch gezeigt, dass auch der Einsatz des Calcimimetikums Cinacalcet das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko nicht zu senken vermag (304). Eine aktuelle koreanische, retrospektive Studie, die die klinischen Ergebnisse nach einer Behandlung mit Cinacalcet versus Parathyreoidektomie beim sekundären HPT untersuchte, konnte zeigen, dass die Operation das Auftreten neuer kardiovaskulärer Ereignisse um 86% reduzieren konnte (305). Eine retrospektive, unizentrische, amerikanische Studie (306) untersuchte die Transplantatfunktion von 133 Patienten, deren renaler HPT entweder mit Cinacalcet (n = 100) oder durch eine Parathyreoidektomie (n = 33) behandelt wurde. Nach Parathyreoidektomie kam es zu einer stärkeren Normalisierung des PTH und zu einer signifikant geringeren Rate an Transplantatversagen.

Die Indikation zur Parathyreoidektomie beim renalen Hyperparathyreoidismus wird in Ermangelung fehlender randomisierter prospektiver Studien zum Langzeitverlauf nach medikamentöser oder operativer Therapie überwiegend erfahrungsbasiert gestellt. Es gibt keine allgemein verbindliche Empfehlung zur Indikation: die Leitlinien der National Kidney Foundation indizieren die Operation bei einem Parathormonwert >800 pg/ml (15-65 pg/ml) (307). Ein Parathormonwert >800 pg/ml schließt eine adynome Knochenkrankung, bei der die Parathyreoidektomie kontraindiziert ist, weitestgehend aus. Demgegenüber empfiehlt die KDIGO (Kidney disease-improving global outcomes) für Patienten mit einem sHPT einen PTH-Zielbereich des 2- bis 9-fach erhöhten PTH-Normbereichs. Bei therapierefraktärem symptomatischem HPT und PTH-Erhöhung über das 9-fache des Normbereichs, sollt die Indikation zur Operation evaluiert werden (278). Eine Kosten-Nutzen-Analyse (308) zeigte, dass die Kosten einer medikamentösen Therapie mit Cinacalcet nach einem Zeitraum von 9 Monaten die Kosten einer Parathyreoidektomie überschreiten.

Die Operationsindikation beim symptomatischen therapierefraktären HPT gilt unabhängig davon, ob der Patient Kandidat für eine Nierentransplantation ist oder nicht. Die Entscheidung zur Parathyreoidektomie kann bei einem Parathormon  $>800$  pg/ml getroffen, sofern die konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind. Zusammenfassend sollte die Operationsindikation beim renalen Hyperparathyreoidismus im Rahmen individueller Einzelfallentscheidungen getroffen werden, in Abhängigkeit von klinischer Symptomatik, Laborchemie und Risikoprofil des Patienten.

### **Indikation zur Operation vor und nach Nierentransplantation**

Beim asymptomatischen therapierefraktären Hyperparathyreoidismus wird die Indikation zur Parathyreoidektomie vor Nierentransplantation kontrovers diskutiert und obliegt der Entscheidung des zuständigen Transplantationszentrums (286, 309).

**Empfehlung 37:** Bei symptomatischen Patienten mit einem therapierefraktären renalen HPT, die zur Nierentransplantation gelistet sind, sollte vor der Transplantation eine subtotale Parathyreoidektomie erwogen werden.

Konsensstärke: 100%

Die Häufigkeit eines persistierenden Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation wird in der Literatur mit bis zu 50% angegeben (315). Ob eine Hyperkalzämie mit Calciumwerten  $<3,0$  mmol/l im ersten Jahr nach der Nierentransplantation akzeptiert werden kann, wird in der Literatur unterschiedlich beurteilt (286, 310-314).

Bei einer schweren symptomatischen Hyperkalzämie in der frühen Posttransplantationsphase sollte eine frühzeitige subtotale Parathyreoidektomie durchgeführt werden, denn die mit dem HPT assoziierte Hyperkalzämie und/oder Hyperphosphaturie können potentiell zu einer Schädigung des Transplantats führen (311, 316, 317).

**Empfehlung 38:** Bei der schweren symptomatischen Hyperkalzämie in der frühen Posttransplantationsphase sollte interdisziplinär die Indikation zur frühzeitigen subtotalen Parathyreoidektomie gestellt werden.

Konsensstärke: 100%

### 3.1.5 Lokalisationsdiagnostik

Im Vergleich zum pHPT beeinflusst eine Lokalisationsdiagnostik beim renalen Hyperparathyreoidismus kaum die Operationsstrategie, da grundsätzlich alle Nebenschilddrüsen dargestellt werden müssen.

Ein präoperativer Ultraschall ist zur Einschätzung der Größe der Nebenschilddrüsen und deren Lokalisation empfehlenswert. Verpflichtend aber ist der Schilddrüsenultraschall, um eine operationspflichtige Begleiterkrankung der Schilddrüse auszuschließen.

**Empfehlung 39:** Eine präoperative Sonographie soll zur Lokalisation der hyperplastischen Nebenschilddrüsen beim renalen HPT und zum Ausschluss von pathologischen Veränderungen der Schilddrüse erfolgen.

Konsensstärke: 92%

Sesta-MiBi-Szintigraphie und SPECT können im Einzelfall hyperplastische Nebenschilddrüsen lokalisieren und werden auch von einigen Chirurgen gewünscht. Allerdings zeigt sich trotz ausgeprägt hoher PTH-Werte bei dieser Untersuchung oftmals gar keine Speicherung. Einzelne Autoren sind jedoch der Meinung, dass diese Untersuchung präoperativ auch wichtige Hinweise auf ektop lokalisierte „überzählige“ Drüsen geben können (318). Es wird auch beschrieben, dass nodulär-hyperplastisch veränderte Drüsen im Vergleich zu diffus-

hyperplastischen Drüsen besser darstellbar sind (319). 4D-CT, MRT oder Venensampling sind beim Ersteingriff nicht angezeigt und dem Reeingriff vorbehalten.

Eine neue Perspektive in der Lokalisationsdiagnostik beim renalen Hyperparathyreoidismus stellen das C-11-Methionin-PET/CT (320) bzw. das 18-F-Cholin-PET/CT dar, die sich beim pHPT sehr bewährt haben, für die systematische Anwendung beim sHPT liegen derzeit noch zu wenige Daten vor.

### **3.1.6 Präoperatives Management**

Als geeigneter Zeitpunkt für die Operation wird der Tag nach der Dialyse empfohlen. Schilddrüsenknoten werden bei 20-60% der Patienten, die parathyreoidektomiert werden, nachgewiesen (321). Deshalb soll im Aufklärungsgespräch geklärt werden, ob und in welchem Ausmaß eine simultane Schilddrüsenresektion geplant ist.

Eine Indikation für eine Intensivüberwachung besteht aus operationstechnischen Gründen nicht, sollte aber bei schwer internistisch vorerkrankten Patienten im Vorfeld erwogen werden.

## **3.2 Operation**

### **3.2.1 Perioperatives Management**

Eine negative Calciumbilanz, eine Hyperphosphatämie und ein Mangel an aktivem Vitamin D3 (Calcitriol) sind für die Entstehung des renalen Hyperparathyreoidismus entscheidend. Entsprechend können im initialen Stadium die Gabe von Calcium, eine diätische Phosphatrestriktion, Phosphatbinder sowie eine erhöhte Dialysedauer oder -frequenz hilfreich sein. Die Supplementierung von Calcium mit oralem Calcitriol und Vitamin D erhöht die Calciummenge im Blut bei gleichzeitiger Verminderung der Parathormonbildung in den Nebenschilddrüsen. Therapierefraktäre Patienten, bei welchen bereits eine Hyperkalzämie besteht, werden mit Calcimimetika wie Cinacalcet, kalziumfreien Phosphatbindern und Vitamin D-Analoga behandelt, die seltener in einer Hyperkalzämie resultieren (322-324).

Diese Medikamente werden verwendet, um die Zeit bis zur Nierentransplantation zu überbrücken, die die optimale Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus durch Normalisierung der Nierenfunktion darstellt. Allerdings hat nur ein kleiner Teil der Patienten Zugang zu einer Transplantation und viele nur nach langer Wartezeit. In dieser Zeit kann es zu einer Verschlechterung des sekundären Hyperparathyreoidismus kommen mit konsekutiver Operationsindikation (siehe Kapitel 3.1.1.4).

Das Operationsrisiko ist bei Dialysepatienten erhöht (325). Die kardiovaskulären Komorbiditäten führen zu einer ungefähr 7-fach erhöhten Gesamtmortalitätsrate im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung und bedürfen einer perioperativen Kooperation zwischen Anästhesisten, Chirurgen, Endokrinologen und Nephrologen (326).

**Empfehlung 40:** Das Operationsrisiko ist bei Dialysepatienten erhöht. Kardiovaskuläre Komorbiditäten sollen perioperativ berücksichtigt werden. Der Eingriff erfolgt idealerweise an einem dialysefreien Tag.

Konsensstärke: 100%

### 3.2.2 Intraoperative Parathormon-Bestimmung

Das größte Problem der IOPTH beim renalen HPT sind die zahlreichen, nicht aktiven PTH-Fragmente, die bei niereninsuffizienten Patienten kumulieren und mit herkömmlichen Assays der 2. Generation kreuzreagieren (328).

Es besteht Evidenz, dass die Vorhersagefähigkeit eines Operationserfolges mit Hilfe des IOPTH-Monitorings begünstigt wird, das die intraoperative Taktik beeinflussen kann, indem Patienten mit überzähligen oder ektopen Drüsen bzw. inkomplett parathyreoidektomierte Patienten detektiert werden können (330-333). Zumindest bei Verwendung eines PTH-Assays der dritten Generation kann angezeigt werden, ob die Parathyreoidektomie „suffizient“ oder „insuffizient“ durchgeführt wurde.

Bei der Interpretation der IOPTH-Werte sind die vom pHPT bekannten Kriterien wenig hilfreich, da die Spezifität sehr gering ist. In der Literatur wird daher oft ein Abfall von >70% innerhalb nach von 10 – 20 min nach Parathyreoidektomie beschrieben (320, 334).

**Empfehlung 41:** Eine intraoperative PTH-Bestimmung kann beim renalen HPT verwendet werden, um den Operationserfolg vorherzusagen. Eine genaue Übertragung der Interpretationskriterien des pHPT ist jedoch schwierig. Auf Grund der divergierenden Literatur und der unterschiedlichen Erfahrungen kann die Operation des renalen HPT auch ohne intraoperative PTH-Bestimmung durchgeführt werden.

Konsensstärke: 92%

Insgesamt gibt es zu wenige bzw. zu konträre Daten, um klare und endgültige Empfehlungen für die Verwendung des IOPTH bei der Operation des sHPT zu geben.

### 3.2.3 Operative Verfahren und Zugangswege

Nach Ausschöpfen aller medikamentöser Maßnahmen ermöglicht, bei richtiger Indikation eine situationsangepasste, chirurgische Resektion des hyperaktiven Nebenschilddrüsenparenchyms oder eine Parathyreoidektomie, eine Verbesserung/Normalisierung der im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz entstandenen, therapierefraktären Störung des Mineral- und Knochenstoffwechsels.

Zur chirurgischen Behandlung des therapierefraktären sHPT kommen folgende Operationsverfahren zur Anwendung:

#### OP-Techniken mit geplanter Erhaltung einer Nebenschilddrüsenfunktion

- Subtotale Parathyreoidektomie (mit transzervikaler Thymektomie)
- Totale Parathyreoidektomie (mit transzervikaler Thymektomie) und synchroner Parathyreoidea-Autotransplantation

### **OP-Techniken ohne geplante Erhaltung einer Nebenschilddrüsenfunktion**

- Totale Parathyreoidektomie (mit transzervikaler Thymektomie) ohne synchrone Parathyreoidea-Autotransplantation
- Totale Parathyreoidektomie (ohne transzervikale Thymektomie) ohne synchrone Parathyreoidea-Autotransplantation

In der Literatur finden sich nur wenige prospektiv randomisierte Studien zum Methodenvergleich etablierter Operationsstrategien mit meist geringen Patientenzahlen. In den veröffentlichten retrospektiven Studien sind die Patientengruppen teils inhomogen und nur schwer vergleichbar. Somit erreichen diese Untersuchungen nur einen geringen Evidenzgrad.

#### **3.2.4 Subtotale oder totale Parathyreoidektomie**

##### **Subtotale Parathyreoidektomie (Resektion von 3,5 Nebenschilddrüsen):**

Nach der Darstellung aller 4 Nebenschilddrüsen wird die „kleinste“ hyperplastische Nebenschilddrüse soweit reseziert, dass etwa 50-60 mg mit intakter Blutversorgung in situ verbleiben. Dies entspricht etwa der Größe von zwei gesunden Nebenschilddrüsen. Ist der subtotal belassene Drüsenrest gut durchblutet, werden die übrigen Nebenschilddrüsen komplett entfernt. Die Organdiagnose „Nebenschilddrüse“ kann bei Bedarf intraoperativ im Gefrierschnitt gesichert werden; der intraoperative Situs ist detailliert zu dokumentieren. Ein Clip oder eine Naht mit nicht-resorbierbarem Material dient zur Markierung der verkleinerten in situ verbleibenden Nebenschilddrüse.

Werden nach Exploration auch der ektopen Lagemöglichkeiten zervikal und mediastinal weniger als 4 Drüsen gefunden, so sind die dargestellten Nebenschilddrüsen komplett zu entfernen. Bei Nichtauffinden einer fehlenden Nebenschilddrüse ist beim Ersteingriff eine Sternotomie nicht indiziert und wird zu Gunsten der erweiterten Lokalisationsdiagnostik im Verlauf zurückgestellt.

Die postoperative Nebenschilddrüsenfunktion hängt von der Menge des verbliebenen Nebenschilddrüsenorgans ab. Bei zu klein bemessenen Resten ist mit einer Unterfunktion, bei zu großem Rest mit einem Persistieren bzw. nach wechselnd langem Intervall mit einem

Rezidiv der Nebenschilddrüsenüberfunktion zu rechnen. Die Phase einer postoperativen Hypokalzämie ist nach subtotaler Parathyreoidektomie abhängig von der biochemischen Konstellation, der Knochenaffektion und der Funktionalität des Nebenschilddrüsenrestes.

#### **Totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation:**

Die Präparation erfolgt wie oben beschrieben. Es werden alle lokalisierten Nebenschilddrüsen (im Idealfall zumindest 4) komplett extirpiert. Nach Gewebeselektion wird das zu autotransplantierende Nebenschilddrüsenengewebe partikuliert und autotransplantiert.

#### **Subtotale Parathyreoidektomie (PTX) oder totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation (AT)?**

Eine Meta-Analyse retrospektiver Studien mit mehr als 50 Patienten (320) dokumentierte nach subtotaler PTX eine Persistenz bzw. ein Rezidiv in 8,2% (0 - 20%) und einen Hypoparathyreoidismus in 2% (0 - 10,9%). Nach totaler PTX mit AT wurden eine Persistenz oder ein Rezidiv in 4,8% (0 - 12%) und ein Hypoparathyreoidismus in 1,6% (0 - 15%) beobachtet. Im Langzeitverlauf zeigten sich in anderen Studien (335) nach totaler PTX mit AT weniger häufig Rezidive, allerdings ein höheres Risiko für eine Langzeithypokalzämie.

Eine prospektiv randomisierte Studie (336) untersuchte die klinischen und laborchemischen Vor- und Nachteile beider Operationsstrategien anhand von jeweils 20 Patienten. Die radiologisch fassbaren Manifestationen sowie klinische Symptome wie Pruritus oder Muskelschwäche verbesserten sich signifikant häufiger nach totaler PTX mit AT. Bei zwei Patienten wurde nach subtotaler PTX wegen Rezidiv in der zervikal verbliebenen Drüse eine Re-Operation notwendig. Zwei weitere Patienten waren zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nach subtotaler PTX hyperkalzämisch. Die totale PTX mit AT wurde als das Verfahren der Wahl in der operativen Behandlung bewertet.

In einer prospektiv-randomisierten Untersuchung (337) zur „gesundheitsbezogenen Lebensqualität“, gemessen mit dem SF-36 verbesserte sich diese in allen Gruppen unabhängig von der die Operationstechnik.

Andere Meta-Analysen (338, 339) haben gezeigt, dass beide Operationstechniken weitgehend idente klinische, radiologische und funktionelle Ergebnisse erbringen. Geringe Unterschiede fanden sich nur in einer etwas längeren Operationszeit, einem etwas längeren

Krankenhausaufenthalt, in niedrigeren Calciumspiegeln einen Monat nach der OP und in einer etwas höheren Vitamin D-Substitution, 12 Monate nach totaler PTX mit AT im Vergleich zu Patienten nach subtotaler PTX.

### **Totale Parathyreoidektomie mit oder ohne Autotransplantation?**

In einer prospektiv-randomisierten Studie (340) wurden die laborchemischen Ergebnisse von 52 Patienten nach totaler PTX (ohne Thymektomie) mit 48 Patienten nach totaler PTX mit Autotransplantation (und Thymektomie) verglichen.

Ein persistierender HPT bestand nach totaler PTX bei einem, nach totaler PTX mit AT bei 2 Patienten. In beiden Gruppen war nach 3 Jahren Nachbeobachtung der Serumcalciumspiegel identisch. Der PTH-Wert war nach PTX mit AT signifikant höher. Ein Rezidiv-HPT wurde bei 4 Patienten (8,3%) nach totaler PTX mit AT und bei keinem Patienten nach totaler PTX beobachtet. Die Autoren schließen, dass beide Operationsstrategien für die Behandlung des therapierefraktären sHPT geeignet sind. Die Vorteile der totalen PTX lagen in der geringeren Rezidivrate.

Eine weitere Studie (341) untersuchte Mortalität, kardiovaskuläre Komplikationen, Knochenfrakturen und Rezidiv-Hyperparathyreoidismus nach totaler PTX versus subtotaler PTX. Nach totaler PTX zeigte sich für die Patienten ein höheres kardiovaskuläres Risiko aber ein geringeres Rezidivrisiko des renalen HPT.

Verschiedene Meta-Analysen (342-344), die die totale PTX mit und ohne Autotransplantation verglichen, zeigten, dass nach totaler PTX weniger Persistenzen, Rezidive oder Reoperationen registriert wurden. Es bestand allerdings ein höheres Risiko eines Hypoparathyreoidismus. Beim chronischen Dialysepatienten besteht die Möglichkeit einer Calcium-Substitution während der Dialyse bis zum Erholen des Knochenstoffwechsels. Es hat sich gezeigt, dass auch eine lange notwendige Substitutionstherapie mit oralem Calcium und (aktiven) Vitamin D-Metaboliten in der Dialysepause weitgehend unproblematisch ist.

Die Vor- und Nachteile der etablierten Resektionsverfahren sind in Tabelle 1 dargestellt.

**Tabelle 1:**

Operative Techniken zur Behandlung des renalen Hyperparathyreoidismus - Vor- und Nachteile:

Operatives Vorgehen	Vorteile	Nachteile
<ul style="list-style-type: none"> <li>• totale PTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geringe Persistenz/Rezidiv?</li> <li>• Bei Persistenz/Rezidiv: Morphologisches Substrat zervikal oder mediastinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fehlen von PTH → Osteomalazie – „adynamie“ Knochenerkrankung</li> <li>• Lebenslange Substitution</li> <li>• Tetanierisiko</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• subtotale PTX</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kurze oder fehlende postoperative Hypokalzämieperiode</li> <li>• Bei Persistenz/Rezidiv: Morphologisches Substrat zervikal oder mediastinal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine Gewebeauswahl</li> <li>• zervikal „Seeding“/ „Parathyromatose“</li> <li>• zervikale Rezidiveingriffe mit höherer Morbidität</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• totale PTX + AT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gewebeauswahl möglich</li> <li>• Rezidiveingriffe mit geringer Morbidität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Längere postoperative Hypokalzämieperiode</li> <li>• Bei Rezidiv: Lokalisation des Substrats schwierig (zervikal? mediastinal? Autotransplantat? Zervikal/mediastinal und Autotransplantat?)</li> <li>• „Seeding“/ „Parathyromatose“ am Implantationsort</li> </ul>

Totale PTX: totale Parathyreoidektomie; subtotale PTX: subtotale (3½) Parathyreoidektomie; AT: Autotransplantation

**Renaler Hyperparathyreoidismus nach Nierentransplantation**

Ein tertiärer HPT (tHPT) entsteht nach Stimulation des Nebenschilddrüsengewebes nach der Nierentransplantation. Nach systematischen Untersuchungen verändern sich die Drüsen morphologisch unterschiedlich (345). Vereinzelt zeigen sich ein oder zwei „dominante“ vergrößerte Nebenschilddrüsen, nach deren selektiver Entfernung eine weitgehende Normalisierung der Calcium- und PTH-Werte bei Fortbestehen einer normalen Transplantatfunktion beobachtet wurde (346, 347). Im Langzeitverlauf ist bei Verschlechterung der Nierentransplantationfunktion nach „eingeschränkter Operation“ allerdings vermehrt mit zervikalen Rezidiven zu rechnen (345, 348).

Vereinzelt finden sich in der Literatur Kurzeitergebnisse für Patienten mit totaler PTX ohne Autotransplantation (ohne Thymektomie) und Nierentransplantation. Diese Patienten zeigten

keine entscheidenden klinischen Nachteile beim Vergleich mit Patienten nach subtotaler PTX (349, 350). Eine totale PTX ohne Autotransplantation und ohne Thymektomie wird allerdings wegen der überwiegend notwendigen Langzeittherapie mit Calcium und aktiven Vitamin D-Metaboliten und des nicht abschätzbaren Knochenstoffwechsel trotz ausreichender Substitution zurzeit bei Patienten mit Nierentransplantaten nicht empfohlen (351).

### **Resektionsverfahren und Indikation**

Die Wahl des „adäquaten“ Operationsverfahrens sollte vom Grad der chronischen Niereninsuffizienz, vom Allgemeinzustand des Patienten und seiner Lebenserwartung und somit von der Chance auf eine Nierentransplantation abhängen.

Auch beeinflussen die Nierenfunktion nach Nierentransplantation und ein theoretisch möglicher Nierentransplantatverlust mit neuerlich notwendiger Nierenersatztherapie die Operationstaktik.

Die gewählte Operationsstrategie strebt an „adäquat“ niedrige, der klinischen Situation angepasste PTH-Spiegel zu schaffen und die Voraussetzungen für einen (fast) normalen Knochenstoffwechsel ermöglichen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 - 5 (352), in einem guten Allgemeinzustand und der Chance auf eine Nierentransplantation sind subtotale PTX und totale PTX mit AT alternative chirurgische Verfahren.

Bei Dialysepatienten bzw. bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und aufgrund des Alters und Allgemeinzustands adäquater Lebenserwartung sowie bei chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3 nach Nierentransplantation kann zusätzlich zur Entfernung von vier Nebenschilddrüsen auch eine transzervikale Thymektomie erfolgen (353-355).

Bei Patienten mit tHPT und sehr guter Nierentransplantatfunktion (Stadium 1-2) ist eine subtotale PTX zu bevorzugen (310, 354).

Auch bei tHPT und eingeschränkter Nierenfunktion (Stadium 3) sollte eine subtotale PTX erfolgen, da das vorübergehende Fehlen von PTH und die damit verbundene Hypokalzämie nach totaler PTX mit AT die Nierentransplantatfunktion signifikant verschlechtern kann (310, 356, 357).

Bei älteren Patienten, die keine Kandidaten für eine Nierentransplantation sind, erscheint die totale PTX ohne AT und ohne Thymektomie eine Therapieoption (358-362).

**Empfehlung 42:** Eine Parathyreoidektomie ohne Autotransplantation und ohne Thymektomie kann eine Therapieoption für ältere Patienten ohne geplante Nierentransplantation sein.

Konsensstärke: 96%

### 3.2.5 Thymektomie

Gemäß der embryonalen Entwicklung (363, 364) können die unteren Nebenschilddrüsen bei nicht typischer zervikaler Lage in bis zu 39% „ektop“ im Thymus lokalisiert sein (355, 365). Werden die unteren Nebenschilddrüsen nicht an typischer Stelle dargestellt, sollte zur Komplettierung, der zervikale Eingriff immer auf beide Thymushörner erweitert werden, um dort lokalisierte „ektipe Drüsen“ zu entfernen (355, 365).

**Empfehlung 43:** Eine routinemäßige transzervikale Thymektomie kann trotz Lokalisation von 4 hyperplastischen Nebenschilddrüsen erfolgen, um eine Persistenz oder ein Rezidiv des renalen HPT zu verhindern.

Konsensstärke: 95%

Mikroskopisch kleine Nebenschilddrüseninseln im Thymusgewebe werden erst im Rahmen der vollständigen histologischen Aufarbeitung des entnommenen Gewebes dokumentiert (366, 355).

Ob diese mikroskopisch kleinen, nicht entfernten Nebenschilddrüseninseln im Thymus für die betroffenen Patienten tatsächlich funktionell relevant sind, ist anhand der aktuellen Studienlage nicht ausreichend zu bewerten. Nach totaler PTX, transzervikaler Thymektomie und beidseitiger zentraler Halsdissektion konnte in einer retrospektiven Studie nur bei 73%

(367) der Patienten biochemisch eine totale PTX, definitiv als postoperativ in den ersten 7 Tagen nicht messbares PTH, erreicht werden.

### 3.1.2.6 Autotransplantation

Morphologische Untersuchungen im Rahmen der totalen PTX zeigten, dass die Nebenschilddrüsen durch die chronische Stimulation aufgrund der bestehenden Niereninsuffizienz unterschiedlich pathologisch verändert sind (345, 368). In ein und demselben Patienten bzw. in ein und derselben Drüse gibt es somit „knotige“ und „diffus“ veränderte Nebenschilddrüsenanteile.

Zur Autotransplantation sollte nach makroskopischer Inspektion aller Drüsen möglichst homogenes Gewebe aus einer diffus hyperplastischen Nebenschilddrüse ausgewählt werden. Knotig veränderte Drüsenareale aus nodulär-hyperplastischen Nebenschilddrüsen führen gehäuft zu einer Transplantatüberfunktion.

**Empfehlung 44:** Zur Autotransplantation sollte das am wenigsten knotig veränderte Nebenschilddrüsengewebe verwendet werden.

Konsensstärke: 100%

Implantationsort für das Autotransplantat ist zumeist der M. brachioradialis des nicht shunt-tragenden Unterarms. Nach Durchtrennen der Faszie werden die Muskelfasern auseinandergedrängt und die vorher bereiteten Gewebeteile in einzelne Muskeltaschen eingebettet. Die Muskeltaschen werden vor Verschluss der Muskelfaszie mit einem nicht resorbierbaren Faden oder die Grenzen des „Transplantationsfelds“ mit Titanclips markiert. Dies soll bei Auftreten eines transplantatabhängigen Rezidivs die Lokalisation des Transplantationsorts erleichtern.

Weitere beschriebene, mögliche Implantationsorte zur heterotopen Autotransplantation sind der M. tibialis anterior, prästernal (369) oder subkutan in den Unterarm (370, 371). Nach besonderer Verkleinerung („mincing“) kann das in eine Spritze aufgezogene Nebenschilddrüsengewebe durch Injektion auch in den M. deltoideus (372) oder in das subkutane Gewebe des Unterarms injiziert werden (373, 374) werden, wobei diese Techniken bisher nur wenig Verbreitung gefunden haben.

Bei „orthotoper“ Nebenschilddrüsenautotransplantation wird das in typischer Weise aufgearbeitete Nebenschilddrüsengewebe in den M. sternocleidomastoideus implantiert.

### **3.2.7 Kryokonservierung**

Die Kältekonservierung von Nebenschilddrüsengewebe kann Patienten vor einer lebenslang notwendigen Substitution mit Calcium und Vitamin D bewahren, falls unerwartet ein zervikaler Drüsenrest oder das Autotransplantat nicht die gewünschte Funktion aufrechterhalten kann (375).

Bei der Kryokonservierung wird intraoperativ gewonnenes, potentiell funktionsfähiges Nebenschilddrüsengewebe nach einem Protokoll, unter definierten Bedingungen, eingefroren und kontrolliert gelagert, um für eine spätere Autotransplantation verfügbar zu sein.

### **Indikation**

Nach subtotaler Parathyreoidektomie wird ein Hypoparathyreoidismus bei ca. 2% der Patienten (je nach Studie 0 - 10,9%), nach totaler PTX mit Autotransplantation eine transplantatabhängige Unterfunktion bei rund 2,2% (je nach Studie 0 - 15%) beobachtet (320). In der Literatur (320) wird eine Replantation kältekonservierten Gewebes bei 1,6% - 6% der Patienten beschrieben.

**Empfehlung 45:** Eine Kryokonservierung kann bei geplanter totaler Parathyreoidektomie und bei Rezidiveingriffen erfolgen. Wird vitales Nebenschilddrüsengewebe in situ erhalten, kann auf eine Kryokonservierung verzichtet werden.

Konsensstärke: 100%

### Technik der Kältekonservierung und des Auftauens

Das entnommene Nebenschilddrüsengewebe wird in 1 mm große Partikel partikuliert. Jeweils 10 dieser Fragmente werden in ein verschraubbares Kryopräservationsröhrchen (2 ml Fassungsvermögen) gefüllt. Dieses enthält 0,8ml RPMI 1640 - Lösung, 0,1ml autologes oder AB-Serum. Unmittelbar vor Beginn des Einfriervorgangs wird 0,1ml DMSO (Gewebegefrierschutzmittel) zugesetzt. Die Partikel werden mit einer Geschwindigkeit von 1° C pro Minute eingefroren. Die Proben werden in flüssigem Stickstoff (- 196° C) oder einem Kühlschranks (- 80°C) aufbewahrt.

Der Auftauvorgang erfolgt im Wasserbad bei 37°C. Das DMSO-haltige Medium wird abpipettiert und durch eine DMSO-freie Lösung ersetzt. Anschließend können die Partikel transplantiert werden.

Die Implantationstechnik, der Transplantationsort und die postoperative funktionelle Überwachung sind analog zur Autotransplantation von frischem Nebenschilddrüsengewebe.

### Ergebnisse

Da das Gewebe in den ersten Tagen über passive Diffusion nutritiv versorgt wird, ist es sinnvoll, die Nebenschilddrüsenfragmente klein zu halten (376, 377). Wenn die nutritive Versorgung sichergestellt ist, induziert die Hypoxie eine Hochregulation von VEGF und lokale Angiogenese (378). Nach etwa 20 Tagen sind die Autografts viabel und messbar zur Sekretion von PTH fähig und nach etwa 60 Tagen voll funktionsfähig (379).

Bei der Beurteilung der Funktion des Autotransplantates wird in Studien die Terminologie des „nicht funktionierenden“ (non-functional), „teilweise funktionierenden“ (partly functional) und „vollständig funktionierenden“ (fully functional) Autograft genutzt. Klinisch definiert sich

eine „vollständige Funktion“ als Normokalzämie ohne spezifische Medikation; die „teilweise Funktion“ definiert sich durch die Messbarkeit von PTH und dem Erfordernis einer Medikation mit Calcium und/oder Vitamin D für Beschwerdefreiheit; die fehlende Funktion durch die Abwesenheit oder sehr kleine Mengen von PTH und der Notwendigkeit einer intensivierten Substitutionstherapie. Beim renalen Hyperparathyreoidismus werden postoperative Zielwerte zwischen 150 und 300 pg/mL vorgegeben (278), von Seiten der endokrinen Chirurgen werden PTH Werte im Normbereich angestrebt, um ein frühes Rezidiv zu vermeiden (380, 381).

In der Nachuntersuchung von Schneider et al. (382) wurde bei 15/15 (100%) Patienten an einem spezialisierten Zentrum eine normale AT Funktion nachgewiesen. Bei geringer Erfahrung mit der Gewebekonservierung allgemein und der Kryopräservierung von Nebenschilddrüsengewebe im Speziellen sinkt die Funktionsaufnahme des Autotransplantats unter 20% (381).

Die funktionellen Ergebnisse werden besonders durch die Dauer der Kältekonservierung beeinflusst. Manche Autoren (383, 384) vertreten die Ansicht, dass nach 24 Monaten kaum mit einer suffizienten Funktionsaufnahme des Autotransplantats zu rechnen ist. Ein Teil der Nebenschilddrüsenzellen nekrotisiert infolge der Kältekonservierung und des Auftauvorganges. Um trotzdem ähnlich gute Langzeitergebnisse wie nach Transplantation von frischem Material zu erreichen, sollte mehr Gewebe (z.B. 30 statt 20 Fragmente) Verwendung finden (381, 383, 384).

### **3.2.8 Synchroner Schilddrüseneingriffe**

Grundsätzlich sollte die Indikation zur begleitenden Schilddrüsenoperation unabhängig von der vorliegenden Nebenschilddrüsenerkrankung kritisch gestellt werden und sich primär nicht von einer alleinigen OP-Indikation der Schilddrüsenerkrankung unterscheiden. Bei absoluter OP-Indikation ist diese auch begleitend durchzuführen, liegt keine OP-Indikation bzw. eine reguläre Schilddrüse vor, so ist die Schilddrüse zu belassen. Bei Nicht-Auffinden einer hyperfunktionellen Nebenschilddrüse und sonographischem Nachweis einer Raumforderung

in der Schilddrüse kann eine Hemithyreoidektomie erfolgen. Eine hyperplastische Nebenschilddrüse ist in diesem Fall in ca. 1% zu erwarten.

Bei 3,5 Resektion der Nebenschilddrüsen ist auf der Seite der belassenen halben Nebenschilddrüse die Schilddrüse oft für die Gefäßversorgung des Nebenschilddrüsenrestes bedeutsam und somit zu belassen. Auch eine potentielle Reoperation wird durch einen noch vorhandenen Schilddrüsenlappen erleichtert.

Eine Hypercalcitoninämie ist bei renaler Insuffizienz häufig und stellt bei nur mäßig erhöhten Werten und sonomorphologisch unauffälliger Schilddrüse noch keine Indikation zur Thyreoidektomie dar.

### **3.3 Postoperativ und Nachsorge**

#### **3.3.1 Postoperatives Management**

##### **3.3.1.1 Frühpostoperativ**

Nach Operationen des renalen Hyperparathyreoidismus kann in Abhängigkeit der Ausprägung einer renalen Osteodystrophie ein massiver Calciumhunger des Knochens, postoperativ, auftreten (385). Durch die fast regelhafte, präoperative Gabe von Cinacalcet ist dies aktuell noch häufiger anzutreffen als früher (386). Da im Gegensatz zur Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperationen, Patienten mit renalem HPT wenig bis kaum symptomatisch sind, ist eine engmaschige Calciumkontrolle angezeigt.

Durch kumulierende PTH-Fragmente bei schlechter Nierenfunktion und präoperativ oft sehr hohen PTH-Werten kann es zu einem verzögerten PTH-Abfall postoperativ kommen (387-389). Die Kinetik ist hier sehr individuell.

Bei suffizienter Operation ist ein PTH-Abfall in den gerade noch messbaren PTH-Bereich aber die Regel (390) und nach Parathyreoidektomie mit Autotransplantation ist ein sehr niedriger Wert für die ersten Wochen zu erwarten. Empfohlen wird eine Bestimmung des albumin-korrigierten Calciums. Andererseits kann es aber auch zum hungry bone-Syndrom kommen, welches jedoch in der Literatur beim sHPT nur durch einen erhöhten Calciumbedarf definiert ist, und nicht über das PTH (385, 391). Wichtig scheint, dass eine frühe und ausreichend

dosierte Substitution durchgeführt wird (320). Bei i.v.-Calciumgabe sollte die Dosis entsprechend der Herstellerempfehlung gewählt und auf Wechselwirkungen geachtet werden. Bei i.v.-Gabe von Calcium in höherer Konzentration kann ein zentralvenöser Zugang erforderlich sein. Bei Kindern und Jugendlichen ist auf eine entsprechende Verdünnung zu achten.

Der frühpostoperative Beginn einer hochdosierten i.v.-Calciumgabe kann die Dauer einer nötigen hochdosierten Substitution verkürzen und eine raschere Umstellung auf rein orale Substitution gewährleisten (390). Parallel zur i.v.-Therapie, sollte daher zeitnah eine orale Substitution (Calcium und aktives Vitamin D) begonnen werden. Bei der Durchführung einer intravenösen Calciumsubstitution muss auf eine korrekte Lage der intravenösen Verweilkanüle geachtet werden, da ein Paravasat zu schweren Gewebnekrosen führen kann.

### 3.3.1.2 Poststationär

Nach der Entlassung der Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus aus der stationären Versorgung ist weiterhin auf eine engmaschige Kontrolle der Serumcalcium- und Parathormonwerte durch die weiterbehandelnden Nephrologen und Dialyseärzte zu achten. Die Messung des (ionisierten) Calciums sollte anfangs bei Dialysepatienten einmal pro Woche erfolgen. Bei Erreichen eines Serumcalciumwertes im unteren Normbereich sollte die, postoperativ häufig erforderliche Substitution von Calcium und Calcitriol schrittweise reduziert werden. Eine zunehmende PTH-Produktion durch autotransplantiertes Nebenschilddrüsengewebe ist erfahrungsgemäß 3 Wochen postoperativ zu erwarten.

**Empfehlung 46:** Eine poststationäre Überwachung und die Reduktion der initial erforderlichen, hoch dosierten Substitution von Calcium und Vitamin D wird durch einen erfahrenen Nephrologen/Dialysearzt empfohlen.

Konsensstärke: 91%

Eine Registerstudie des American College of Surgeons (237) fand bei 1.661 Patienten mit einem sekundären HPT eine perioperativ auf 26,8% erhöhte Morbidität und eine Mortalität von 0,84%. Die Wiederaufnahmerate in die Klinik betrug nach einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 3,5 Tagen, noch 7,9%. Von 588 Patienten mit einem tertiären HPT mussten 5,3% erneut stationär behandelt werden. Der häufigste Grund für eine Wiederaufnahme war eine anhaltende Hypokalzämie.

Häufig vorhandene kardiovaskuläre Risikofaktoren können bei Patienten mit einem renalen HPT zu postoperativen Komplikationen wie Myokardischämien und zerebralen Insulten führen, sodass entsprechende Beschwerden, immer diagnostisch abzuklären sind. Bures et al. (392) zeigten im Langzeitverlauf ein gleich hohes Risiko für poststationär auftretende Myokardinfarkte für Männer und Frauen mit renalem HPT. Ein signifikant höheres Risiko für Frauen wurde für zerebrovaskuläre Komplikationen beschrieben.

### **3.3.2 Persistenz und Rezidiv**

In der Literatur wird die Rate an Rezidiven oder Persistenzen des renalen HPT mit 0,4% - 21,4% für eine Parathyreoidektomie mit Autotransplantation und 0% - 4% für eine alleinige Parathyreoidektomie angegeben (335, 340, 358, 360, 362, 367, 382, 393). Dabei handelt es sich entweder um überzählige Drüsen, welche bei der Erstoperation nicht entfernt wurden oder um Rezidive am Autotransplantat.

Bei der Reevaluation des persistierenden oder rekurrenden Hyperparathyreoidismus sollten die folgenden Informationen eingeholt und interpretiert werden:

- die initiale biochemische Präsentation und die biochemische Differentialdiagnostik,
- die aktuelle Medikation,
- die Ergebnisse der initialen Bildgebung,
- die Operationsberichte und ihre korrespondierenden Histologien sowie
- die prä -und postoperativen Stimmbandfunktionsprüfungen.

Insgesamt entspricht die Indikation zur Re-Operation der des Ersteingriffs (siehe Kapitel 2.3.5).

### **3.3.3 Komplikationen und Management**

Die postoperative Überwachung nach Nebenschilddrüsenoperationen erfolgt in vergleichbarer Weise wie beim pHPT (siehe Kapitel 2.3). Die meisten Patienten sind bereits lange Jahre niereninsuffizient und/oder dialysepflichtig und bedürfen aufgrund relevanter kardio-pulmonaler Begleiterkrankungen einer strengeren Überwachung (237, 394).

Die postoperative Morbidität und Mortalität nach Operationen aufgrund eines renalen HPT sind signifikant höher als nach Operationen aufgrund eines pHPT (237, 395). Bezogen auf Nachblutung, Recurrensparese und Wundheilungsstörungen liegt sie weiterhin unter 5% (395). Trotz der Multimorbidität dieser Patienten beträgt die Operationsletalität weniger als 2% (395, 396).

Patienten nach subtotalen Parathyreoidektomien haben im Vergleich zu Patienten nach totaler Parathyreoidektomie mit oder ohne Autotransplantation ähnliche Komplikationsraten und eine vergleichbare 30-Tage-Mortalität (340, 344, 397). Der stationäre Aufenthalt von Patienten nach subtotaler Parathyreoidektomie kann aufgrund einer weniger stark ausgeprägten frühpostoperativen Hypokalzämie kürzer zu sein (397).

#### **Nachblutung**

Nachblutungen nach Halseingriffen mit Hämatombildung stellen eine potentiell lebensbedrohliche Komplikation dar, die beim renalen HPT mit 0,5% - 4,0% (237, 305, 340, 396, 398, 399) im Vergleich zum pHPT deutlich häufiger auftritt.

Das Vorgehen bei Auftreten einer Nachblutung entspricht demjenigen beim pHPT (siehe Kapitel 2.3.4). Nach subtotaler Parathyreoidektomie ist besonders auf die Schonung des in situ belassenen Nebenschilddrüsenrestes zu achten.

**Empfehlung 47:** Nachblutungen nach Operationen wegen renalem HPT sind häufiger als beim pHPT. Bei klinischem Nachblutungsverdacht sollte eine umgehende Revision unter perioperativer Antibiotikaprophylaxe erfolgen.

Konsensstärke: 100%

### **Akute respiratorische Insuffizienz und Stimmlippenparese**

Patienten mit renalem HPT sind meist kardio-pulmonale Risikopatienten (237, 394). Eine akute Atemnot postoperativ mit oder ohne Stridor kann daher gleichermaßen renal, kardial, pulmonal, operativ oder aus einer Kombination mehrerer dieser Faktoren bedingt sein. Die Indikation für eine Reintubation wird dabei stets klinisch gestellt. Oft gelingt es noch vor oder bei der Intubation eine möglicherweise beidseitige Stimmlippenparese als Ursache der Atemnot zu erkennen oder auszuschließen.

Eine bilaterale Stimmlippenparese kann postoperativ zu progredientem Stridor und akuter Atemnot führen. Sie kann sofort, oder zeitlich verzögert nach regelrechter Extubationsphase auftreten. Sie ist heutzutage aufgrund der zunehmenden Verwendung des Neuromonitorings und der damit verbundenen Operationsstrategie mit Abbruch der Operation bei erkennbarer Nervenschädigung der ersten Seite, sehr selten geworden.

Auch nach Operation eines renalen HPT ist postoperativ eine laryngoskopische Kontrolle der Kehlkopffunktion obligat. Die Raten an frühpostoperativen Recurrensparesen nach Parathyreoidektomie beim renalen HPT werden mit 1,3% - 10,5% (305, 340, 396, 398) angegeben. Permanente Recurrensparesen werden in 1,3% - 4,1% (305, 340, 396) beschrieben.

In einer deutschen, prospektiv-randomisierten Multicenterstudie zum Vergleich einer Parathyreoidektomie mit und ohne Autotransplantation (340) wurde bei insgesamt 8 von 76 Patienten (10,5%) eine frühpostoperative Recurrensparese beschrieben. Bei einem Patienten (1,3%) bestand eine persistierende Recurrensparese. Da bei diesem Patienten eine

Lateralfixation eines Stimmbands erfolgte, bestand mit einiger Wahrscheinlichkeit eine beidseitige Recurrensparese.

Insgesamt werden nach Parathyreoidektomie beim renalen HPT deutlich erhöhte Raten an frühpostoperativen und auch permanenten Läsionen des N. laryngeus recurrens beschrieben, sodass dieser Eingriff, nur durch erfahrene Operateure erfolgen sollte.

### **Hypoparathyreoidismus**

Der postoperative Verlauf ist durch einen oft starken Abfall des Serumcalciums in einen substituionspflichtigen Bereich charakterisiert. Da bei niereninsuffizienten Patienten häufig eine Hypoalbuminämie vorliegt, wird eine Bestimmung des albumin-korrigierten Calciums empfohlen. Obwohl viele Patienten subjektiv wenig symptomatisch sind, können die klinischen Hypokalzämiezeichen (Kribbelparästhesien, positives Chvostek- oder Trousseau-Zeichen, motorische Unruhe, Zeichen der Tetanie) positiv sein. Eine hochdosierte parenterale Calciumsubstitution kann erforderlich werden. Dieser Verlauf ist zunächst nicht als eine Komplikation der Operation zu werten. Er ist vielmehr Ausdruck eines ausgeprägten „Calciumhungers“ („hungry bone syndrome“) auf dem Boden einer renalen Osteopathie (391, 400).

Männliches Geschlecht, hohe präoperative Parathormon- und alkalische Phosphatase- Werte scheinen mit einem starken postoperativen Abfall des Serumkalziums bis unter 1,5 mmol/l zu korrelieren. (400). Es gibt Hinweise, dass die präoperative Applikation Calcium-senkender Medikamente wie Cinacalcet oder Paricalcitol eine postoperative Hypokalzämie verstärken (400).

Die Akutbehandlung einer hypokalzämischen Tetanie unterscheidet sich nur geringfügig von derjenigen nach Operationen eines pHPT. Die orale Calciumsubstitution kann postoperativ begonnen werden (z.B. Calcium 3 x 500-1000 mg/d, entspricht bis zu 6mal 1250 mg Calciumcarbonat). Eine meist schon präoperativ bestehende Calcitriol- Substitution muss in der Regel deutlich erhöht (bis zu 6mal tgl. 0,5µg) oder erst begonnen werden. Ziel der Substitution von Calcium und Vitamin D ist die Symptombefreiheit des Patienten und das Erreichen von Serumcalciumwerten im unteren Normbereich. Ein gleichzeitiges Umstellen des

Dialyseregimes und der medikamentösen Therapie mit calciumhaltigen oralen Phosphatbindern sollte in enger Absprache mit den behandelnden Nephrologen erfolgen (siehe auch Kapitel 3.3.1).

### **Wundinfektion**

Postoperative Wundinfektionen nach Parathyreoidektomie können bei Dialysepatienten zu gravierenden, in Einzelfällen bis hin zu letalen Komplikationen führen (144). Bei oberflächlicher Wundinfektion sind die Wundöffnung und eine subkutan offene Wundbehandlung ausreichend. Die häufigsten Keime sind Staphylokokken. Bei frühzeitiger operativer Revision kann unter günstigen Bedingungen nach ausgiebiger Spülung und Debridement ein primärer Wundverschluss erfolgen (225). Bei der seltenen tiefen Infektion sind die Exploration des Operationsgebietes und gegebenenfalls eine Erweiterung der Inzisionen und Drainagen mit Etappenlavagen nötig. Hier kann auch eine CT- oder MRT-Diagnostik mit Verlaufskontrolle angebracht sein. Eine Antibiotikaprophylaxe wird bei aseptischen Eingriffen wie bei Operationen an den Nebenschilddrüsen nur dann empfohlen, wenn gleichzeitig eine Infektionsgefährdung auf Grund patienteneigener Risiken wie Diabetes, Immunsuppression, Adipositas, Dialysepflicht, schweren Grunderkrankungen, hoher ASA-Score oder Vorbestrahlung vorliegt. Weitere Ausführungen sind in Kapitel 2.2.1 nachzulesen.

**Empfehlung 48:** Beim renalen HPT sollte aufgrund der Multimorbidität der Patienten eine perioperative Antibiotikaprophylaxe erfolgen.

Konsensstärke: 94%

Eine einmalige Antibiotikagabe ist in der Regel für eine effektive Prophylaxe auch bei einer Operationsdauer von mehr als 2 Stunden ausreichend, da die biologische Halbwertszeit der üblicherweise applizierten Antibiotika bei niereninsuffizienten Patienten deutlich verlängert

ist. Eine zweite Applikation, je nach Halbwertszeit des entsprechenden Antibiotikums ist nur selten notwendig.

### 3.3.4 Rezidiv-Operationen

Im Vergleich zum pHPT besteht nach Operation eines renalen HPT eine deutlich höhere Rate an Persistenzen oder Rezidiven, die mit bis zu 10-20% angegeben werden und in Relation zur Operationstechnik stehen. Für die Resektion von 3,5 Nebenschilddrüsen oder eine Parathyreoidektomie mit Autotransplantation werden höhere Persistenz- und Rezidivraten berichtet als für die totale Parathyreoidetomie ohne Autotransplantation (401). Akzessorische Nebenschilddrüsen waren bei Pattou et al (401) in 4 von 8 Fällen (50%) mit einem persistierenden und 4 von 17 Fällen (24%) mit einem rezidivierenden renalen HPT ursächlich für eine Reoperation. Am häufigsten sind diese Drüsen im Thymus lokalisiert (399, 401). In den Studien von Dotzenrath et al. (402) und Schneider et al. (403) war der häufigste Grund für eine Reoperation eine Resektion von weniger als 3,5 Nebenschilddrüsen im Ersteingriff, gefolgt von einer Hyperplasie des Nebenschilddrüsenautotransplantats und akzessorischen Nebenschilddrüsen.

Bei Reoperationen aufgrund eines persistierenden oder rezidivierenden sHPT wird eine präoperative Lokalisationsdiagnostik empfohlen (siehe Kapitel 2.1.5). Auch hier stellen die Sonographie und die Mibi-Szintigraphie die Methoden der 1. Wahl dar. Bei negativen Befunden können 4D-CT, MRT oder PET/CT-Verfahren ergänzt werden.

**Empfehlung 49:** Bei Reoperationen aufgrund eines renalen HPT soll eine präoperative Lokalisationsdiagnostik erfolgen.

Konsensstärke: 96%

Vor der geplanten Reoperation sollten vom Operateur alle relevanten Befunde der vorhergehenden Eingriffe re-evaluiert werden (Arztbriefe, OP-Berichte, histopathologische Befunde, Laborwerte, etc.). Obligat sind auch eine prä- und postoperative Laryngoskopie.

Der Eingriff soll mit intraoperativer PTH-Messung und der Möglichkeit einer Gefrierschnittuntersuchung geplant werden.

**Empfehlung 50:** Die Indikationsstellung, Planung und Durchführung einer Reoperation orientiert sich auch beim renalen HPT an den bereits definierten Kriterien des persistierenden/rezidivierenden pHPT. Der Eingriff soll mit Neuromonitoring durch einen erfahrenen Operateur erfolgen. Die Möglichkeit des intraoperativen Schnellschnitts sollte vorhanden sein. Die intraoperative PTH-Messung kann hilfreich sein.

Konsensstärke: 100%

Aufgrund der sehr anspruchsvollen Darstellung von hyperplastischen Nebenschilddrüsen in einem voroperierten Situs, sollte dieser Eingriff nur von erfahrenen Chirurgen vorgenommen werden. Für die Heilungsraten nach der Reoperation eines renalen HPT gibt es nur sehr wenige Daten in der Literatur bezogen auf sehr kleine Fallserien. Die berichteten Heilungsraten betragen 73,1% - 75% (401, 402).

### 3.3.5 Art, Umfang und Dauer der Nachsorge

Bei regelrechtem Verlauf sollte eine langfristige Nachsorge mit laborchemischer Kontrolle der Serumcalcium- und PTH-Werte in mindestens 6-monatigen Abständen erfolgen. Eine niederländische Multicenterstudie (396) berichtete über 187 Patienten mit sHPT nach subtotaler (42%) oder totaler Parathyreoidektomie mit Autotransplantation (58%). 37,4% der Patienten nahmen nach 3 Monaten postoperativ noch Calciumpräparate ein, nach 12 Monaten waren dies noch 32,6% der Patienten.

### 3.4 Sekundärer Hyperparathyreoidismus ohne Assoziation zu Niereninsuffizienz

Neben der chronischen Niereninsuffizienz existieren einige wenige weitere Ursachen einer sekundären Überfunktion der Nebenschilddrüsen. Ursächlich ist in allen diesen Fällen eine verminderte intestinale Calciumresorption mit reaktiver PTH-Erhöhung. Die Aufrechterhaltung eines normalen Serumcalciumspiegels durch die reaktiv gesteigerte Produktion von Parathormon in den Nebenschilddrüsen führt zu einer Abnahme der Knochendichte.

Die häufigsten Ursachen des sekundären Hyperparathyreoidismus, ohne chronische Niereninsuffizienz, sind:

- Vitamin-D-Mangel (404)
- Medikamente (Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Isoniazid), die die Metabolisierung und den Abbau von Vitamin D (Calcidiol) durch die Induktion mikrosomaler P450-Enzyme in der Leber steigern (405)
- Störungen der Calciumresorption bei chronischen Dünndarmerkrankungen (z.B. M. Crohn, Zöliakie) und bei Kurzdarm-Syndrom
- Z.n. intestinalen Bypass-Operationen im Rahmen der Adipositaschirurgie (z.B. Magen-Bypass)
- Cystische Fibrose (406)
- Schwere Leberfunktionsstörungen.

Nicht alle Patienten mit einem Vitamin D-Mangel entwickeln einen sekundären Hyperparathyreoidismus, die Ursachen hierzu sind ungeklärt. Patienten mit Vitamin D-Mangel und sekundärem Hyperparathyreoidismus weisen auf Grund einer verminderten Knochendichte ein erhöhtes Frakturrisiko, insbesondere im hüftnahen Bereich auf (407). Die Therapie besteht in einer hochdosierten Vitamin D-Substitution, ggf. Calciumsubstitution und erweiterter Osteoporosetherapie. Eine OP-Indikation des sekundären Hyperparathyreoidismus dieser Genese ergibt sich nicht.

Da die Vitamin D-Resorption vorwiegend im Duodenum und die Vitamin D-abhängige Calciumresorption im Jejunum und Ileum erfolgt, führen die verschiedenen Bypass-Operationen bei morbidem Adipositas zu erheblichen Störungen des Calciummetabolismus

(406). Der hierdurch bedingte, reaktive Hyperparathyreoidismus führt zu einer Abnahme der Knochendichte. Bereits vor der bariatrischen Operation weisen ca. 20% dieser Patienten einen Vitamin D-Mangel auf. Nach den verschiedenen Verfahren eines Gastric-Bypasses kommt es, entsprechend einer Studie (409), nach 5 Jahren postoperativ, zu einer signifikanten und kontinuierlichen Zunahme der Inzidenz des sekundären Hyperparathyreoidismus auf 38-75%. Therapeutisch wird eine Calcium- und Vitamin D-Substitution nach Magen-Bypass empfohlen, wobei Calciumspiegel im oberen Normbereich anzustreben sind (408). Auf Grund des Risikos eine nicht adäquat therapierbare Hypokalzämie zu induzieren besteht in keinem Fall eine OP-Indikation des sekundären HPT nach Magen-Bypass (408).

**Empfehlung 51:** Die Therapie des sHPT ohne Niereninsuffizienz besteht in einer hochdosierten Vitamin D - Substitution, ggf. Calciumsubstitution und erweiterter Osteoporosetherapie. Eine OP-Indikation des sHPT dieser Genese ergibt sich nicht.

Konsensstärke: 96%

#### 4. Familiärer Hyperparathyreoidismus

##### Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1

Die Multiple Endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN1) ist eine seltene Erkrankung ("Orphan disease"; ORPHA652, ICD D44.8) und wird autosomal dominant vererbt. Die Veränderung liegt im MENIN Gen auf Chromosom 11q13. Gekennzeichnet ist die Erkrankung maßgeblich durch einen primären Hyperparathyreoidismus, Hypophysenvorderlappentumore und neuroendokrine Pankreastumore. Annähernd alle Patienten mit MEN1 erkranken bis zum 3. - 4. Lebensjahrzehnt an einer Nebenschilddrüsen-Überfunktion (pHPT), welche potentiell alle Nebenschilddrüsen betreffen kann, aber häufig metachron verläuft.

Da der Altersgipfel beim pHPT normalerweise deutlich höher liegt (5. - 6. Dekade), sollen alle pHPT-Patienten  $\leq 30$  Jahre auf das Vorliegen eines MEN1-Syndroms untersucht werden (410, 409). Hilfreich kann auch die gezielte Anamnese zur familiären Häufung bestimmter Erkrankungen sein (412).

**Empfehlung 52:** Bei pHPT-Patienten  $\leq 30$  Jahren mit biochemisch gesichertem pHPT soll eine Mutationsanalyse potentieller Kandidatengene (z.B. MENIN-Gen, RET-Protoonkogen, CDC73, CDKN1B), basierend auf der Familienanamnese, nach genetischer Beratung durchgeführt werden.

Konsensstärke: 92%

**Empfehlung 53:** Bei Patienten mit Nachweis der MEN1-Mutation sollen weitere spezifische Organmanifestationen untersucht und fortlaufend kontrolliert werden.

Konsensstärke: 100%

Bislang gilt auf Grund des zeitlich sehr divergenten Auftretens der Hyperplasie der einzelnen Drüsen die subtotale bzw. totale Entfernung aller Nebenschilddrüsen und zervikale Thyrektomie als Standard, um eine Persistenz/Rezidiv zu verhindern. Die Indikation zur Operation ist bereits bei Diagnosestellung gegeben. Diese Operationen werden im Rahmen des MEN1-Syndroms meist bei jungen Erwachsenen durchgeführt und haben ein hohes Risiko (bis zu 66%) eines permanenten, die Lebensqualität deutlich einschränkenden Hypoparathyreoidismus (413). Alternativ kann die Entfernung der vergrößerten Drüse(n) bei lokalisierter (unilateraler oder singulärer) Erkrankung erfolgen. Hierdurch wird ein postoperativer Hypoparathyreoidismus verhindert. Da jedoch die Veranlagung zur Überfunktion alle Nebenschilddrüsen betrifft und zeitversetzt auftreten kann ist das Rezidivrisiko hoch.

**Empfehlung 54:** Beim MEN 1 - Syndrom sollte eine subtotale Parathyreoidektomie mit zervikaler Thymektomie oder eine totale Parathyreoidektomie mit Thymektomie und Autotransplantation durchgeführt werden. Alternativ kann auch eine Resektion, nur der zum OP-Zeitpunkt vergrößerten Nebenschilddrüse(n) vorgenommen werden, um das Risiko eines postoperativen Hypoparathyreoidismus zu reduzieren. In diesem Fall soll der Patient über die hohe Wahrscheinlichkeit einer Reoperation wegen eines Rezidivs im Langzeitverlauf aufgeklärt werden.

Konsensstärke: 100%

Je nach Studie treten Rezidive oder Persistenzen nach totaler PTX bei 8 - 30% und nach subtotaler PTX bei 17 - 72% der Patienten auf (in den meisten Studien ohne statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen) (413-416).

Die Datenlage zum optimalen Operationsverfahren basiert derzeit nur auf retrospektiven Analysen mit geringer Patientenzahl oder heterogenen Kohorten, sodass hierzu kontroverse Ergebnisse vorliegen (410, 417, 418). Propektiv-kontrollierte Studien hierzu (z.B. MENTOS) sind in Planung.

### **Multiple Endokrine Neoplasie 2A (MEN 2A)**

Die Multiple Endokrine Neoplasie 2A ist selten (2,5/100.000) und wird autosomal dominant vererbt. Durch eine aktivierende Mutation im RET-Protoonkogen entwickeln die Patienten medulläre Schilddrüsenkarzinome (je nach Penetranz der jeweiligen Mutation in bis zu 100%) und in bis zu 50% Phäochromozytome. Seltener (20 - 30%) kommt es zur Ausbildung eines primären Hyperparathyreoidismus.

Das Auftreten eines pHPT ist abhängig vom Codon, in dem es zur Mutation gekommen ist. Patienten mit einer Codon 634 - Mutation entwickeln in bis zu 30% einen pHPT. Dahingegen

haben Patienten mit einer RET-Protoonkogen-Mutation der Codons 609, 611, 618, und 620 nur in 2 - 12% der Fälle einen pHPT (419).

Bei MEN 2A-assoziiertem pHPT sind oftmals nicht alle vier Nebenschilddrüsen hyperplastisch oder adenomatös verändert. Deshalb sollte das Resektionsausmaß an die Exploration angepasst und nur vergrößerte Nebenschilddrüsen entfernt werden sowie die intraoperativen Parathormonwerte gemessen werden (419, 420).

**Empfehlung 55:** Bei biochemischem Nachweis eines pHPT bei MEN 2A - Syndrom sollte nur das morphologisch auffällige Nebenschilddrüsenewebe entfernt werden. Die intraoperative PTH-Bestimmung kann die Resektionstrategie günstig beeinflussen.

Konsensstärke: 100%

#### **Multiple Endokrine Neoplasie 4 (MEN 4)**

Die Studienlage zur MEN 4-Erkrankung ist dünn, da bis heute nur über 19 Patienten mit einer MEN 4-Erkrankung berichtet wurde (421). Der jüngste Patient war 15 Jahre alt, der Älteste 87 Jahre. Die Erkrankung wird autosomal dominant vererbt, das verursachende Gen CDKN1B wurde 2006 identifiziert.

Die Diagnose wurde bisher nur postoperativ gestellt als Ausschlußdiagnose anderer genetischer Ursachen eines multiglandulären pHPT, sodass keine Empfehlungen zum Resektionsausmaß getroffen werden können.

Der Phänotyp der MEN4-Patienten zeigt viele Überlappungen mit der MEN 1-Erkrankung. Hypophysentumore (Prolaktin, Somatotropin, ACTH, nicht-funktionell), Paragangliome, Nebennierentumore, neuroendokrine Tumore der Lunge, des Magens, Duodenums und Pankreas, aber auch papilläre Schilddrüsenkarzinome wurden bei Patienten mit MEN 4 beschrieben (421).

**Hyperparathyreoidismus-Kiefertumor-Syndrom (HPT-JT)**

Verantwortlich für die Entwicklung eines HPT-JT-Syndroms sind Mutationen im CDC73 (Cell Division Cycle Protein)-Gen (früher HRPT2), das erstmalig 2002 identifiziert wurde (422). Dieses Syndrom, das autosomal dominant vererbt wird, beinhaltet neben der Entwicklung von Nebenschilddrüsenadenomen und -karzinomen (423), ossifizierende Fibrome der Mandibula und Maxilla. Darüber hinaus können Patienten mit dem HPT-JT-Syndrom gut- und bösartige Nieren- und Uterustumore entwickeln. Die Veränderungen an den Nebenschilddrüsen finden sich bei den meisten Genträgern, Kiefertumore aber nur in bis zu 30% und müssen von den sogenannten braunen Tumoren unterschieden werden (424).

Das HPT-JT-Syndrom ist mit einem deutlich erhöhten Risiko eines Nebenschilddrüsenkarzinoms (15 - 20%) verbunden (425, 426). Ergibt sich präoperativ eine konkordante Bildgebung, kann eine selektive Entfernung der vergrößerten Nebenschilddrüse erfolgen. Eine en bloc - Resektion des Nebenschilddrüsentumors mit ipsilateraler Hemithyreoidektomie und zentraler Lymphadenektomie sollte durchgeführt werden, wenn prä- oder intraoperativ ein Malignitätsverdacht besteht (410, 424).

**Familiäre hypocalciurische Hypercalciämie (FHH):**

Das biochemische Spektrum der FHH reicht von der milden Hyperkalzämie bis zur schweren Hyperkalkzämie mit erhöhtem PTH. Die FHH ist bedingt durch eine heterozygote Loss of function-Mutation im CASR-Gen. Vor der Operation eines pHPT, vor allem ohne sonographische oder szintigraphische Lokalisation, sollte eine FHH durch eine 24h Calcium-Messung im Urin ausgeschlossen werden.

Es gibt Fälle eines gleichzeitigen Vorliegens einer FHH und eines solitären Nebenschilddrüsenadenoms (427). Bei gesichertem Nachweis eines Nebenschilddrüsenadenoms mit deutlich erhöhten Serumcalcium- und PTH-Werten besteht in Einzelfällen die Indikation zur Operation. Das Ausmaß der Operation erfolgt individuell befundabhängig. In einer persönlichen Beratung mit dem Patienten und Endokrinologen sollte das jeweilige Befundausmaß nach der angestrebten biochemischen Konstellation festgelegt werden. Der Patient muss darüber aufgeklärt sein, dass auch bei adäquater Resektion die FHH-spezifische

biochemische Konstellation persistieren kann. Über eine postoperativ weiterhin bestehende Hyperkalzämie muss präoperativ aufgeklärt werden.

**Empfehlung 56:** Bei der familiären hypokalziurischen Hyperkalzämie (FHH) sollte die Indikation zur Exstirpation von hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen nur bei gesichertem Nachweis eines Nebenschilddrüsenadenoms gestellt werden.

Konsensstärke: 92%

#### **Neonataler schwerer primärer Hyperparathyreoidismus (NSHPT):**

Diese Erkrankung betrifft Neugeborene, die eine homozygote Mutation im Calcium sensing Rezeptor (CASR) - Gen haben. Die jungen Patienten entwickeln schwerste Hyperkalzämien und müssen bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung frühestmöglich total parathyreoidektomiert werden (310).

#### **Familiärer isolierter Hyperparathyreoidismus (FIHPT):**

Familien mit einem FIHPT haben kein bekanntes Syndrom. Bis heute wurden mehr als 100 Familien mit dieser mutmaßlich autosomal dominant vererbten Erkrankung diagnostiziert. Eine spezifische Mutation konnte noch nicht nachgewiesen werden. In diesen Familien wurden verschiedene Mutationen gefunden: Mutationen am Calcium Sensing-Rezeptor in 2%, CDC73-Mutationen in ca. 10%, MEN 1-Syndrome in 20%. Darüber hinaus Mutationen am GCM2-Gen (18%) (428). Verglichen mit Patienten mit einem MEN1-Syndrom oder einem sporadischen pHPT ist die Hyperkalzämie häufig ausgeprägter. Es wurden singuläre Adenome, aber auch 4-Drüsenhyperplasien beschrieben. Das Resektionsausmaß richtet sich nach der präoperativen Lokalisationsdiagnostik und dem intraoperativen Befund.

Bei Hinweis auf einen familiären HPT kann den erstgradigen Familienangehörigen ein klinisches Screening auf einen HPT empfohlen werden.

## 5. Primärer Hyperparathyreoidismus bei Kindern und Jugendlichen

Die Inzidenz des primären Hyperparathyreoidismus bei Kindern und Jugendlichen ist mit nur 2 – 5 Fällen/100.000 Kindern sehr gering (429). In spezialisierten Zentren sind bis zu 2,1% der Patienten mit einem pHPT zum Zeitpunkt der Operation jünger als 20 Jahre (430).

Studien zum Thema pHPT bei Kindern und Jugendlichen beinhalten selbst in endokrin-chirurgischen Zentren nur Patientenkollektive zwischen 21 und 39 Fällen (430-433), die in Zeiträumen von teilweise 20 – 35 Jahren dokumentiert wurden. Eine aktuelle Multicenterstudie beschreibt 86 Patienten (434) mit einem Durchschnittsalter von 17 Jahren. Die jüngsten Patienten mit einem pHPT sind erfahrungsgemäß Mädchen ab dem 9. - 11. Lebensjahr und Jungen ab dem 11.-13.Lebensjahr, wobei der Altersgipfel bei 16 - 17 Jahren liegt. Im Gegensatz zu den Erwachsenen mit einer Geschlechterverteilung von 75% Frauen und nur 25% Männern, ist bei Kindern das männliche Geschlecht mit 38,5% stärker betroffen (433).

Die häufigste Ursache des pHPT bei jungen Patienten sind in 86% - 90% (430, 432), wie auch bei Erwachsenen, solitäre Nebenschilddrüsenadenome. Mehrdrüsenerkrankungen sind selten und sollten bei positiver Familienanamnese oder intraoperativem Nachweis durch eine humangenetische Beratung bzw. Mutationsanalyse ergänzt werden (siehe Kapitel 4). Über 25% Mehrdrüsenerkrankungen werden nur in sehr wenigen Publikationen (433, 435, 436) beschrieben, die vorwiegend Patienten mit einer bekannten Familienanamnese, meist für MEN1-Syndrome beinhalten. Nebenschilddrüsenkarzinome bei Patienten  $\leq 20$  Jahren wurden nach einer PubMed-Recherche („parathyroid carcinoma and children“) zwischen 01/2009 und 03/2020 bei 6 Mädchen und 4 Jungen mit einem Durchschnittsalter von 12,9 Jahren (8 – 20 Jahre) publiziert (437-443). In einem Teil dieser Fälle wurde eine CDC73-Mutation bei HPT-Jaw-Tumor-Syndrom nachgewiesen (siehe Kapitel 4 und 6).

Die Diagnose eines pHPT wird bei Kindern und Jugendlichen häufig erst mit einer oft mehrjährigen Verzögerung gestellt. Meist bestehen zu diesem Zeitpunkt bereits ausgeprägte Symptome wie eine vermehrte Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, aber auch eine arterielle Hypertonie, Nephrolithiasis, Knochenschmerzen (430, 432, 433, 444) und sogar Osteolysen (sog. brauner Tumor) (28, 441). Asymptomatische Verläufe finden sich in diesem Alter nur in 5% der Fälle.

Im Vergleich zu einer Gruppe von Patienten  $\geq 21$  Jahren, zeigten Patienten  $\leq 20$  Jahren in der Studie von Pashtan (430) signifikant höhere Serumcalciumwerte, mehr Müdigkeit, Schwäche und depressive Symptome, häufiger eine Nephrolithiasis und sogar hyperkalzämie Krisen.

**Empfehlung 57:** 95% der Patienten  $\leq 20$  Jahren zeigen die typischen Symptome eines pHPT, insbesondere Müdigkeit, Schwäche, Konzentrationsstörungen und eine Nephrolithiasis. Bei diesen Symptomen sollten immer Serumcalcium und PTH bestimmt werden.

Konsensstärke: 96%

Die präoperative Lokalisationsdiagnostik ist erschwert durch meist kleinere und leichtere (430) Nebenschilddrüsenadenome. Eine erfolgreiche sonographische Darstellung kindlicher Nebenschilddrüsenadenome wird in der Literatur in 13%-76% (430, 433, 434) beschrieben. Der Nachweis einer entsprechenden Mehrspeicherung in der Mibi-Szintigraphie gelingt in 18%-58% (430, 433, 434). Die unterschiedlichen Trefferquoten der Sonographie und Mibi-Szintigraphie resultieren vor allem aus den sehr langen Beobachtungszeiträumen, die bis in die 80ziger Jahre zurückreichen. Grundsätzlich gilt deshalb, dass neuere Lokalisationsstudien auch bessere Ergebnisse z.B. unter Verwendung der Mibi-SPECT-Technologie zeigen. PET/CT-Verfahren kamen bisher nur selten zum Einsatz, können jedoch hyperfunktionelle Nebenschilddrüsen auch bei jungen Patienten erfolgreich darstellen, jedoch liegt auch hier der Fokus auf einer Abbildung teils sehr kleiner Befunde (wenige Millimeter bis 1 cm).

Operativ wird bei positiver Lokalisationsdiagnostik auch bei Kindern und Jugendlichen ein fokussierter Zugang empfohlen, der bei Bedarf zu einer bilateralen Exploration erweitert werden kann (siehe Kapitel 2.2). Der Eingriff erfordert aufgrund der geringen Größe der hyperfunktionellen Nebenschilddrüsen, aber auch aufgrund häufig ektooper Lokalisationen, eine besondere Erfahrung in der Nebenschilddrüsenchirurgie. Rampp et al (434) berichteten multizentrisch über 25% atypisch lokalisierte Nebenschilddrüsenadenome, die sich vor allem im Thymus und paraösophageal darstellten.

Die Durchführung der Operation sollte unter Anwendung des intraoperativen Neuromonitorings und einer intraoperativen Parathormonbestimmung erfolgen.

In einer Registerstudie von Sosa et al. (445) zu 1199 Schilddrüsen- und Nebenschilddrüseneingriffen bei Kindern <17 Jahren erfolgten nur 105 Operationen aufgrund eines Hyperparathyreoidismus. In Bezug auf die postoperativen Komplikationen zeigten sich die höchsten Komplikationsraten von 22% in der Altersgruppe  $\leq 6$  Jahre, 15% bei den 7 - 12jährigen und 11% bei den 13 – 17jährigen. Erfolgte die Nebenschilddrüsenoperation durch einen Kinderchirurgen, so kam es bei 15,6% der Patienten zu einer endokrinen Komplikation, operierte ein „high volume“-Chirurg (definiert mit >31 endokrinen Halsoperationen bei Erwachsenen und Kindern pro Jahr) traten in 6,2% der Fälle Komplikationen auf ( $p < 0,01$ ).

Bei entsprechender Expertise lassen sich bei der pHPT-Erstoperation junger Patienten, Heilungsraten von 90% - 98% (430, 432-434) erzielen. Eine postoperative Nachsorge wird in 6 – 12monatigen Abständen für mehrere Jahre empfohlen. Rezidive werden in 5,9% - 15% (418, 431) beschrieben und sind am häufigsten durch MEN1-Syndrome verursacht.

Ein permanenter Hypoparathyreoidismus wurde in 2,6%-3,0% beschrieben (432, 433).

Aufgrund der schwierigen präoperativen Lokalisationsdiagnostik, intraoperativ kleinen und häufig ektop lokalisierten Nebenschilddrüsenadenomen und potentiell erhöhten Komplikationsraten sollten Parathyreoidektomien bei Kindern und Jugendlichen nur durch spezialisierte, endokrin erfahrene Chirurgen erfolgen.

**Empfehlung 58:** Die Lokalisationsdiagnostik und Operation des pHPT bei Kindern und Jugendlichen stellt durch kleine und häufiger ektop gelegene Nebenschilddrüsenadenome einen anspruchsvollen Eingriff dar, der nur durch Chirurgen mit entsprechender Expertise erfolgen sollte.

Konsensstärke: 100%

## 6. Nebenschilddrüsenkarzinom

Das Nebenschilddrüsenkarzinom (NSDCA) ist bei gleicher Geschlechtsverteilung mit einer Inzidenz von ca. 0,005% aller Karzinome und <1% in pHPT-Patienten selten und tritt meist in sporadischer Form, selten familiär (MEN1, CDC73) und etwas früher (45.-60. Lebensjahr) als der pHPT auf. Die präoperative Diagnosesicherung ist schwierig (446, 447). Die sog. „atypischen Nebenschilddrüsenadenome (NSDA)“ zeigen Unterschiede zum NSDCA in der klinischen und biochemischen Ausprägung und vor allem dem Fehlen sicherer histologischer Invasionskriterien (Angioinvasion, perineurale Invasion), bei Nachweis von breiten Bindegewebssepten, Verkalkungen, Tumorausbreitung in die umgebende Kapsel, Adhärenz umliegender Strukturen, Kernpleomorphie und erhöhter Mitoserate. Bei fehlendem Invasionsnachweis ist keines der genannten Kriterien oder deren Kombination ausreichend, um Malignität im Sinne eines NSDCA zu diagnostizieren. Vor der Einführung der Entität des „atypischen Adenoms“ (WHO-Klassifikation der NSD-Tumore 2004) wurde die Diagnose eines NSDCA daher zu häufig gestellt. Manchmal ist eine Zuordnung aber erst im Langzeitverlauf möglich (448). Als Risikofaktoren des NSDCA gelten ein lange bestehender sekundärer HPT, externe Radiatio, HPT-JBTS (HPT-Kiefertumor-Syndrom), MEN1, MEN2A, IFHPT, CDC73-Mutation und loss of function im Retinoblastoma-Suppressorgen (LOSF RB1). Eine positive Familienanamnese ist stark hinweisend auf eine CDC73-Mutation (425, 449, 450).

### Diagnostik

Der V.a. ein NSDCA ergibt sich vor allem biochemisch bei ausgeprägter symptomatischer Hyperkalzämie mit Serumcalciumwerten von 3 - 4 mg/dl und PTH-Werten über das 3 - 10fache der oberen Norm und/oder einer Hyperkalzämiekrise (10%). Zudem können ALP-Erhöhung und der Nachweis von U $\alpha$  $\beta$ -HCG sowie eine sehr hohe Urincalciumausscheidung hinweisend sein (446, 451). Nach einer aktuellen multizentrischen Studie umfasst die ausgeprägte Klinik Nierenbeteiligung (39.8%) (Nephrokalzinose, GFR-Erhöhung), gastrointestinale Beschwerden (24.1%) (rezidivierende Pankreatitis und peptische Ulzera), Knochensymptome (22.9%) (Osteitis fibrosa cystica, 50% kombinierte Knochen- und Nierenaaffektionen) und psychiatrische Affektionen (19.3%) (269). Nicht funktionelle NSDCA sind außerordentlich rar.

Anämie sowie die Präsentation mit palpabler zervikaler Raumforderung (70%), primärer Recurrensparese, Lymphknoten- und Fernmetastasen stellen fortgeschrittene Stadien der Erkrankung dar. Familiäre Formen können über die Genanalyse auf MEN1- oder CDC73-Mutation zugeordnet werden (449, 450).

### **Bildgebung**

Etablierte Lokalisationsmodalitäten unterscheiden unzureichend zwischen benigner NSD-Pathologie und NSDCA. Malignitätskriterien im zervikalen Ultraschall sind die Größe der Läsion, Kalzifikationen, Kapselverdickung und infiltrative Ränder (452-454). Insgesamt liegt die Sensitivität bei solitärem NSDCA methodenunabhängig bei ca. 80% für Ultraschall (Sensitivität/Accuratesse: 80%/73%), Sestamibi-Szintigraphie (81%/78%), 4DCT (79%/82%) und wird nur durch die Kombination der Methoden verbessert (100% alle drei) (122). 11-C-Methionin-PET/CT und 18-F-FDG-PET/CT helfen in der Lokalisation beim pHPT, verbessern aber die Diskriminierung des NSDCA nicht (103). Bei V.a. auf ein NSDCA sollte aufgrund der Gefahr der Tumorzellverschleppung keine Punktion erfolgen (455).

**Empfehlung 59:** Bei biochemischem V. a. ein NSDCA sollten ein zervikaler Ultraschall und eine erweiterte Bildgebung (Mibi-Szintigraphie, 4D-CT, Cholin-PET/CT Methionin-PET/CT) zur Einordnung und Ausschluss von Metastasen erfolgen. Eine Punktion soll unterlassen werden.

Konsensstärke: 96%

### **Operation**

Das Resektionsausmaß beim Primäreingriff bei NSDCA-Verdacht ist abhängig vom Lokalbefund. Eine onkologische R0-Resektion des Tumors ohne Tumoreröffnung und ohne Zellaussaat ist essentiell für die biochemische Heilung und Vermeidung von Lokalrezidiven, dabei sollte versucht werden, den N. recurrens bei Nichtinfiltration zu erhalten. Die kompartmentorientierte en bloc-Resektion (mit ipsilateralem Schilddrüsenlappen,

Weichgewebe, zentralen Lymphknoten und N. recurrens) zeigt Vorteile für das Langzeitüberleben (447, 456-460). Der intraoperative Gefrierschnitt ist unzuverlässig zur Diagnosesicherung des NSDCA und die intraoperative PTH-Schnellbestimmung ist nur eingeschränkt nutzbar (461). Die definitive Histologie zeigt lobulierte Muster, die Hauptzellen durchsetzt durch dichte trabekuläre Fibrose, Kapselinfiltration, Gefäßinfiltration, Mitoserate und nukleäre Atypien. Immunhistochemisch sind Parafibromin, APC, Galectin-3, PGP 9.5, Gelatinase A mRNA charakteristisch. Nicht selten gelingt der Beweis eines NSD-CA nicht und erst der klinische Verlauf mit Rezidiv oder Metastasierung bringt Gewißheit, sodass eine entsprechende Verlaufskontrolle bei klinisch verdächtigem Befund und histologisch sog. atypischem Nebenschilddrüsenadenom erfolgen sollte (462-464).

Die en bloc Resektion des NSD-CA mit umgebendem Gewebe (Schilddrüse, Weichgewebe) zeigt einen Langzeit-Vorteil hinsichtlich Lokalrezidiv und Überleben, da eine Weichgewebsinfiltration häufig ist (56,7%). Die synchrone ipsilaterale, zentrale Lymphknotendissektion ist bei 15-30% Lymphknotenmetastasen sinnvoll. Die R0-Resektion determiniert ein verbessertes erkrankungsfreies Überleben beim NSD-CA. Ausgedehntere Resektionstypen zeigen dagegen keinen Vorteil gegenüber der einfachen PTX. Bei postoperativem Nachweis eines NSD-CA und einfacher PTX mit R0-Resektion ist bei biochemischer Heilung keine Komplettierungsoperation indiziert. Die Nachoperation bei Kapselinfiltration, Gefäßinfiltration und fortbestehender Hyperkalzämie ist sinnvoll, zeigt aber keinen Vorteil zur Vermeidung eines Lokalrezidivs, wenn die Schilddrüse nicht involviert ist (456, 465-467).

**Empfehlung 60:** Zur R0-Resektion des NSDCA sollte die en bloc Parathyreoidektomie mit umgebendem Gewebe (Schilddrüse, Lymph- und Weichgewebe) unter sicherer Vermeidung der Tumorrupturn und Zellverschleppung erfolgen. Der N. recurrens sollte nur bei Infiltrationsnachweis reseziert werden. Intraoperativer Gefrierschnitt und IOPTH sind fakultativ, da unzuverlässiger als beim pHPT.

Konsensstärke: 100%

**Empfehlung 61:** Bei postoperativem Nachweis eines NSDCA und einfacher PTX mit R0-Resektion sollte bei biochemischer Heilung keine routinemäßige Komplettierungsoperation erfolgen. Die Nachoperation bei Kapselinfiltration, Gefäßinfiltration und fortbestehender Hyperkalzämie ist sinnvoll, zeigt aber keinen Vorteil zur Vermeidung eines Lokalrezidivs, wenn die Schilddrüse nicht involviert ist.

Konsensstärke: 100%

Rezidivraten sind mit 38.5% (269) nur schlecht dokumentiert. Die Rezidivrate und das rezidivfreie Intervall waren günstig beeinflusst durch eine erweiterte Primäroperation, geringeres T-Stadium, N0-Status und deutlicher postoperativer biochemischer Remission. Die operative Rezidiventfernung ist zur Hyperkalzämiekontrolle sinnvoll, auch wenn onkologisch das Langzeitüberleben nicht verbessert werden kann. Auch wiederholte und ausgedehnte Rezidivoperationen können im Sinne des metabolischen Managements sinnvoll sein (430, 447, 456- 460).

Die postoperative Kontrolle des NSD-CA erfaßt Serumcalcium- und PTH-Verlauf. Bei der Persistenz und beim Rezidiv ist die Kontrolle der Hyperkalzämie entscheidend. Eine Calciumsenkung kann mit Kalzिमimetika, forcierter Diurese, Bisphosphonat, Plicamycin, Calcitonin/Gallium oder Nitrat-Immunotherapie erreicht werden. Als adjuvante Therapie können eine Anti-Parathyroidea Immunotherapie, monoklonale Antikörper, Octreotidtherapie oder Azidothymidine (AZT) erwogen werden (468-470).

**Empfehlung 62:** Die postoperative Verlaufskontrolle umfasst PTH, Serumcalcium und zervikalen Ultraschall und bei Rezidiv- oder Persistenzverdacht erweiterte Lokalisationsdiagnostika. Die operative Rezidiventfernung ist zur Hyperkalzämiekontrolle ggf. auch mehrfach sinnvoll, auch wenn das Langzeitüberleben nicht verbessert werden kann.

Konsensstärke: 100%

Aufgrund der geringen Fallzahlen liegen keine multizentrischen mehrarmigen Vergleichsstudien zur Wirksamkeit von Chemotherapien, Immuntherapien oder Kinaseinhibitortherapien beim metastasierten Nebenschilddrüsenkarzinom vor. Zur individuellen systemischen Therapiesteuerung kann eine molekulare Diagnostik und Mutationsanalyse zur Bestimmung spezifischer Mutationen und der Tumor Mutation Burden (TMB) versucht werden.

Erstellungsdatum: 22.12.2020

Überarbeitung von: 09.02.2021

Nächste Überprüfung geplant: 31.12.2024

## 7. Literatur

1. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016; 151(10):959-68
2. Abood A, Vestergaard P. Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark. *Dan Med J* 2013; 60(2): A4567
3. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Hathcock MA, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Wermers RA. Secular trends in the incidence of primary hyperparathyroidism over five decades (1965-2010). *Bone* 2015; 73:1-7
4. Nilsson IL. Primary hyperparathyroidism: should surgery be performed on all patients? Current evidence and residual uncertainties. *J Intern Med* 2019; 285(2):149-164
5. Jorde R, Bonna KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening. The Tromso study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:1164–1169
6. Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A, Leese GP. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010; 73(1):30-34
7. Siilin H, Lundgren E, Mallmin H, Mellström, Ohlsson C, Karlsson M, Ljunggren O. Prevalence of primary hyperparathyroidism and impact on bone mineral density in elderly men: MrOs Sweden. *World J Surg* 2011; 35(6):1266-1272
8. Takeichi N, Dohi K, Yamamoto H, et al. Parathyroid tumors in atomic bomb survivors in Hiroshima: epidemiological study from registered cases at Hiroshima Prefecture Tumor Tissue Registry, 1974-1987. *Jpn J Cancer Res.* 1991; 82(8):875-878
9. Fujiwara S, Sposto R, Ezaki H, et al. Hyperparathyroidism among atomic bomb survivors in Hiroshima. *Radiat Res.* 1992; 130(3):372-378
10. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. *N Engl J Med.* 2011; 365(7):676-678
11. Ippolito G, Palazzo FF, Sebag F, Henry JF. Long-term follow-up after parathyroidectomy for radiation induced hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007; 142(6):819-822
12. Stephen AE, Chen KT, Milas M, Siperstein AE. The coming of age of radiation-induced hyperparathyroidism: evolving patterns of thyroid and parathyroid disease after head and neck irradiation. *Surgery* 2004; 136(6):1143-1153
13. Lehmann SW, Lee J. Lithium-associated hypercalcemia and hyperparathyroidism in the elderly: what do we know? *J Affect Disord.* 2013; 146(2):151-157
14. Mallette LE, Khouri K, Zengotita H, Hollis BW, Malini S. Lithium treatment increases intact and midregion parathyroid hormone and parathyroid volume. *J Clin Endocrinol Metab.* 1989; 68(3):654-660
15. McHenry CR, Lee K. Lithium therapy and disorders of the parathyroid glands. *Endocr Pract* 1996; 2(2):103-109

16. Marti JL, Yang CS, Carling T, Roman SA, Sosa JA, Donovan P, et al. Surgical approach and outcomes in patients with lithium-associated hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(11):3465-3471
17. Wade TJ, Yen TW, Amin AL, Evans DB, Wilson SD, Wang TS. Focused parathyroidectomy with intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with lithium-associated primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2013; 153(5):718-722
18. Norlén O, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. Long-term outcome after parathyroidectomy for lithium-induced hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2014; 101(10):1252-1256
19. Lillquist K, Illum N, Jacobsen BB, Lockwood K. Primary hyperparathyroidism in infancy associated with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72(4):625-629
20. Vahe C, Benomar K, Espiard S, Coppin L, Jannin A, Odou MF, Vantyghem MC. Diseases associated with calcium-sensing receptor. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1):19
21. Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM. Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease? *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 191(3):908-911
22. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2377-2385
23. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L. Predictors of renal function and calcifications in primary hyperparathyroidism: A nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(9):3574-3583
24. Tay YD, Liu M, Bandeira L, Bucovsky M, Lee JA, Silverberg SJ, Walker MD. Occult urolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocr Res* 2018; 43(2):106-115
25. Reid LJ, Muthukrishnan B, Patel D, Seckl JR, Gibb FW. Predictors of nephrolithiasis, osteoporosis, and mortality in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(9):3692-3700
26. Mollerup CL, Vestergaard P, Frokjaer VG, Mosekilde L, Christiansen P, Blichert-Toft M. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow-up study. *BMJ* 2002; 325(7368):807
27. Selberherr A, Hörmann M, Prager G, Riss P, Scheuba C, Niederle B. „Silent“ kidney stones in „asymptomatic“ primary hyperparathyroidism - a comparison of multidetector computed tomography and ultrasound. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402(2):289-293
28. Weber T, von Baer A, Schultheiß M, Maier-Funk C, Luster M, Barth TF, Boehm BO. Cystic lesions with suspected soft tissue infiltration. *JAMA Surg* 2013; 148(7):691-692
29. Misiorowski W, Czajka-Oraniec I, Kochman M, Zgliczynski W, Bilezikian JP. Osteitis fibrosa cystica - a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine* 2017; 58(2):380-385
30. Castellano E, Attanasio R, Boriano A, Pellegrino M, Garino F, Gianotti L, Borretta G. Sex difference in the clinical presentation of primary hyperparathyroidism: Influence of menopausal status. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102(11):4148-4152
31. Marcocci C, Cianferotti L, Cetani F. Bone disease in primary hyperparathyroidism. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012; 4(5):357-368

32. Caron NR, Pasioka JL. What symptom improvement can be expected after operation for primary hyperparathyroidism? *World J Surg* 2009; 33(11):2244-2255
33. Morris GS, Grubbs EG, Hearon CM, Gantela S, Lee JE, Evans DB et al. Parathyroidectomy improves functional capacity in "asymptomatic" older patients with primary hyperparathyroidism: a randomized control trial. *Ann Surg* 2010; 251(5):832-837
34. Pasioka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J, Krzywda B. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2002; 26(8):942-949
35. Walker MD, McMahon DJ, Inabnet WB, Lazar RM, Brown I, Vardy S et al. Neuropsychological features in primary hyperparathyroidism: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(6):1951-1958
36. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, Snyder PJ, Thomas DC, Udelsman R, Mayes L. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011; 253(1):131-137
37. Blanchard C, Mathonnet M, Sebag F, Caillard C, Hamy A, Volteau C et al. Surgery for 'asymptomatic' mild primary hyperparathyroidism improves some clinical symptoms postoperatively. *Eur J Endocrinol* 2013; 169(5):665-672
38. Weber T, Eberle J, Messelhauser U, Schiffmann L, Nies C, Schabram J et al. Parathyroidectomy, elevated depression scores, and suicidal ideation in patients with primary hyperparathyroidism: results of a prospective multicenter study. *JAMA Surg* 2013; 148(2):109-115
39. Grant P, Velusamy A. What is the best way of assessing neurocognitive dysfunction in patients with primary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(1):49-55
40. Murray SE, Pathak PR, Schaefer SC, Chen H, Sippel RS. Improvement of sleep disturbance and insomnia following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2014; 38(3):542- 548
41. Udelsman R, Akerstrom G, Biagini C, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(10):3595-3606
42. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(2):335-339
43. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10):3561-3569
44. Silverberg SJ, Brown I, Bilezikian JP. Age as a criterion for surgery in primary hyperparathyroidism. *Am J Med* 2002; 113(8):681-684
45. Dochez V, Ducarme G. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2015; 291(2):259-263
46. Song A, Wang W, Chen S, Wang Y, Liu S, Nie M et al. Primary hyperparathyroidism during pregnancy: A case series of 8 patients. *Endocr Pract* 2019; 25(11):1127-1136
47. Rigg J, Gilbertson E, Barrett HL, Britten FL, Lust K. Primary hyperparathyroidism in pregnancy:

Maternofetal outcomes at a quaterary referral obstetric hospital, 2000 through 2015. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(3):721-729

48. Yang J, Dong MJ, Chen F. A rare lethal case of severe acute necrotizing pancreatitis due to a parathyroid adenoma in a thrid-trimester pregnant woman. *BMC Endocr Disord* 2019; 19(1):82

49. Rowlands C, Zyada A, Zouwail S, Joshi H, Stechman MJ, Scott-Coombes DM. Recurrent urolithiasis following parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl* 2013; 95(7):523-528

50. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(8):3114-3121

51. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(9):3462-3470

52. Sitges-Serra A, Garcia L, Prieto R, Pena MJ, Nogués X, Sancho JJ. Effect of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism on bone mineral density in postmenopausal women. *Br J Surg* 2010; 97(7):1013-1019

53. Cusano NE, Rubin MR, Silva BC, Tay YD, Williams JM, Agarwal S et al. Skeletal microstructure and estimated bone strength improve following parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103(1):196-205

54. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, Godang K, Baranowski M, Pernow Y et al. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(4):1359-1367

55. VanderWalde LH, Liu IL, Haigh PI. Effect of bone mineral density and parathyroidectomy on fracture risk in primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2009; 33(3):406-411

56. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2003; 327:530

57. Dotzenrath CM, Kaetsch AK, Pfungsten H, Cupisti K, Weyerbrock N, Vossough A et al. Neuropsychiatric and cognitive changes after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2006; 30(5):680-685

58. Espiritu RP, Kearns AE, Vickers KS, Grant C, Ryu E, Wermers RA. Depression in primary hyperparathyroidism: prevalence and benefit of surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(11):E1737-1145

59. Kearns AE, Espiritu RP, Vickers Douglass K, Thapa P, Wermers RA. Clinical characteristics and depression score response after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2019; 91(3):464-470

60. Bannani S, Christou N, Guérin C, Hamy A, Sebag F, Mathonnet M et al. Effect of parathyroidectomy on quality of life and non-specific symptoms in normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2018; 105(3):223-229

61. La J, Wang TS, Hammad AY, Burgardt L, Doffek K, Carr AA et al. Parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism improves sleep quality: A prospective study. *Surgery* 2017; 161(1):25-34

62. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2003; 27(2):216-222

63. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol* 2011; 72(2):169-176
64. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2005; 137:632-638
65. Hagström E, Ahlström T, Ärnlöv J, Larsson A, Melhus H, Hellman P, Lind L. Parathyroid hormone and calcium are independently associated with subclinical vascular disease in a community-based cohort. *Atherosclerosis* 2015; 238(2):420-426
66. Weber T, Hillenbrand A, Peth S, Hummel R. Symptoms of primary hyperparathyroidism in men and women: The same but different? *Vis Med* 2020; 36(1):41-47
67. McMahon DJ, Carrelli A, Palmeri N, Zhang C, DiTullio M, Silverberg SJ, Waker MD. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(12):4399-4407
68. Wannamethee SG, Welsh P, Papacosta O, Lennon L, Whincup PH, Sattar N. Elevated parathyroid hormone, but not vitamin D deficiency, is associated with increased risk of heart failure in older men with and without cardiovascular disease. *Circ Heart Fail* 2014; 7(5):732-739
69. Farahnak P, Ring M, Caidahl K, Farnebo LO, Eriksson MJ, Nilsson IL. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy. *Eur J Endocrinol* 2010; 163(3):461-467
70. Graff-Baker AN, Bridges LT, Chen Q, Faries MB, Said M. Parathyroidectomy for patients with primary hyperparathyroidism and associations with hypertension. *JAMA Surg* 2019; Oct 9.doi: 10.1001/jamasurg.2019.3950
71. Bergenfelz AO, Hellman P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394(9):761-764
72. Elaraj DM, Sippel RS, Lindsay S, Sansano I, Duh QY, Clark OH, Kebebew E. Are additional localization studies and referral indicated for patients with primary hyperparathyroidism who have negative sestamibi scan results? *Arch Surg* 2010; 145(6):578-581
73. Bergenfelz AO, Wallin G, Jansson S, Eriksson H, Martensson H, Christiansen P, Reihner E. Results of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scintigraphy and ultrasound. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396(1):83-90
74. Dy BM, Richards ML, Vazquez BJ, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. Primary hyperparathyroidism and negative Tc99 sestamibi imaging: to operate or not? *Ann Surg Oncol* 2012; 19(7):2272-2278
75. Bergenfelz AO, Jansson SK, Wallin GK, Martensson HG, Rasmussen L, Eriksson HL, Reihner EI. Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2,708 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2009; 394(5):851-860
76. Rodgers SE, Hunter GJ, Hamberg LM, Schellingerhout D, Doherty DB, Ayers GD, et al. Improved preoperative planning for directed parathyroidectomy with 4-dimensional computed tomography. *Surgery* 2006; 140:932-941
77. Tublin ME, Pryma DA, Yim JH, Ogilvie JB, Mountz JM, Bencherif B, Carty SE. Localization of parathyroid adenomas by sonography and technetium Tc 99m sestamibi single-photon emission computed tomography

before minimally invasive parathyroidectomy: are both studies really needed? *J Ultrasound Med* 2009; 28(2):183-190

78. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA: A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(2):577-583

79. Gallagher JW, Kelley ML, Yip L, Carty SE, McCoy KL. Retropharyngeal parathyroid glands: Important differences. *World J Surg* 2018; 42(2):437-443

80. Harari A, Mitmaker E, Grogan RH, Lee J, Shen W, Gosnell J, et al. Primary hyperparathyroidism patients with positive preoperative sestamibi scan and negative ultrasound are more likely to have posteriorly located upper gland adenomas (PLUGs). *Ann Surg Oncol* 2011; 18(6):1717-1722

81. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg* 2006; 30(5):697-704

82. Calva-Cerqueira D, Smith BJ, Hostelter ML, Lal G, Menda Y, O'Dorisio TM, Howe JR. Minimally invasive parathyroidectomy and preoperative MIBI scans: correlation of gland weight and preoperative PTH. *J Am Coll Surg* 2007; 205(4 Suppl): S38-44

83. Sandqvist P, Nilsson IL, Grybäck P, Sanchez-Crespo A, Sundin A. SPECT/CT's advantage for preoperative localization of small parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2017; 42(2): e109-e114

84. Kandil E, Tufaro AP, Carson KA, Lin F, Somervell H, Farrag T, et al. Correlation of plasma 25-hydroxyvitamin D levels with severity of primary hyperparathyroidism and likelihood of parathyroid adenoma localization on sestamibi scan. *Arch Otolaryngol Head Neck* 2008; 134:1071-1075

85. Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403(1):103-109

86. Prommegger R, Wimmer G, Profanter C, Sauper T, Sieb M, Kovacs P, et al. Virtual neck exploration: a new method for localizing abnormal parathyroid glands. *Ann Surg* 2009; 250(5):761-765

87. McCoy KL, Ghodadra AG, Hiremath TG, Albarano A, Joyce JM, Yip L, Carty SE, Muthukrishnan A. Sestamibi SPECT/CT versus SPECT only for preoperative localization in primary hyperparathyroidism: a single institution 8-year analysis. *Surgery* 2018; 163(3):643-647

88. Starker LF, Mahajan A, Björklund P, Sze G, Udelsman R, Carling T. 4D parathyroid CT as the initial localization study for patients with de novo primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(6):1723-1728

89. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Beninato T, Drake FT, Gosnell JE, Shen WT, et al. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2017; 88:117-128

90. Stark DD, Clark OH, Moss AA. Magnetic resonance imaging of the thyroid, thymus, and parathyroid glands. *Surgery* 1984; 96(6):1083-1091

91. Wakamatsu H, Noguchi S, Yamashita H, Yamashita H, Tamura S, Jinnouchi S, et al. Parathyroid scintigraphy with 99mTc-MIBI and 123I subtraction: a comparison with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *Nucl Med Comm* 2003; 24(7):755-762

92. Ruf J, Lopez-Hänninen E, Steinmüller T, Rohlfing T, Bertram H, Gutberlet M, et al. Preoperative localization of parathyroid glands. Use of MRI, scintigraphy, and image fusion. *Nuklearmedizin* 2004; 43(3):85-90
93. Lawson MA, Targovnik JH, Chen K, Bandy DJ, Goodwin SJ, Mullen LB, et al. Three cases of primary hyperparathyroidism (PHP) with prior failed surgery where culprit lesions were identified by <sup>11</sup>C-methionine positron emission tomography (PET) and accurately localized with PET-MRI coregistration. *Clin Positron Imaging* 2000; 3(1):31-36
94. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Gosnell JE, Shen WT, Duh QY, Vriens MR, et al. <sup>18</sup>F-Fluorocholidine PET/MR imaging in patients with primary hyperparathyroidism and inconclusive conventional imaging: a prospective pilot study. *Radiology* 2017; 284(2):460-467
95. Huber GF, Hüllner M, Schmid C, Brunner A, Sah B, Vetter D, et al. Benefit of <sup>18</sup>F-fluorocholidine PET imaging in parathyroid surgery. *Eur Radiol* 2018; 28(6):2700-2707
96. Hessman O, Stalberg P, Sundin A, Garske U, Rudberg C, Eriksson L-G, Hellman P, Akerstrom G. High success rate of parathyroid reoperation may be achieved with improved localization diagnosis. *World J Surg* 2008; 32:774-781
97. Tang B-N-T, Moreno-Reyes R, Blocklet D, Corvilain B, Cappello M, Delpierre I, et al. Accurate pre-operative localization of pathological parathyroid glands using <sup>11</sup>C-methionine PET/CT. *Contrast Med Mol Imaging* 2008; 3:157-163
98. Schalin-Jääntti C, Ryhänen E, Heiskanen I, Seppänen M, Arola J, Schildt J, et al. Planar scintigraphy with <sup>123</sup>I/<sup>99m</sup>Tc-Sestamibi, <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi SPECT/CT, <sup>11</sup>C-Methionine PET/CT, or selective venous sampling before reoperation of primary hyperparathyroidism? *J Nucl Med* 2013; 54:739-747
99. Weber T, Maier-Funk C, Ohlhauser D, Hillenbrand A, Cammerer G, Barth TF, et al. Accurate preoperative localization of parathyroid adenomas with C-11 methionine PET/CT. *Ann Surg* 2013; 257(6):124-128
100. Braeuning U, Pfannenbergs C, Gallwitz B, Teichmann R, Mueller M, Dittmann H, et al. <sup>11</sup>C-methionine PET/CT after inconclusive <sup>99m</sup>Tc-MIBI-SPECT/CT for localization of parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Nuklearmedizin* 2015; 54(1):26-30
101. Weber T, Gottstein M, Schwenzer S, Beer A, Luster M. Is C11-methionine PET/CT able to localize sestamibi-negative parathyroid adenomas? *World J Surg* 2017; 41(4):980-985
102. Noltes ME, Coester AM, van der Horst-Schrivers ANA, Dorgelo B, Jansen L, Noordzij W, et al. Localization of parathyroid adenomas using <sup>11</sup>C-methionine pet after prior inconclusive imaging. *Langenbecks Arch Surg* 2017; 402(7):1109-1117
103. Chicklore S, Schulte K-M, Talat N, Hubbard JG, O'Doherty M, Cook GJR. <sup>18</sup>F-FDG PET rarely provides additional information to <sup>11</sup>C-methionine PET imaging in hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2014; 39(3):237-242
104. Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fettich J. <sup>18</sup>F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41:2083-2089
105. Kluijfhout WP, Vorselaars WMCM, Vriens MR, Borel Rinkes IHM, Valk GD, de Keizer B. Enabling minimal invasive parathyroidectomy for patients with primary hyperparathyroidism using Tc-99m-sestamibi SEPECT-CT, ultrasound and first results of <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT. *Eur J Radiol* 2015; 84:1745-1751

106. Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K, et al. A pilot comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI dual-phase dual-isotope scintigraphy in the preoperative localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism. *Medicine* 2015; 94(41): e1701
107. Thanseer N, Bhadada SK, Sood A, Mittal BR, Behera A, Gorla AKR, et al. Comparative effectiveness of ultrasonography, 99mTc-sestamibi, and 18F-fluorocholine PET/CT in detecting parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 2017; 42(12): e491-e497
108. Quak E, Blanchard D, Houdu B, Le Roux Y, Ciappuccini R, Lireux B, et al. F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2018; 45:658-666
109. Fischli S, Suter-Widmer I, Nguyen BT, Müller W, Metzger J, Strobel K, et al. The significance of 18F-fluorocholine-PET/CT as localizing imaging technique in patients with primary hyperparathyroidism and negative conventional imaging. *Front Endocrinol* 2018; 8(1):380
110. Grimaldi S, Young J, Kamenicky P, Hartl D, Terroir M, Leboulleux S, et al. Challenging pre-surgical localization of hyperfunctioning parathyroid glands in primary hyperparathyroidism: the added value of 18F-fluorocholine PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2018; 45:1772-1780
111. Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Imamovic L, Rettenbacher R, et al. 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. *Eur J Nucl Med Imag* 2018; 45:1762-1771
112. Herrmann K, Takei T, Kanegae K, Shiga T, Buck AK, Altomonte J, et al. Clinical value and limitations of [11C]-methionine PET for detection and localization of suspected parathyroid adenomas. *Mol Imaging Biol* 2009; 11(5):356-363
113. Weber T, Cammerer G, Schick C, Solbach C, Hillenbrand A, Barth TF et al. C-11 methionine positron emission tomography/computed tomography localizes parathyroid adenomas in primary hyperparathyroidism. *Horm Metab Res* 2010; 42(3):209-214
114. Chun IK, Cheon GJ, Paeng JC, Kang KW, Chung JK, Lee DS. Detection and characterization of parathyroid adenoma/hyperplasia for preoperative localization: Comparison between (11)C-methionine PET/CT and (99m)Tc-sestamibi scintigraphy. *Nucl Med Mol Imaging* 2013; 47(3):166-172
115. Traub-Weidinger T, Mayerhoefer ME, Koperek O, Mitterhauser M, Duan H, Karanikas G et al. 11C-methionine PET/CT imaging of 99mTc-Mibi-SPECT/CT-negative patients with primary hyperparathyroidism and previous neck surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11):4199-4205
116. Lenschow C, Gassmann P, Wenning C, Senninger N, Colombo-Benkmann M. Preoperative <sup>11</sup>C-methionine PET/CT enables focused parathyroidectomy in MIBI-SPECT negative parathyroid adenoma. *World J Surg* 2015; 39(7):1750-1757
117. Mallikarjuna VJ, Mathew V, Ayyar V, Bantwal G, Ganesh V, George B et al. Five-year retrospective study on primary hyperparathyroidism in south India: Emerging roles of minimally invasive parathyroidectomy and preoperative localization with methionine positron emission tomography-computed tomography scan. *Indian J Endocrinol Metab* 2018; 22(3):355-361
118. Taywade SK, Damle NA, Behera A, Devasenathipathy K, Bal C, Tripathi M et al. Comparison of 18F-Fluorocholine positron emission tomography/computed tomography and four-dimensional computed tomography in the preoperative localization of parathyroid adenomas - initial results. *Indian J Endocrinol Metab* 2017; 21(3):399-403

119. Alharbi AA, Alshehri FM, Albatly AA, Sah BR, Schmid C, Huber GF, Huellner MW. [<sup>18</sup>F]Fluorocholine uptake of parathyroid adenoma is correlated with parathyroid hormone level. *Mol Imaging Biol* 2018; 20(5):857-867
120. Piccardo A, Trimboli P, Rutigliani M, Puntoni M, Foppiani L, Bacigalupo L et al. Additional value of integrated <sup>18</sup>F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the localization of hyperfunctioning parathyroid glands and correlation with molecular profile. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019; 46(3):766-775
121. Amadou C, Bera G, Ezziame M, Chami L, Delbot T, Rouxel A et al. <sup>18</sup>F-Fluorocholine PET/CT and parathyroid 4D computed tomography for primary hyperparathyroidism: The challenge of reoperative patients. *World J Surg* 2019; 43(5):1232-1242
122. Christakis I, Vub T, Chuang HH, Fellmand A, Silva Figueroa AM, Williams MD, et al. The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol* 2017; 95:82-88
123. Arora S, Damle NA, Passah A, Yadav MP, Ballal S, Aggarwal V, et al. Incidental detection of parathyroid adenoma on somatostatin receptor PET/CT and incremental role of <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT in MEN1 syndrome. *Nucl Med Mol Imag* 2018; 52(3):238-242
124. Rep S, Hocevar M, Vaupotic J, Zdesar U, Zaletel K, Lezaic L. <sup>18</sup>F-choline PET/CT for parathyroid scintigraphy: significantly lower radiation exposure of patients in comparison to conventional nuclear medicine imaging approaches. *J Radiol Prot* 2018; 38(1):343-356
125. Reidel MA, Schilling T, Graf S, Hinz U, Nawroth P, Büchler MW, Weber T. Localization of hyperfunctioning parathyroid glands by selective venous sampling in reoperation for primary or secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2006; 140:907-913
126. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shobach DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10):3607-3618
127. Eastell R, Brandi ML, Costa AG, D'Amour P, Shoback DM, Thakker RV. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(10):3570-3579
128. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266-281
129. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp. Hypercalcemic crisis: A clinical review. *Am J Med* 2015; 128(3):239-245
130. Lew JI, Solorzano CC, Irvin GL 3<sup>rd</sup>. Long-term results of parathyroidectomy for hypercalcemic crisis. *Arch Surg* 2006; 141(7):696-699; discussion 700
131. Pallauf A, Schopohl J, Makeschin M, Kirchner T, Reincke M. Lethal generalized calcinosis and hypercalcemic crisis in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(1):17-18
132. Yoshihara S, Kobayashi H, Otsuki Y, Tamashima S. Lethal visceral calcinosis in fulminant hypercalcemic crisis. *Intern Med* 2018; 57:281-282
133. Phitayakorn R, McHenry CR. Hyperparathyroid crisis: Use of bisphosphonates as a bridge to parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2008; 206(3):1106-1115

134. Starker LF, Bjorklund P, Theoharis C, Long WD 3<sup>rd</sup>, Carling T, Udelsman R. Clinical and histopathological characteristics of hyperparathyroidism-induced hypercalcemic crisis. *World J Surg* 2011; 35(2):331-335
135. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet* 2009; 374:145-158
136. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: Furosemide for hypercalcemia: An unproven yet common practice. *Ann Intern Med* 2008; 149:259-263
137. Silverberg SJ, Bone HG 3<sup>rd</sup>, Marriott TB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997; 337(21):1506-1510
138. Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The calcimimetic Cinacalcet normalizes serum calcium in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(12):5644-5649
139. Dralle H. Thrombembolieprophylaxe bei Schilddrüsenoperationen. *Chirurg* 2017; 88:973
140. S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE) 2. komplett überarbeitete Auflage, Stand: 15.10.2015 <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/003-001.html>
141. Marongiu F, Cauli C, Mariotti S. Thyroid, hemostasis and thrombosis. *J Endocrinol Invest* 2004; 27 (11); 1065-71
142. Franchini M, Lippi G, Manzato F, Vescovi PP, Targher G. Hemostatic abnormalities in endocrine and metabolic disorders. *European Journal of Endocrinology* 2010; 162:439–451
143. Squizzato A, Van Zaane B, Gerdes VE, Büller HR. The influence of pituitary, adrenal, and parathyroid hormones on hemostasis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost.* 2011; 37(1):41-48
144. Dralle H. Antibiotikaprophylaxe bei Schilddrüsenoperationen. *Chirurg* 2013; 84:1073
145. Uruno T, Masaki C, Suzuki A, Ohkuwa K, Shibuya H, Kitagawa W et al. Antimicrobial prophylaxis for the prevention of surgical site infection after thyroid and parathyroid surgery: A prospective randomized trial. *World J Surg* 2015; 39(5):1282-1287
146. Moskalenko M, Asai M, Beem K, Pezzi TA, Brophy CL, Noonan K, Pezzi CM. Incidence of surgical site infections after thyroid and parathyroid surgery: No role for antimicrobial prophylaxis. *Am Surg* 2018; 84(6):897-901
147. Irvin GL, Dembrow VD, Prudhomme DL. Operative monitoring of parathyroid gland hyperfunction. *Am J Surg* 1991; 162(4):299–302
148. Riss P, Kammer M, Selberherr A, Scheuba C, Niederle B. Morbidity Associated with Concomitant Thyroid Surgery in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Annals of surgical oncology* 2015; 22(8):2707–2713
149. Carneiro DM, Solorzano C, Nader MC, Ramirez M, Irvin GL III. Comparison of intraoperative iPTH assay (QPTH) criteria in guiding parathyroidectomy: Which criterion is the most accurate? *Surgery* 2003; 134(6): 973-979
150. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Cichon S, Nowak W. Evaluation of Halle, Miami, Rome, and Vienna intraoperative iPTH assay criteria in guiding minimally invasive parathyroidectomy. *Langenbecks Arch* 2009; 394(5):843–849

151. Lorenz K, Dralle H. Intraoperative parathyroid hormone determination for primary hyperparathyroidism. *Chirurg* 2010; 81(7):636–642
152. Riss P, Kaczirek K, Heinz G, Bieglmayer C, Niederle B. A “defined baseline” in PTH monitoring increases surgical success in patients with multiple gland disease. *Surgery* 2007; 142(3):398–404
153. Riss P, Krall C, Scheuba C, Bieglmayer C, Niederle B. Risk factors for “PTH spikes” during surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch* 2013; 398(6):881–886
154. Carr AA, Yen TW, Wilson SD, Evans DB, Wang TS. Using parathyroid hormone spikes during parathyroidectomy to guide intraoperative decision-making. *J Surg Res* 2017; 209:162–167
155. Miller BS, England BG, Nehs M, Burney RE, Doherty GM, Gauger PG. Interpretation of intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with baseline parathyroid hormone levels of. *Surgery* 2006; 140(6):883–889
156. Meyer SK, Zorn M, Frank-Raue K, Büchler MW, Nawroth P, Weber T. Clinical impact of two different intraoperative parathyroid hormone assays in primary and renal hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2009; 160(2):275-281
157. Lorenz K, Schneider R, Elwerr M. Intraoperative measurement of parathyroid hormone in hyperparathyroidism. *Chirurg* 2020; 91(6):448-455
158. Jacobson SR, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Mullan BP, et al. Focused cervical exploration for primary hyperparathyroidism without intraoperative parathyroid hormone monitoring or use of the gamma probe. *World J Surg* 2004; 28(11):1127–1131
159. Ollila DW, Caudle AS, Cance WG, Kim HJ, Cusack JC, Swasey JE, et al. Successful minimally invasive parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism without using intraoperative parathyroid hormone assays. *Am J Surg* 2006; 191(1):52–56
160. Maurer E, Wächter S, Holzer K, Bartsch DK. Do we have to wait for the result of the intraoperative quick parathyroid hormone test in preoperative localised sporadic parathyroid adenoma? *Zentralbl Chir* 2018; 143(4):367-372
161. Riss P, Scheuba C, Asari R, Bieglmayer C, Niederle B. Is minimally invasive parathyroidectomy without QPTH monitoring justified? *Langenbecks Arch* 2009; 394(5):875–880
162. Thompson NW, Eckhauser FE, Harness JK. The anatomy of primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1982; 92(5):814–821
163. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery* 1984; 95(1):14–21
164. Bergenfelz A, Algotsson L, Roth B, Isaksson A, Tibblin S. Side localization of parathyroid adenomas by simplified intraoperative venous sampling for parathyroid hormone. *World J Surg* 1996; 20(3):358–360
165. Ito F, Sippel R, Lederman J, Chen H. The utility of intraoperative bilateral internal jugular venous sampling with rapid parathyroid hormone testing. *Ann Surg* 2007; 245(6):959-963
166. Alvarado R, Meyer-Rochow G, Sywak M, Delbridge L, Sidhu S. Bilateral internal jugular venous sampling for parathyroid hormone determination in patients with nonlocalizing primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2010; 34(6):1299–1303

167. Westra WH, Pritchett DD, Udelsman R. Intraoperative confirmation of parathyroid tissue during parathyroid exploration: a retrospective evaluation of the frozen section. *Am J Surg Pathol* 1998; 22(5):538–544
168. Norlén O, Glover A, Zaidi N, Aniss A, Sywak M, Sidhu S, Delbridge L. The weight of the resected gland predicts rate of success after image-guided focused parathyroidectomy. *World J Surg* 2015; 39(8):1922-1927
169. Harari A, Allendorf J, Shifrin A, DiGorgi M, Inabnet WB. Negative preoperative localization leads to greater resource use in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Am J Surg* 2009; 197(6):769-773
170. Li J, Vasilyeva E, Hiebert J, Britton H, Walker B, Wiseman SM. Limited clinical utility of intraoperative frozen section during parathyroidectomy for treatment of primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 2019; 217(5):893-898
171. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011; 253(3):585-591
172. Henry JF, Defechereux T, Gramatica L, de Boissezon C. Minimally invasive videoscopic parathyroidectomy by lateral approach. *Langenbecks Arch Surg* 1999; 384(3):298-301
173. Hage MP, Salti I, El-Hajj Fuleihan G. Parathyromatosis: a rare yet problematic etiology of recurrent and persistent hyperparathyroidism. *Metabolism* 2012; 61(6):762-775
174. Perrier ND, Ituarte P, Kikuchi S, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH et al. Intraoperative parathyroid aspiration and parathyroid hormone assay as an alternative to frozen section for tissue identification. *World J Surg* 2000; 24(11):1319-1322
175. Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery* 1999; 126(6):1016-1021
176. Starker LF, Fonseca AL, Carling T, Udelsman R. Minimally invasive parathyroidectomy. *Int J Endocrinol* 2011; 2011:206502
177. Lebastchi AH, Donovan PI, Udelsman R. Paradigm shift in the surgical management of multigland parathyroid hyperplasia: an individualized approach. *JAMA Surg* 2014; 149(11):1133-1137
178. Lin HS, Terris DJ. An update on the status of nerve monitoring for thyroid/parathyroid surgery. *Curr Opin Oncol* 2017; 29(1):14-19
179. Slepavicius A, Beisa V, Janusonis V, Strupas K. Focused versus conventional parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized, blinded trial. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393(5):659-666
180. Westerdahl J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2007; 246(6):976-980
181. Lee S, Ryu H, Morris LF, Grubbs EG, Lee JE, Harun N et al. Operative failure in minimally invasive parathyroidectomy utilizing an intraoperative parathyroid hormone assay. *Ann Surg Oncol* 2014; 21(6):1878-1883

182. Bergenfelz A, Jansson S, Martensson H, Reihner E, Wallin G, Kristoffersson A, Lausen I. Scandinavian quality register for thyroid and parathyroid surgery: audit of surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2007; 392:445-451
183. Rajaei MH, Bentz AM, Schneider DF, Sippel RS, Chen H, Oltmann SC. Justified follow-up: a final intraoperative parathyroid hormone (ioPTH) Over 40 pg/mL is associated with an increased risk of persistence and recurrence in primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 2015; 22(2):454-459
184. Kazaure HS, Thomas S, Scheri RP, Stang MT, Roman SA, Sosa JA. The devil is in the details: Assessing treatment and outcomes of 6,795 patients undergoing remedial parathyroidectomy in the Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program. *Surgery* 2019; 165:242-249
185. Siperstein A, Berber E, Mackey R, Alghoul M, Wagner K, Milas M. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 136(4):872-80
186. Barczyński M, Bränström R, Dionigi G, Mihai R. Sporadic multiple parathyroid gland disease - a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400(8):887-905
187. Scott-Coombes DM, Rees J, Jones G, Stechman MJ. Is Unilateral Neck Surgery Feasible in Patients with Sporadic Primary Hyperparathyroidism and Double Negative Localization? *World J Surg* 2017; 41(6):1494-1499
188. Amin AL, Wang TS, Wade TJ, Quiroz FA, Hellman RS, Evans DB, Yen TW. Nonlocalizing imaging studies for hyperparathyroidism: where to explore first? *J Am Coll Surg* 2011; 213(6):793-799
189. Yabuta T, Tsushima Y, Masuoka H, Tomoda C, Fukushima M, Kihara M et al. Ultrasonographic features of intrathyroidal parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2011; 58(11):989-994
190. Mazeh H, Kouniavsky G, Schneider DF, Makris KI, Sippel RS, Dackiw APB et al. Intrathyroidal parathyroid glands: small, but mighty (a Napoleon phenomenon). *Surgery* 2012; 152(6):1192-1200
191. Demarchi MS, Karenovics W, Bédard B, Triponez F. Intraoperative autofluorescence and indocyanine green angiography for the detection and preservation of parathyroid glands. *J Clin Med* 2020, 9(3):830
192. James BC, Kaplan EL, Grogan RH, Angelos P. What's in a name? Providing clarity in the definition of minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg* 2015; 39(4):975-980
193. Greene AB, Butler RS, McIntyre S, Barbosa GF, Mitchell J, Berber E et al. National trends in parathyroid surgery from 1998 to 2008: a decade of change. *J Am Coll Surg* 2009; 209(3):332-343
194. Karakas E, Schneider R, Rothmund M, Bartsch DK, Schlosser K. Initial surgery for benign primary hyperparathyroidism: an analysis of 1,300 patients in a teaching hospital. *World J Surg* 2014; 38(8):2011-2018
195. Aspinall SR, Boase S, Malycha P. Long-term symptom relief from primary hyperparathyroidism following minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg* 2010; 34(9):2223-2227
196. Schneider DF, Mazeh H, Sippel RS, Chen H. Is minimally invasive parathyroidectomy associated with greater recurrence compared to bilateral neck dissection? Analysis of more than 1,000 cases. *Surgery* 2012; 152(6):1008-1015

197. Grant CS, Thompson G, Farley D, van Heerden J. Primary hyperparathyroidism surgical management since the introduction of minimally invasive parathyroidectomy: Mayo Clinic experience. *Arch Surg* 2005; 140(5):472-478
198. Lew JI, Rivera M, Irvin GL 3<sup>rd</sup>, Solorzano CC. Operative failure in the era of focused parathyroidectomy: a contemporary series of 845 patients. *Arch Surg* 2010; 145(7):628-633
199. Suliburk JW, Sywak MS, Sidhu SB, Delbridge LW. 1000 minimally invasive parathyroidectomies without intraoperative parathyroid hormone measurement: lessons learned. *ANZ J Surg* 2011; 81(5):362-365
200. Mownah OA, Pafitanis G, Drake WM, Crinnion JN. Contemporary surgical treatment of primary hyperparathyroidism without intraoperative parathyroid hormone measurement. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97(8):603-607
201. Venkat R, Kouniavsky G, Tufano RP, Schneider EB, Dackiw AP, Zeiger M. Long-term outcome in patients with primary hyperparathyroidism who underwent minimally invasive parathyroidectomy. *World J Surg* 2012; 36(1):55-60
202. Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A, Nies C, Rothmund M. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2005; 92(2):190-197
203. Hessman O, Westerdahl J, Al-Suliman N, Christiansen P, Hellman P, Bergenfelz A. Randomized clinical trial comparing open with video-assisted minimally invasive parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010; 97(2):177-84
204. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Massi M, Picone A, Minuto MN. Results of video-assisted parathyroidectomy: Single institution's six-year experience. *World J Surg* 2004; 28:1216-1218
205. Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, Pinchera A, Marcocci C. Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1998; 8(4):189-94
206. Miccoli P, Bendinelli C, Berti P, Vignali E, Pinchera A, Marcocci C. Video-assisted versus conventional parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a prospective randomized study. *Surgery* 1999; 126(6):1117-21
207. Bakkar S, Matteucci V, Corsini C, Pagliaro S, Miccoli P. Less is more: time to expand the indications for minimally invasive video-assisted parathyroidectomy. *J Endocrinol Invest* 2017; 40(9):979-983
208. Barczyński M, Cichoń S, Konturek A, Cichoń W. Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy versus open minimally invasive parathyroidectomy for a solitary parathyroid adenoma: a prospective, randomized, blinded trial. *World J Surg* 2006; 30(5):721-31
209. Sasanakietkul T, Jitpratoom P, Anuwong A. Transoral endoscopic parathyroidectomy vestibular approach: a novel scarless parathyroid surgery. *Surg Endosc* 2017; 31(9):3755-3763
210. Karakas E, Anuwong A, Ketwong K, Kounnamas A, Schopf S, Klein G. Transoral thyroid and parathyroid surgery: Implementation and evaluation of the transoral endoscopic technique via the vestibular approach (TOETVA). *Chirurg* 2018; 89(7):537-544
211. Hurtado-Lopez LM, Gutiérrez-Román SH, Basurto-Kuba E, Luna-Ortiz K. Endoscopic transoral parathyroidectomy: Initial experience. *Head Neck* 2019; 41(9):3334-3337

212. Norman J, Chheda H. Minimally invasive parathyroidectomy facilitated by intraoperative nuclear mapping. *Surgery* 1997; 122(6):998-1003
213. Ikeda Y, Takami H, Niimi M, Kan S, Sasaki Y, Takayama J. Endoscopic thyroidectomy and parathyroidectomy by the axillary approach. A preliminary report. *Surg Endosc* 2002; 16(1):92-95
214. Lee KE, Kim HY, Park WS, Choe JH, Kwon MR, Oh SK, Youn YK. Postauricular and axillary approach endoscopic neck surgery: a new technique. *World J Surg* 2009; 33(4):767-772
215. Landry CS, Grubbs EG, Morris GS, Turner NS, Holsinger FC, Lee JE, Perrier ND. Robot assisted transaxillary surgery (RATS) for the removal of thyroid and parathyroid glands. *Surgery* 2011; 149(4):549-555
216. He Q, Zhu J, Zhuang D, Fan Z. Robotic total parathyroidectomy by the axillo-bilateral-breast approach for secondary hyperparathyroidism: a feasibility study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech* 2015; 25(4):311-313
217. Van Slycke S, Van Den Heede K, Magamadov K, Brusselaers N, Vermeersch H. Robotic-assisted parathyroidectomy through lateral cervical approach: first results in Belgium. *Acta Chir Belg* 2019; 22:1-6
218. Lui F, Yu X, Lui Z, Qiao Z, Dou J, Cheng Z et al. Comparison of ultrasound-guided percutaneous microwave ablation and parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Int J Hyperthermia* 2019; 36(1):835-840
219. Fan BQ, He XW, Chen HH, Zhang WM, Tang W. US-guided microwave ablation for primary hyperparathyroidism: a safety and efficacy study. *Eur Radiol* 2019; 29(10):5607-5616
220. Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg* 2002; 236(5):543-551
221. Promberger R, Ott J, Kober F, Koppitsch C, Seemann R, Freissmuth M, Hermann M. Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery *Br J Surg* 2012; 99:373-379
222. Vidal Fortuny J, Sadowski SM, Belfontali V, Guigard S, Poncet A, Ris F et al. Randomized clinical trial of intraoperative parathyroid gland angiography with indocyanine green fluorescence predicting parathyroid function after thyroid surgery. *Br J Surg* 2018; 105(4):350-357
223. Cavallaro G, Iorio O, Centanni M, et al. Parathyroid Reimplantation in Forearm Subcutaneous Tissue During Thyroidectomy: A Simple and Effective Way to Avoid Hypoparathyroidism. *World J Surg* 2015; 39(8):1936-1942
224. Kiernan CM, Schlegel C, Kavalukas S, Isom C, Peters MF, Solorzano CC. Does concomitant thyroidectomy increase risks of parathyroidectomy? *J Surg Res* 2016; 203(1):34-39
225. Musholt TJ, Bockisch A, Clerici T, Dotzenrath C, Dralle H, Goretzki PE et al. Aktualisierung der S2k-Leitlinie: Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen. *Chirurg* 2018; 89(9):699-709
226. Morita SY, Somervell H, Umbricht CB, Dackiw AP, Zeiger MA. Evaluation for concomitant thyroid nodules and primary hyperparathyroidism in patients undergoing parathyroidectomy or thyroidectomy. *Surgery* 2008; 144(6):862-866
227. Murray SE, Sippel RS, Chen H. Incidence of concomitant hyperparathyroidism in patients with thyroid disease requiring surgery. *J Surg Res* 2012; 178(1):264-267

228. Walgenbach S, Bernhard G, Junginger T. Morbidität von Begleiteingriffen bei der Halsexploration wegen primärem Hyperparathyreoidismus. Ergebnisse einer prospektiven Untersuchung. Chirurg 1996; 67(9):933-939
229. S3-Leitlinie: Behandlung akuter perioperativer und posttraumatischer Schmerzen. Stand vom 20.04.2009: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-025.html>
230. Egan RJ, Hopkins JC, Beamish AJ, Shah R, Edwards AG, Morgan JD. Randomized clinical trial of intraoperative superficial cervical plexus block versus incisional local anaesthesia in thyroid and parathyroid surgery. Br J Surg 2013; 100 (13):1732-8
231. Fui SL, Bonnichon P, Bonni N, Delbot T, André JP, Pion-Graff J, Berrod JL, Fontaine M, Brunaud C, Cocagne N. Hyperparathyroidism in octogenarians: A plea for ambulatory minimally invasive surgery under local anesthesia. Ann Endocrinol (Paris). 2016; 77(5):600-605
232. Burkey SH, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Schleck CD, Farley DR. Reexploration for symptomatic hematomas after cervical exploration. Surgery 2001; 130(6):914-920
233. Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, Inabnet W, Chabot J, Logerfo P. 1112 consecutive bilateral neck explorations for primary hyperparathyroidism. World J Surg 2007; 31 (11): 2075-2080
234. Rosenbaum MA, Haridas M, McHenry CR. Life-threatening neck hematoma complicating thyroid and parathyroid surgery. Am J Surg. 2008; 195(3):339-343
235. Lorenz K, Sekulla C, Kern J, Dralle H. Management of postoperative hemorrhage following thyroid surgery. Chirurg 2015; 86:17-23
236. Maneck M, Dotzenrath C, Dralle H, Fahlenbrach C, Paschke R, Steinmüller T et al. Complications after thyroid gland operations in Germany: A routine data analysis of 66,902 AOK patients. Chirurg 2017; 88(1):50-57
237. Tang JA, Salapatas AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism: Thirty-day morbidity and mortality. The Laryngoscope 2018; 128(2):528-533
238. Mittendorf EA, Merlino JL, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. Am Surg. 2004; 70(2):114-119
239. Kald BA, Heath DI, Lausen I, Mollerup CL. Risk assessment for severe postoperative hypocalcaemia after neck exploration for primary hyperparathyroidism. Scand J Surg. 2005; 94(3):216-220
240. Stewart ZA, Blackford A, Somervell H, Friedman K, Garrett-Mayer E, Dackiw AP, Zeiger MA. 25-hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy. Surgery 2005; 138(6):1018-1025
241. Kaderli RM, Riss P, Geroldinger A, Selberherr A, Scheuba C, Niederle B. Primary hyperparathyroidism: Dynamic postoperative metabolic changes. Clin Endocrinol 2018; 88(1):129-138
242. Hermann M. Primärer Hyperparathyreoidismus: Postoperative normokalzämische Hyperparathyrinämie nach kurativer Parathyreidektomie. Chirurg 2010; 81(5):447-453
243. Kaderli RM, Riss P, Dunkler D, Pietschmann P, Selberherr A, Scheuba C, Niederle B. The impact of vitamin D status on hungry bone syndrome after surgery for primary hyperparathyroidism. Eur J Endocrinol 2018; 178(1):1-9

244. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL, Adams JS. Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10):3541-3543
245. Carty SE, Roberts MM, Virji MA, Haywood L, Yim JH. Elevated serum parathormone level after "concise parathyroidectomy" for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery* 2002; 132(6):1086-1092
246. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D repletion in patients with primary hyperparathyroidism and coexistent vitamin D insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(4):2122-2126
247. Beyer TD, Solorzano CC, Prinz RA, Babu A, Nilubol N, Patel S. Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2007; 141(6):777-783
248. Witteveen JE, van Thiel S, Romijn JA, Hamdy NAT. Hungry bone syndrome: still a challenge in the post-operative management of primary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *European Journal of Endocrinology* 2013; 168:45-53
249. de la Plaza Llamas R, Ramia Ángel JM, Arteaga Peralta V, Garcia Amador C, López Marcano AJ, Medina Velasco AA et al. Elevated parathyroid hormone levels after successful parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a clinical review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275(3):659-669
250. Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S, Tibblin S, Bergenfelz A. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2000; 135(2):142-147
251. Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study. *Calcif Tissue Int* 2011; 88(3):238-245
252. Norenstedt S, Pernow Y, Zedenius J, et al. Vitamin D supplementation after parathyroidectomy: effect on bone mineral density-a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res.* 2014; 29(4):960-967
253. Cohen MS, Finkelstein SE, Brunt LM, Haberfeld E, Kangrga I, Moley JF, Lairmore TC. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy using local/regional anesthesia: a safe and effective operative approach for selected patients. *Surgery* 2005; 138(4):681-687
254. Roche AM, Brant JA, Chai RL. Predictors of readmission and reoperation in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 158(5):828-834
255. Mannstadt M, Clarke BL, Vokes T, Brandi ML, Ranganath L, Fraser WD et al. Efficacy and safety of recombinant human parathyroid hormone (1-84) in hypoparathyroidism (REPLACE): a double-blind, placebo-controlled, randomized, phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1(4):275-283
256. Guerin C, Paladino NC, Lowery A, Castinetti F, Taieb D, Sebag F. Persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Updates Surg* 2017; 69:161-169
257. Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Udelsman R, Zeiger MA. Profile of a clinical practice: Thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8):2658-2665
258. Henry JF. Reoperation for primary hyperparathyroidism: tips and tricks. *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:103-109

259. Henry L, Helou L, Solomon N, Chang A, Libutti S, Stojadinovic A. Current practice patterns regarding the conduct of thyroidectomy and parathyroidectomy amongst surgeons. - A survey study. *J Cancer* 2012; 3:207-216
260. Bagul A, Patel HP, Chadwick D, Harrison BJ, Balasubramanian SP. Primary hyperparathyroidism: an analysis of failure of parathyroidectomy. *World J Surg* 2014; 38(3):534-541
261. Jinih M, O'Connell E, O'Leary DP, Liew A, Redmond HP. Focused versus bilateral parathyroid exploration for primary hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2017; 24:1924-1934
262. Lou I, Balentine C, Clarkson S, Schneider DF, Sippel RS, Chen H. How long should we follow patients after apparently curative parathyroidectomy? *Surgery* 2017; 161(1):54-61
263. Alhefdhi A, Schneider DF, Sippel R, Chen H. Recurrent and persistence primary hyperparathyroidism occurs more frequently in patients with double adenomas. *J Surg Res* 2014; 190(1):198-202
264. McIntyre CJ, Allen JL, Constantinides VA, Jackson JE, Tolley NS, Palazzo FF. Patterns of disease in patients at a tertiary referral centre requiring reoperative parathyroidectomy. *Ann R Coll Surg Engl* 2015; 97(8):598-602
265. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki PE, Yang Q, Simon D, Ohmann C, Röher HD. Long-term biochemical results after operative treatment of primary hyperparathyroidism associated with multiple endocrine neoplasia types I and IIa: is a more or less extended operation essential? *Eur J Surg* 2001; 167(3):173-178
266. Lee CH, Tseng LM, Chen JY, Hsiao HY, Yang AH. Primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type I: individualized management with low recurrence rates. *Ann Surg Oncol* 2006; 13(1):103-109
267. Nawrot I, Chudzinski W, Ciacka T, Barczynski M, Szmidi J. Reoperations for persistent or recurrent primary hyperparathyroidism: results of a retrospective cohort study at a tertiary referral center. *Med Sci Monit* 2014; 2:1604-1612
268. Mehta A, Patel D, Rosenberg A, Boufraquech M, Ellis RJ, Nilubol N, et al. Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome: Results of operative management. *Surgery* 2014; 156(6):1315-1324
269. Lenschow C, Schrägle S, Kircher S, Lorenz K, Machens A, Dralle H, et al. Clinical presentation, treatment and outcome of parathyroid carcinoma: results of the NEKAR retrospective international multicenter study. *Ann Surg* 2020 in press; EMID:b206508b1c669067
270. Iacobone M, Scerrino G, Palazzo FF. Parathyroid surgery: an evidence-based volume-outcomes analysis: European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement. *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404(8):919-927
271. Prescott JD, Udelsman R. Remedial operation for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2009; 33(11):2324-2334
272. Karakas E, Müller HH, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK. Reoperations for primary hyperparathyroidism - improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(1):99-106

273. Udelsman R. Approach to the patient with persistent or recurrent primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(10):2950-2958
274. Randone B, Costi R, Scatton O, Fulla Y, Bertagna X, Soubrane O, Bonnichon P. Thoracoscopic removal of mediastinal parathyroid glands: a critical appraisal of an emerging technique. *Ann Surg* 2010; 251(4):717-721
275. Powell AC, Alexander HR, Chang R, Marx SJ, Skarulis M, Pingpank JF et al. Reoperation for parathyroid adenoma: a contemporary experience. *Surgery* 2009; 146(6):1144-1155
276. Mallick R, Nicholson KJ, Yip L, Carty SE, McCoy KL. Factors associated with late recurrence after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2020; 167(1):160-165
277. Pasiaka JL. What Should We Tell Our Patients? Lifetime Guarantee or is it 5- to 10-year Warranty on a Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism? *World J Surg* 2015; 39(8):1928-9
278. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, C.K.D.M.B.D.W.G. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; S1-130
279. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006; 444(7120):770-774
280. Isakova T, Wahl P, Vargas GS, Gutiérrez OM, Scialla J, Xie H, et al. Fibroblast growth factor 23 is elevated before parathyroid hormone and phosphate in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011; 79(12):1370-8
281. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, et al. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16(7):2205-2215
282. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest*. 1993; 92(3):1436-1443
283. Yano S, Sugimoto T, Tsukamoto T, Chihara K, Kobayashi A, Kitazawa S, et al. Association of decreased calcium-sensing receptor expression with proliferation of parathyroid cells in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 2000; 58(5):1980-1986
284. Arnold A, Brown MF, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drüeke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest*. 1995; 95(5):2047-2053
285. Lou I, Foley D, Odorico SK, Levenson G, Schneider DF, Sippel R, Chen H. How well does renal transplantation cure hyperparathyroidism? *Ann Surg* 2015; 262(4):653-9
286. Evenepoel P, Claes K, Kuypers D, Maes B, Bammens B, Vanrenterghem Y. Natural history of parathyroid function and calcium metabolism after kidney transplantation: a single-center study. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(5):1281-7
287. Adler JT, Sippel RS, Chen H. New trends in parathyroid surgery. *Curr Probl Surg* 2010; 47:958-1017
288. Alscher MD, Kuhlmann U, Böhler J, Luft FC, Kunzendorf U. *Nephrologie*. Thieme Verlag Stuttgart 2015
289. Mettang, T. and A.E. Kremer Uremic pruritus. *Kidney Int* 2015; 87:685-691

290. Budoff MJ, Rader DJ, Reilly MP et al. Relationship of estimated GFR and coronary artery calcification in the CRIC study. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(4):519-526
291. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1987; 2:595-610
292. Shanahan CM, Crouthamel MH, Kapustin A, Giachelli CM. Arterial calcification in chronic kidney disease: key roles for calcium and phosphate. *Circ Res* 2011; 109:697-711
293. Ohtake T, Ishioka K, Honda K, Oka M, Maesato K, Mano T, et al. Impact of coronary artery calcification in hemodialysis patients: Risk factors and associations with prognosis. *Hemodial Int* 2010; 14:218-25
294. Nakamura S, Ishibashi-Ueda H, Niizuma S, Yoshihara F, Horio T, Kawano Y. Coronary calcification in patients with chronic kidney disease and coronary artery disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4:1892-1900
295. Gwinner W, Suppa S, Mengel M, Hoy L, Kreipe HH, Haller H, Schwarz A. Early calcification of renal allografts detected by protocol biopsies: causes and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5:1934-41
296. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, Yang TL, Chen HH, Wu CJ, Liu CL. Parathyroidectomy improves symptomatology and quality of life in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2014; 155:320-328
297. Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, Stehman-Breen CO. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60(1):324-332
298. Brandenburg VM, Evenepoel P, Floege J, Goldsmith D, Kramann R, Massy Z et al. Lack of evidence does not justify neglect: how can we address unmet medical needs in calciphylaxis? *Nephrol Dial Transplant* 2016; 31(8):1211-1219
299. Girotto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001; 130 (4):645–650; discussion 650–641
300. Matsuoka S, Tominaga Y, Sato T, Uno N, Goto N, Katayama A, et al. Recurrent renal hyperparathyroidism caused by parathyromatosis. *World J Surg* 2007; 31(2): 299-305
301. Floege J, Kim J, Ireland E, Chazot C, Drueke T, de Francisco A, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6):1948-1955
302. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) guideline update: what’s changed and why it matters. *Kidney Int* 2017; 92(1):26-36
303. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1516-1525
304. Chertow GM, Block GA, Correa-Rotter R et al. EVOLVE Trial investigators, *N Engl J Med* 2012; 367: 2482-2494
305. Kim WW, Rhee Y, Kim BS, Kim K, Lee CR, Kang S-W, et al. Clinical outcomes of parathyroidectomy *versus* cinacalcet in the clinical management of secondary hyperparathyroidism. *Endocr J* 2019; 66(10):881-889

306. Finnerty BM, Chan TW, Jones G, Khader T, Moore M, Gray KD et al. Parathyroidectomy versus Cinacalcet in the management of tertiary hyperparathyroidism: Surgery improves renal transplant allograft survival. *Surgery* 2019; 165(1):129-134
307. National Kidney Foundation: K/DOQI Clinical practice guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-S201
308. Schneider R, Kolios G, Koch BM, Dominguez Fernandez E, Bartsch DK, Schlosser K. An economic Comparison of surgical and medical therapy in patients with secondary hyperparathyroidism - the German perspective. *Surgery* 2010; 148(6):1091-1099
309. Ferreira GF, Montenegro FL, Machado DJ et al. Parathyroidectomy after kidney transplantation: short- and long-term impact on renal function. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66:431-435
310. Park JH, Kang SW, Jeong JJ, Nam KH, Chang HS, Chung WY, Park CS. Surgical treatment of tertiary hyperparathyroidism after renal transplantation: A 31-year experience in a single institution. *Endocr J* 2011; 58:827-833
311. Cruzado JM, Moreno P, Torregrosa JV, et al. Randomized study comparing parathyroidectomy with Cinacalcet for treating hypercalcemia in kidney allograft recipients with hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 2487-94
312. Littbarski SA, Kaltenborn A, Gwiasda J, Beneke J, Arelin V, Schwager Y, et al. Timing of parathyroidectomy in kidney transplant candidates with secondary hyperparathyroidism: effect of pretransplant versus early or late post-transplant parathyroidectomy. *Surgery* 2018; 163(2):373-380
313. Araujo M, Ramalho J, Elias R, Jorgetti V, Nahas W, Custodio M, et al. Persistent hyperparathyroidism as a risk factor for long-term graft failure: the need to discuss indication for parathyroidectomy. *Surgery* 2018; 163: 1144-1150
314. Mazzaferro S, Tartaglione L, Cascone C, Di Daniele N, Pani A, Morosetti M, et al. Italian Study Group on Mineral Metabolism. Multicenter study on parathyroidectomy (PTX) in Italy: preliminary results. *J Nephrol* 2018; 31(5):767-773
315. Wolf M, Weir MR, Kopyt N, Mannon RB, Von Visger J, Deng H et al. Prospective cohort study of mineral metabolism after kidney transplantation. *Transplantation* 2016; 100: 184-193
316. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, et al. Definition, evaluation and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving global outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69:1945-1953
317. Messa P, Cafforio C, Alfieri C. Clinical impact of hypercalcemia in kidney transplant. *Int J Nephrol* 2011; 906832. doi: 10.4061/2011/906832
318. De la Rosa A, Jimeno J, Membrilla E, Sancho JJ, Pereira JA, Sitges-Serra A. Usefulness of preoperative Tc-mibi parathyroid scintigraphy in secondary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393 (1):21–24
319. Lomonte C, Buonvino N, Selvaggiolo M, Dassira M, Grasso G, Vernaglione L, Basile C. Sestamibi scintigraphy, topography, and histopathology of parathyroid glands in secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (4):638–644

320. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease—a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400:907–927
321. Seehofer D, Rayes N, Klupp J, et al. Prevalence of thyroid nodules and carcinomas in patients operated on for renal hyperparathyroidism: experience with 339 consecutive patients and review of the literature. *World J Surg* 2005; 29:1180-1184
322. Martin KJ, Gonzalez EA, Gellens M, Hamm LL, Abboud H, Lindberg J. 19-Nor-1-alpha-25-dihydroxyvitamin D2 (Paricalcitol) safely and effectively reduces the levels of intact parathyroid hormone in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(8):1427-1432
323. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int* 1999; 55(1):299-307
324. Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:2208-2218
325. Kuo LE, Wachtel H, Karakousis G, Fraker D, Kelz R. Parathyroidectomy in dialysis patients. *J Surg Res* 2014; 190(2):554-558
326. Corneci M, Stanescu B, Trifanescu R, et al. Perioperative management difficulties in parathyroidectomy for primary versus secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Maedica* 2012; 7(2):117-124
327. Riss P, Asari R, Scheuba C, Niederle B. Current trends in surgery for renal hyperparathyroidism (RHPT) - an international survey. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398(1):121–30
328. Kaczirek K, Prager G, Riss P, Wunderer G, Asari R, Scheuba C, et al. Novel parathyroid hormone (1-84) assay as basis for parathyroid hormone monitoring in renal hyperparathyroidism. *Arch Surg* 2006; 141(2):129–34; discussion134
329. Müller-Stich BP, Brändle M, Binet I, Warschkow R, Lange J, Clerici T. To autotransplant simultaneously or not - can intraoperative parathyroid hormone monitoring reliably predict early postoperative parathyroid hormone levels after total parathyroidectomy for hyperplasia? *Surgery* 2007; 142(1):47–56
330. Weber KJ, Misra S, Lee JK, Wilhelm SW, DeCresce R, Prinz RA. Intraoperative PTH monitoring in parathyroid hyperplasia requires stricter criteria for success. *Surgery* 2004; 136(6):1154–9
331. Weber T, Zeier M, Hinz U, Schilling T, Büchler MW. Impact of intraoperative parathyroid hormone levels on surgical results in patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2005; 29(9):1176–9
332. Seehofer D, Rayes N, Klupp J, Steinmüller T, Ulrich F, Müller C, et al. Predictive value of intact parathyroid hormone measurement during surgery for renal hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 2005; 390(3):222–9
333. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: the utility of ioPTH monitoring. *World J Surg* 2010; 34(6):1343–1349
334. Freriks K, Hermus ARMM, de Sévaux RGL, Bonenkamp HJ, Biert J, Heijer den M, et al. Usefulness of intraoperative parathyroid hormone measurements in patients with renal hyperparathyroidism. *Head Neck* 2010; 32(10):1328–35

335. Zmijewski PV, Staloff JA, Wozniak MJ, Mazzaglia PJ. Subtotal parathyroidectomy vs total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: Short- and long-term outcomes. *J Am Coll Surg* 2019; 228(6):831-838
336. Rothmund M, Wagner PK, Scharck C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg* 1991; 15(6):745-750
337. Filho WA, van der Plas WY, Brescia MDG, Nascimento CP Jr, Goldenstein PT, Neto LMM, et al. Quality of life after surgery in secondary hyperparathyroidism, comparing subtotal parathyroidectomy with total parathyroidectomy with immediate parathyroid autograft: Prospective randomized trial. *Surgery* 2018; 164(5):978-985
338. Chen J, Jia X, Kong X, Wang Z, Cui M, Xu D. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology* 2017; 22(5):388-396
339. Yuan Q, Liao Y, Zhou R, Liu J, Tang J, Wu G. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: an updated systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2019; 404(6):669-679
340. Schlosser K, Bartsch DK, Diener MK, Seiler CM, Bruckner T, Nies C, et al. Total parathyroidectomy with routine thymectomy and autotransplantation versus total parathyroidectomy alone for secondary hyperparathyroidism: Results of a nonconfirmatory multicenter prospective randomized controlled pilot trial. *Ann Surg* 2016; 264(5):745-753
341. Isaksson E, Ivarsson K, Akaberi S, Muth A, Prütz KG, Clyne N, et al. Total versus subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2019; 165(1):142-150
342. Jia X, Wang R, Zhang C, Cui M, Xu D. Long-term outcomes of total parathyroidectomy with or without autoimplantation for hyperparathyroidism in chronic kidney disease: A meta-analysis. *Ther Apher Dial* 2015; 19(5):477-85
343. Li C, Li L, Wang H, Wang X, Yu B, Xu Y, et al. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail* 2017; 39(1):678-687
344. Liu ME, Qiu NC, Zha SL, Du ZP, Wang YF, Wang Q, et al. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Surg* 2017; 44:353-362
345. Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Tertiary hyperparathyroidism: histologic patterns of disease and results of parathyroidectomy. *Arch Surg* 2004; 139(9): 974-977
346. Nichol PF, Starling JR, Mack E, Klovning JJ, Becker BN, Chen H. Long-term follow-up of patients with tertiary hyperparathyroidism treated by resection of a single or double adenoma. *Ann Surg* 2002; 235(5): 673-678; discussion 678-680
347. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS. Tertiary hyperparathyroidism: is less than a subtotal resection ever appropriate? A study of long-term outcomes. *Surgery* 2009; 146(6): 1130-1137

348. Triponez F, Clark OH, Evenepoel P. Response to "tertiary hyperparathyroidism: is less than a subtotal resection ever appropriate? A study on long-term outcomes. *Surgery* 2010; 148(5): 1044-1045; author reply 1045
349. Saunders RN, Karoo R, Metcalfe MS, Nicholson ML. Four gland parathyroidectomy without reimplantation in patients with chronic renal failure. *Postgrad Med J* 2005; 81(954): 255-258
350. Rayes, N, Seehofer D, Schindler R, Reinke P, Kahl A, Ulrich F, et al. Long-term results of subtotal vs total parathyroidectomy without autotransplantation in kidney transplant recipients. *Arch Surg* 2008; 143(8): 756-761; discussion 761
351. Grant CS. Long-term Results of Subtotal vs Total Parathyroidectomy Without Autotransplantation in Kidney Transplant Recipients - Invited Critique. *Arch Surg* 2008; 143(8)
352. Group, K. D. I. G. O. C.-M. W. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1-130
353. Triponez F, Dosseh D, Hazzan M, Noel C, Vanhille P, Proye CA. Subtotal parathyroidectomy with thymectomy for autonomous hyperparathyroidism after renal transplantation. *Br J Surg* 2005; 92(10): 1282-1287
354. Triponez F, Clark OH, Vanrenthegem Y, Evenepoel P. Surgical treatment of persistent hyperparathyroidism after renal transplantation. *Ann Surg* 2008; 248(1): 18-30
355. Uno N, Tominaga Y, Matsuoka S, Tsuzuki T, Shimabukuro S, Sato T et al. Incidence of parathyroid glands located in thymus in patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2008; 32(11): 2516-2519
356. Schwarz A, Rustien G, Merkel S, Radermacher J, Haller H. Decreased renal transplant function after parathyroidectomy. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22(2): 584-591
357. Kandil E, Florman S, Alabbas H, Abdullah O, McGee J, Noureldine S, et al. Exploring the effect of parathyroidectomy for tertiary hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Am J Med Sci* 2010; 339(5): 420-424
358. Shih ML, Duh QY, Hsieh CB, Lin SH, Wu HS, Chu PL, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2009; 33(2): 248-254
359. Chan HW, Chu KH, Fung SK, Tang HL, Lee W, Cheuk A, et al. Prospective study on dialysis patients after total parathyroidectomy without autoimplant. *Nephrology (Carlton)* (2010); 15(4): 441-447
360. Coulston JE, Egan R, Willis E, Morgan JD. Total parathyroidectomy without autotransplantation for renal hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010; 97(11): 1674-1679
361. Puccini M, Carpi A, Cupisti A, Caprioli R, Iaconi P, Barsotti M, et al. Total parathyroidectomy without autotransplantation for the treatment of secondary hyperparathyroidism associated with chronic kidney disease: clinical and laboratory long-term follow-up. *Biomed Pharmacother* 2010; 64(5): 359-362
362. Conzo G, Perna AF, Sinisi AA, Palazzo A, Stanzione F, Della Pietra C, Livrea A. Total parathyroidectomy without autotransplantation in the surgical treatment of secondary hyperparathyroidism of chronic kidney disease. *J Endocrinol Invest* 2012; 35(1):8-13
363. Mohebati A, Shaha AR. Anatomy of thyroid and parathyroid glands and neurovascular relations. *Clin Anat* 2012; 25(1):19-31

364. Uslu A, Okut G, Tercan IC, Erkul Z, Aykas A, Karatas M, et al. Anatomical distribution and number of parathyroid glands, and parathyroid function, after total parathyroidectomy and bilateral cervical thymectomy. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(23): e15926
365. Schneider R, Waldmann J, Ramaswamy A, Fernández ED, Bartsch DK, Schlosser K. Frequency of ectopic and supernumerary intrathyroidic parathyroid glands in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 461 patients undergoing initial parathyroidectomy with bilateral cervical thymectomy. *World J Surg* 2011; 35(6): 1260-1265
366. Aly A, Douglas M. Embryonic parathyroid rests occur commonly and have implications in the management of secondary hyperparathyroidism. *ANZ J Surg* (2003); 73(5): 284-288
367. Burgstaller T, Selberherr A, Brammen L, Scheuba C, Kaczirek K, Riss P. How radical is total parathyroidectomy in patients with renal hyperparathyroidism? *Langenbecks Arch Surg* 2018; 403(8):1007-1013
368. Niederle B, Horandner H, Roka R, Woloszczuk W. Parathyroidectomy and autotransplantation in renal hyperparathyroidism. I. Morphologic studies for tissue selection. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373(6): 325-336
369. Kinnaert P, Salmon I, Decoster-Gervy C, Bergman P, Hooghe L, De Pauw L, Van Geertruyden J. Total parathyroidectomy and presternal subcutaneous implantation of parathyroid tissue for renal hyperparathyroidism. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 176(2): 135-138
370. Conzo G, Della Pietra C, Tartaglia E, Gambardella C, Mauriello C, Palazzo A, et al. Long-term function of parathyroid subcutaneous autoimplantation after presumed total parathyroidectomy in the treatment of secondary hyperparathyroidism. A clinical retrospective study. *Int J Surg*. 2014;12 Suppl 1:S165-9. doi: 10.1016/j.ijisu.2014.05.019. Epub 2014 May 24.
371. Hsu YC, Hung CJ. Intramuscular and subcutaneous forearm parathyroid autograft hyperplasia in renal dialysis patients: A retrospective cohort study. *Surgery* 2015; 158(5):1331-1338
372. Tan CC, Cheah WK, Tan CT, Rauff A. Intramuscular injection of parathyroid autografts is a viable option after total parathyroidectomy. *World J Surg* 2010; 34(6): 1332-1336
373. Yoon JH, Nam KH, Chang HS, Chung WY, Park CS. Total parathyroidectomy and autotransplantation by the subcutaneous injection technique in secondary hyperparathyroidism. *Surg Today* 2006; 36(4):304-307
374. Ng JC, Wang W, Chua MJ, Tan MS, Tan NC, Soo KC, et al. Subcutaneous injection is a simple and reproducible option to restore parathyroid function after total parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2014; 155(4):682-825
375. Moore EC, Siperstein A, Gupta S. Cryopreservation of parathyroid tissue: A white paper on establishing a local service. *Endocr Pract* 2019; 25(6):605-611
376. Wells Jr SA, Ross 3rd AJ, Dale JK, Gray RS. Transplantation of the parathyroid glands: current status. *Surgical Clinics of North America* 1979; 59:167-177
377. Guerrero MA. Cryopreservation of parathyroid glands. *Int J Endocrinol* 2010; 2010:829540
378. Carter WB, Uy K, Ward MD, Hoying JB. Parathyroid-induced angiogenesis is VEGF-dependent. *Surgery*. 2000; 128:458-64

379. Lo CY. Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. *ANZ Journal of Surgery* 2002; 72:902-907
380. Feldman AL, Sharaf RN, Skarulis MC, et al. Results of heterotopic parathyroid autotransplantation: a 13-year experience. *Surgery* 1999; 126(6):1042-1048
381. Borot S, Lapierre V, Carnaille B, Goudet P, Penfornis A. Results of cryopreserved parathyroid autografts: a retrospective multicenter study. *Surgery* 2010; 147(4):529-535
382. Schneider R, Ramaswamy A, Slater EP, Bartsch DK, Schlosser K. Cryopreservation of parathyroid tissue after parathyroid surgery for renal hyperparathyroidism: does it really make sense? *World J Surg*. 2012; 36(11):2598-604
383. Cohen MS, Dilley WG, Wells SA, Jr., Moley JF, Doherty GM, Sicard GA et al. Long-term functionality of cryopreserved parathyroid autografts: a 13-year prospective analysis. *Surgery* 2005; 138(6):1033-1040; discussion 1040-1031
384. Guerrero MA, Evans DB, Lee JE, Bao R, Bereket A, Gantela S, et al. Viability of cryopreserved parathyroid tissue: when is continued storage versus disposal indicated? *World J Surg* 2008; 32(5): 836-839
385. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative Hungry Bone Syndrome in Patients with Secondary Hyperparathyroidism of Renal Origin. *World J Surg* 2012; 36(6):1314-1319
386. Meyers MO, Russell CP, Ollila DW, Yeh JJ, Kim HJ, Calvo BF. Postoperative hypocalcemia after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism in the era of cinacalcet. *Am Surg* 2009; 75(9):843–847
387. Bieglmayer C, Kaczirek K, Prager G, Niederle B. Parathyroid hormone monitoring during total parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: pilot study of the impact of renal function and assay specificity. *Clin Chem* 2006; 52(6):1112–1119
388. Brossard JH, Cloutier M, Roy L, Lepage R, Gascon-Barré M, D'Amour P. Accumulation of a non-(1-84) molecular form of parathyroid hormone (PTH) detected by intact PTH assay in renal failure: importance in the interpretation of PTH values. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11):3923–3929
389. Lepage R, Roy L, Brossard JH, Rousseau L, Dorais C, Lazure C, et al. A non-(1-84) circulating parathyroid hormone (PTH) fragment interferes significantly with intact PTH commercial assay measurements in uremic samples. *Clin Chem* 1998; 44(4):805–809
390. Viaene L, Evenepoel P, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Calcium requirements after parathyroidectomy in patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract* 2008; 110(2):c80–85
391. Ho LY, Wong PN, Sin HK, Wong YY, Lo KC, Chan SF, et al. Risk factors and clinical course of hungry bone syndrome after total parathyroidectomy in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *BMC Nephrol* 2017; 18(1):12
392. Bures C, Skachko T, Dobrindt EM, Pratschke J, Uluk D, Mogl MT. Is there a gender difference in clinical presentation of renal hyperparathyroidism and outcome after parathyroidectomy? *Visc Med* 2020; 36:34-40
393. Steffen L, Moffa G, Müller PC, Oertli D. Secondary hyperparathyroidism: recurrence after total parathyroidectomy with autotransplantation. *Swiss Med Wkly* 2019; 4:149:w20160. Doi: 10.4414/smw.2019.20160. eCollection 2019 Dec 2.

394. Kravietz AM, Buicko JL, Parreco JP, Lopez MA, Kozol RA. Thirty-day readmissions following parathyroidectomy: Evidence from the National Readmissions Database, 2013-2014. *Am J Otolaryngol* 2018; 39 (2):82-87
395. Nastos K, Constantinides V, Mizamtsidi M, Duncan N, Tolley N, Palazzo F. Morbidity in parathyroid surgery for renal disease is under reported: a comparison of outcomes with primary hyperparathyroidism. *Ann R Coll Surg Engl* 2018; 100(6):436-442
396. Willemijn Y, van der Plas, BS, Engelsman AF et al. Impact of the Introduction of Calcimimetics on Timing of Parathyroidectomy in Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism *Ann Surg Oncol.* 2017; 24:15–22
397. Anderson K Jr, Ruel E, Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Stang MT, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Subtotal vs. total parathyroidectomy with autotransplantation for patients with renal hyperparathyroidism have similar outcomes. *Am J Surg* 2017; 214(5):914-919
398. Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2012; 36(2):318-326
399. Tominaga Y, Kakuta T, Yasunaga C, Nakamura M, Kadokura Y, Tahara H. Evaluation of Parathyroidectomy for Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism by the Parathyroid Surgeons' Society of Japan. *Ther Apher Dial* 2016; 20(1):6-11
400. Yang M, Zhang L, Huang L, Sun X, Ji H, Lu Y. Factors predictive of critical value of hypocalcemia after total parathyroidectomy without autotransplantation in patients with secondary hyperparathyroidism. *Ren Fail* 2016; 38 (8):1224-1227
401. Pattou FN, Pellissier LC, Noël C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CA. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2000; 24(11): 1330-1334
402. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki E, Mondry A, Vossough A, Grabensee B, Röher HD. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2003; 387(9-10):348-354
403. Schneider R, Bartsch DK, Schlosser K. Relevance of bilateral cervical thymectomy in patients with renal hyperparathyroidism: analysis of 161 patients undergoing Reoperative parathyroidectomy. *World J Surg* 2013; 37(9):2155-2161
404. Holick MF. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord* 2017; 18:153-165
405. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2011; 3(5):235-43
406. Donovan DS Jr, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Schulman L, McGregor C et al. Bone mass and vitamin D deficiency in adults with advanced cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6 Pt 1):1892-1899
407. Di Monaco S, Castiglioni C, Tappero R. Parathyroid hormone response to severe vitamin D deficiency is associated with femoral neck bone mineral density: an observational study of 405 women with hip-fracture. *Hormones* 2016; 15:527-533
408. White MM, Ward MA, Applewhite MK, Wong H, Prachand V, Angelos P et al. Rates of secondary hyperparathyroidism after bypass operation for super-morbid obesity: an overlooked phenomenon. *Surgery* 2017; 161:720-726

409. Wei JH, Lee WJ, Chong K, Lee YC, Chen SC, Huang PH, Lin SJ. High incidence of secondary hyperparathyroidism in bariatric patients: Comparing different procedures. *Obes. Surg* 2018; 28:798-804
410. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism - a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400(8):867–86
411. Lassen T, Friis-Hansen L, Rasmussen AK, Knigge U, Feldt-Rasmussen U. Primary Hyperparathyroidism in Young People. When Should We Perform Genetic Testing for Multiple Endocrine Neoplasia 1 (MEN-1)? *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(11):3983–3987
412. Yip L, Ogilvie JB, Challinor SM, Salata RA, Thull DL, Yim JH, et al. Identification of multiple endocrine neoplasia type 1 in patients with apparent sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2008; 144(6):1002–1006; discussion1006–1007
413. Pieterman CRC, van Hulsteijn LT, Heijer den M, van der Luijt RB, Bonenkamp JJ, Hermus ARMM, et al. Primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a cohort study with longterm follow-up on preferred surgical procedure and the relation with genotype. *Ann Surg* 2012; 255(6):1171–1178
414. Waldmann J, López CL, Langer P, Rothmund M, Bartsch DK. Surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-associated primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 2010; 97(10):1528–1534
415. Schreinemakers MJM, Pieterman CRC, Scholten A, Vriens MR, Valk GD, Rinkes IHMB. The optimal surgical treatment for primary hyperparathyroidism in MEN1 patients: a systematic review. *World J Surg* 2011; 35(9):1993–2005
416. Lairmore TC, Govednik CM, Quinn CE, Sigmond BR, Lee CY, Jupiter DC. A randomized, prospective trial of operative treatments for hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery* 2014; 156(6):1326–1335
417. Kluijfhout WP, Beninato T, Drake FT, Vriens MR, Gosnell J, Shen WT, et al. Unilateral Clearance for Primary Hyperparathyroidism in Selected Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg* 2016; 40(12):2964–2969
418. Nilubol N, Weinstein LS, Simonds WF, Jensen RT, Marx SJ, Kebebew E. Limited Parathyroidectomy in Multiple Endocrine Neoplasia Type 1-Associated Primary Hyperparathyroidism: A Setup for Failure. *Ann Surg Oncol* 2016; 23(2):416–423
419. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2015; 25:567-610
420. Scholten A, Schreinemakers JM, Pieterman CR, Valk GD, Vriens MR, Borel Rinkes IH. Evolution of surgical treatment of primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr Pract* 2011; 17:7-15
421. Alrezk R, Hannah-Shmouni F, Stratakis CA. MEN 4 and CDKN1B mutations: the latest of the MEN syndromes. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24:T195-T208
422. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J et al. HRPT2 encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet* 2002; 32:676-80
423. van der Tuin K, Tops CMJ, Adank MA, Cobben JM, Hamdy NAT, Jongmans MC et al. CDC73 related disorders: Clinical manifestations and case detection in primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:4534-4540
424. Marx JM, Lourenco DM. Familial Hyperparathyroidism- Disorders of growth and secretion in hormones-secretory tissue. *Horm Metab Res* 2017; 49: 805-815

425. Frank-Raue K, Schulze E, Keuser R, Raue F, Dralle H, Lorenz K. CDC73-related hyperparathyroidism: 5 new mutations and the clinical spectrum. *Eur J Endocrinol* 2011; 165: 477-483
426. Cardoso L, Stevenson M, Thakker RV. Molecular genetic of syndromic and non-syndromic forms of parathyroid carcinomas. *Human Mutation* 2017; 38:1621-1648
427. Frank-Raue K, Leidig-Bruckner G, Haag C, Schulze E, Lorenz A, Schmitz-Winnenthal H, Raue F. Inactivating calcium-sensing receptor mutations in patients with primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol* 2011; 75(1):50-55
428. El Lakis M, Nockel P, Gaitanidis A, Guan B, Agarwal S, Welch J et al. Probability of positive genetic testing results in patients with family history of primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2018; 226(5):933-938
429. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics* 2005;115(4):974-980
430. Pashtan I, Grogan RH, Kaplan SP, Devon K, Angelos P, Liu D, Kaplan EI. Primary hyperparathyroidism in adolescents: the same but different. *Pediatr Surg* 2013; 29(3):275-279
431. Kundel A, Thompson GB, Richards ML, Qiu LX, Cai Y, Schwenk FW, et al. Pediatric endocrine surgery: a 20-year experience at the Mayo Clinic. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99(2):399-406
432. Langusch CC, Norlen O, Titmuss A, Donoghue K, Holland AJ, Shun A, Delbridge L. Focused image-guided parathyroidectomy in the current management of primary hyperparathyroidism. *Arch Dis Child* 2015; 100(10):924-927
433. Nicholson KJ, McCoy KL, Witchel SF, Stang MT, Carty SE, Yip L. Comparative characteristics of primary hyperparathyroidism in pediatric and young adult patients. *Surgery* 2016; 160:1008-1016
434. Rampp RD, Mancilla EE, Adzick NS, Levine MA, Kelz RR, Fraker DL et al. Single gland, ectopic location: Adenomas are common causes of primary hyperparathyroidism in children and adolescents. *World J Surg* 2020; 44(5):1518-1525
435. Alagaratnam S, Brain C, Spoudeas H, Dattani MT, Hindmarsh P, Allgrove J et al. Surgical treatment of children with hyperparathyroidism: single centre experience. *J Pediatr Surg* 2014; 49(11):1539-1543
436. Romero Arenas MA, Morris LF, Rich TA, Cote GJ, Grubbs EG, Waguespack SG, Perrier ND. Preoperative multiple endocrine neoplasia type 1 diagnosis improves the surgical outcomes of pediatric patients with primary hyperparathyroidism. *J Pediatr Surg* 2014; 49(4):546-550
437. Fiedler AG, Rossi C, Gingalewski CA. Parathyroid carcinoma in a child: an unusual case of an ectopic located malignant parathyroid gland with tumor invading the thymus. *J Pediatr Surg* 2009; 44(8):1649-1652
438. Herrera-Hernández AA, Aranda-Valderrama P, Díaz-Pérez JA, Herrera LA. Intrathyroidal parathyroid carcinoma in a pediatric patient. *Pediatr Surg Int* 2011; 27(12):1361-1365
439. Davidson JT, Lam CG, McGee RB, Bahrami A, Diaz-Thomas A. Parathyroid cancer in the pediatric patient. *J Pediatr Hematol Oncol* 2016; 38(1):32-37
440. Serrano-Gonzalez M, Shay S, Austin J, Maceri DR, Pitukcheewanont P. A germline mutation of HRPT2/CDC73 (70 G>T) in an adolescent female with parathyroid carcinoma: first case report and a review of the literature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 29(9):1005-1012
441. Dutta A, Pal R, Jain N, Dutta P, Rai A, Bhansali A, et al. Pediatric parathyroid carcinoma: A case report and review of the literature. *J Endocr Soc* 2019; 3(12):2224-2235

442. Zivaljevic VR, Jovanovic MD, Djordjevic MS, Diklic AD, Paunovic IR. Case report of parathyroid carcinoma in a pediatric patient. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2019; 124:120-123
443. Lenherr-Traube N, Lam CK, Vali R, Shamma A, Campisi P, Zawawi F, et al. Severe primary hyperparathyroidism caused by parathyroid carcinoma in a 13-year-old child; novel findings from HRpQCT. *JBMR Plus* 2020; Jan 2;4(3):e10324. Doi: 10.1002/jbm4.10324. eCollection 2020 Mar.
444. Dotzenrath C, Raunest J, Goretzki PE, Schmitt-Gräff A, Röher HD. Acute pancreatitis as the initial manifestation of primary hyperparathyroidism in children. *Chirurg* 1990; 61(4):329-330
445. Sosa JA, Tuggle CT, Wang TS, Thomas DC, Boudourakis L, Rivkees S, Roman SA. Clinical and economic outcomes of thyroid and parathyroid surgery in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:3058-3065
446. Sadler C, Gow KW, Beierle EA, Doski JJ, Langer M, Nuchtern JG, et al. Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery* 2014; 156:1622-1630
447. Machens A, Lorenz K, Dralle H. Parathyroid hormone levels predict long-term outcome after operative management of parathyroid cancer. *Horm Metab Res* 2017; 49: 485-492
448. Christakis I, Naifa Bussaidy N, Clarke C, Kwatampora LJ, Warneke CL, Silva AM, et al. Differentiating atypical parathyroid neoplasm from parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:2889-2897
449. Cinque L, Sparaneo A, Cetani F, Coco M, Clemente C, Chetta M, et al. Novel association of MEN1 gene mutations with parathyroid carcinoma. *Oncol Lett* 2017; 14:23-30, 2017
450. Ciuffi S, Cianferotti L, Nesi G, Luzi E, Marini F, Giusti F, et al. Characterization of a novel CDC73 gene mutation in a hyperparathyroidism-jaw tumor patient affected by parathyroid carcinoma in the absence of somatic loss of heterozygosity. *Endocr J* 2019; 66:319-327
451. Ryhänen EM, Leijon H, Eloranta E, Metso S, Korsoff P, Ahtiainen P, et al. A nationwide study on parathyroid carcinoma. *Acta Oncologica* 2017, 56(7):991-1003
452. Cakir B, Burcak Pola S, Kilic M, Ozdemir D, Aydin C, et al. Evaluation of preoperative ultrasonographic and biochemical features of patients with aggressive parathyroid disease: is there a reliable predictive marker? *Arch Endocrinol Metab* 2016; 60:537-544
453. Nam M, Jeong HS, Jung Hee Shin JH. Differentiation of parathyroid carcinoma and adenoma by preoperative ultrasonography. *Acta Radiol* 2017; 58:670-675
454. Fang C, Konstantatou E, Mulholland NJ, Baroncini S, Husainy MA, Schulte KM, Sidhu PS. A retrospective review of the role of B-mode and color Doppler ultrasonography in the investigation of primary hyperparathyroidism: Features that differentiate benign from malignant lesions. *Ultrasound* 2018; 26:110-117
455. Kim J, Horowitz G, Hong M, Orsini M, Asa SA, Higgins K. The dangers of parathyroid biopsy. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 46:1-4
456. Hsu KT, Sippel RS, Chen H, Schneider DF. Is central lymph node dissection necessary for parathyroid carcinoma? *Surgery* 2014; 156:1336-1341
457. Schulte KM, Talat N, Galat G, Gilbert J, Miell J, Hofbauer LC, et al. Oncologic resection achieving R0 margins improves disease-free survival in parathyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:1891-1897

458. Young S, Wu JX, Li N, Yeh MW, Livhits MJ. More extensive surgery may not improve survival over parathyroidectomy alone in parathyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016; 23:2898–2904
459. Ya Hu Y, Bi Y, Cui M, Zhang X, Su Z, Wang M, et al. The influence of surgical extent and parafibrin staining on the outcome of parathyroid carcinoma: 20-year experience from a single institute. *Endocr* 2018; DOI:10.4158/EP-2018-0538
460. Asare EA, Silva-Figueroa A, Hess KR, Busaidy N, Graham PH, Grubbs EG, et al. Risk of distant metastasis in parathyroid carcinoma and its effect on survival: a retrospective review from a high-volume center. *Ann Surg Oncol* 2019; 5:1-7
461. Dobrinja C, Santandrea G, Giacca M, Stenner E, Ruscio M, de Manzini N. Effectiveness of intraoperative parathyroid monitoring (ioPTH) in predicting a multiglandular or malignant parathyroid disease. *Int J Surg* 2017; 41:S26eS33
462. Hu Y, Liao Q, Cao S, Gao X, Zhao Y. Diagnostic performance of parafibrin immunohistochemical staining for sporadic parathyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocrine* 2016; 54:612-619
463. Pandya C, Uzilov AV, Bellizzi J, Lau CY, Moe AS, Strahl M, et al. Genomic profiling reveals mutational landscape in parathyroid carcinomas. *JCI Insight* 2017; 6:1-14
464. Gill AJ, Lim G, Cheung VK, Andrici J, Perry-Keene JL, Paik J, et al. Parafibrin-deficient (HPT-JT Type, CDC73 Mutated) parathyroid tumors demonstrate distinctive morphologic features. *Am J Surg Pathol* 2018; 1-12
465. Villar-del-Moral J, Jimenez-Garcia A, Salvador-Egea P, Martos-Martinez JM, Nuno-Vazquez-Garza JM, Serradilla-Martin M et al. Prognostic factors and staging systems in parathyroid cancer: A multicenter cohort study. *Surgery* 2014; 156:1132-1144
466. Basceken SI, Genc V, Ersoz S, Sevim Y, Celik SU, Bayram IK. Is local resection sufficient for parathyroid carcinoma? *Clinics* 2015; 70:247-249
467. Wächter S, Holzer K, Manoharan J, Brehm C, Mintziras I, Bartsch DK, Maurer E. Surgical treatment of parathyroid carcinoma: Does the initial en bloc resection improve the prognosis? *Chirurg* 2019; 90(11):905-912
468. Angelousi A, Dimitriadi GK, Zografos G, Nölting S, Kaltsas G, Grossman A. Molecular targeted therapies in adrenal, pituitary and parathyroid malignancies. *Endocr Rel Canc* 2017; 24:R239-R259
469. Takeuchi Y, Takahashi S, Miura, Katagiri M, Nakashima N, Ohishi H, et al. Cinacalcet hydrochloride relieves hypercalcemia in Japanese patients with parathyroid cancer and intractable primary hyperparathyroidism. *Bone Miner Metab* 2017; 35:616-622
470. Storvall S, Ryhänen E, Bensch FV, Heiskanen I, Kytölä S, Ebeling T, et al. Recurrent metastasized parathyroid carcinoma-long-term remission after combined treatments with surgery, radiotherapy, cinacalcet, zoledronic acid, and temozolomide. *JBMR Plus* 2019; 3:1-6

**Versions-Nummer:** 1.0  
**Erstveröffentlichung:** 12/2020  
**Nächste Überprüfung geplant:** 12/2024

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

31.12.2024: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 21.12.2025