

## 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 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 Synchrone 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 Synchrone 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, Allgemeinmediziner, 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 Anmelderegister 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 (Kontakadresse: 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.

<b>Empfehlung 5:</b> 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 Seitenlokalisation 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 Seitenlokalisation 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  $<20\text{ ng/ml}$  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).

<b>Empfehlung 13:</b> Liegt der 25(OH)-Vitamin D-Spiegel bei $<20\text{ ng/ml}$ 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 ( $> 3,0\text{ mmol/l}$ ), 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).

### Stimmlippenkontrolle

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%

### Antibiotikaprophylaxe

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 Antibiotikaprophylaxe 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 Antibiotikaprophylaxe 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 Antibiotikaprophylaxe (146). Die Indikation zur perioperativen Antibiotikaprophylaxe wird nach der Art des operativen Eingriffs, der Wundklassifikation sowie nach patienteneigenen und operationsbedingten Risikofaktoren gestellt. Eine Antibiotikaprophylaxe 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 Lokisationsdiagnostik 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  $\leq 3\text{cm}$ ), 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 Risikoaufklärung, 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 Schilddrüsen Gewebe, 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 synchrone 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 therapielevanten 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 therapierelevanter 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 Recurrensaparese 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 ektoper, 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, Stimmlippenparesen 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 Parathyreoidektomien 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 Calciphylixieregisters 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.

Knochenstoffwechselparameter 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 radialeitigen 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 Knochenerkrankung, 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.

Konsensusstärke: 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 ektopt 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 exstirpiert. 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 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“ Knochenkrankung</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 Kurzzeitergebnisse 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 „ektope 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 aufgezugene 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 Kühlschrank (- 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 Synchrone 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 Gewebsnekrosen 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 rekurrierenden 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 Antibiotikaphylaxe 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 substituierungspflichtigen 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 betrugen 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 neuro-endokrine 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 Thymektomie 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 Nebenschilddrüsen Gewebe 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 ektoper 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 Lymphknotendisektion 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 Tumorrupatur 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 Kalzimimetika, 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 Kinase-inhibitortherapien 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