

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie
des Krankenhauses Martha-Maria München
Vorstand: Prof. Dr. med. Heinrich Fürst

**Erst- und Rezidivoperationen von Patienten mit renalem
sekundärem und tertiärem Hyperparathyreoidismus –
Risiken, Management und Erfolgsraten**

DISSERTATION

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lena Johanna Fürst

aus

München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Heinrich Fürst
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Heike Künzel Prof. Dr. Stefan Bornstein
Mitbetreuung durch den promovierten Mitbetreuer:	Dr. med. Thomas Negele
Dekan:	Prof. Dr. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	15.12.2022

I. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

A.	Arteria
ASA	American Society of Anesthesiologists
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCE	Bilaterale zervikale Exploration
CaSR	Kalziumsensitiver Rezeptor
CKD-MBD	Chronic kidney disease – mineral and bone disorder
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FGF-23	Fibroblasten-Wachstumsfaktor 23
FGFR	Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HPT	Hyperparathyreoidismus
HTE	Hemithyreoidektomie
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, German Modification
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KH MM	Krankenhaus Martha-Maria
N.	Nervus
NLRP	Nervus laryngeus recurrens Parese(n)
NSD	Nebenschilddrüsen
NTx	Nierentransplantation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pHPT	Primärer Hyperparathyreoidismus
PTH	Parathormon
PTx	Parathyreoidektomie
SD-OP	Schilddrüsenoperation
sHPT	Sekundärer Hyperparathyreoidismus
sPTx	Subtotale Parathyreoidektomie
tHPT	Tertiärer Hyperparathyreoidismus
tPTx	Totale Parathyreoidektomie

tPTx mit AT	Totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation
TTE	Totale Thyreoidektomie
UCE	Unilaterale zervikale Exploration
USRD	United States Renal Database
VATS	Videoassistierte Thorakoskopie
VDR	Vitamin D-Rezeptor

II. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Endokrine Reaktion auf einen niedrigen Serumkalziumspiegel. Quelle: eigene Abbildung.	2
Abbildung 2: Synthese von aktivem Vitamin D ₃ . Quelle: eigene Abbildung.....	3
Abbildung 3: Schematische Darstellung der verschiedenen PTH regulierenden Faktoren und ihrer Interaktion. PTH: Parathormon, VDR: Vitamin D-Rezeptor, CaSR: kalziumsensitiver Rezeptor, FGF-23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23, FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor. Abbildung basierend auf Cunningham et al. [16].	4
Abbildung 4: Veränderung der PTH regulierenden Faktoren und ihrer Interaktion bei terminaler chronischer Nierenerkrankung. PTH: Parathormon, VDR: Vitamin D-Rezeptor, CaSR: kalziumsensitiver Rezeptor, FGF-23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23, FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor. Abbildung basierend auf Cunningham et al. [16].	8
Abbildung 5: Durchführung einer subtotalen Parathyreoidektomie am Krankenhaus Martha-Maria in München mittels bilateraler zervikaler Exploration. Dargestellt und markiert ist die linke untere hyperplastische Nebenschilddrüse in situ.	23
Abbildung 6: Ergebnis einer 3,5 Resektion mit in situ verbliebenem Rest der rechten unteren Nebenschilddrüse. Dargestellt ist der typische Befund einer asymmetrischen Nebenschilddrüsenhyperplasie bei renalem sekundärem Hyperparathyreoidismus.....	23
Abbildung 7: Serumkalziumwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung) zu folgenden Messzeitpunkten: (1) Aufnahmetag, (2) niedrigster Wert postoperativ, (3) Entlasstag. Normbereich für Gesamtkalzium: 2,2 – 2,65 mmol/l.....	33
Abbildung 8: Anzahl der postoperativen Krankenhaustage bei Patienten mit schwerer Hypokalzämie und Patienten mit leichter Hypokalzämie oder Normokalzämie (n = 158).	34

- Abbildung 9: Anzahl der auf der Intensivstation verbrachten Nächte bei Patienten mit schwerer Hypokalzämie im Vergleich zu Patienten mit leichter Hypokalzämie oder Normokalzämie im postoperativen Verlauf (n = 158). . 35
- Abbildung 10: Parathormon (Median und Interquartilsabstand) im Verlauf des perioperativen Krankenhausaufenthaltes für die Messzeitpunkte (1) Aufnahmetag, (2) 0-Minuten-Wert, (3) 10-Minuten-Wert, (4) 20-Minuten-Wert, (5) Abend des Operationstages, (6) erster Tag postoperativ, (7) zweiter Tag postoperativ, (8) dritter Tag postoperativ, (9) Entlasstag (siehe auch Tabelle 17). Parathormon Normbereich: 15 – 65 pg/ml. 40
- Abbildung 11: Vergleich der Parathormonwerte zwischen Patienten mit sekundärem (sHPT) und tertiärem Hyperparathyreoidismus (tHPT) für die Messzeitpunkte (1) Aufnahmetag, (2) 0-Minuten-Wert, (3) 10-Minuten-Wert, (4) 20-Minuten-Wert, (5) Abend des Operationstages, (6) erster Tag postoperativ, (7) zweiter Tag postoperativ, (8) dritter Tag postoperativ, (9) Entlasstag. Parathormon Normbereich: 15 – 65 pg/ml. 42
- Abbildung 12: Vergleich der Parathormonwerte zwischen Erst- und Rezidiveingriffen für die Messzeitpunkte (1) Aufnahmetag, (2) 0-Minuten-Wert, (3) 10-Minuten-Wert, (4) 20-Minuten-Wert, (5) Abend des Operationstages, (6) erster Tag postoperativ, (7) zweiter Tag postoperativ, (8) dritter Tag postoperativ, (9) Entlasstag. Parathormon Normbereich: 15 – 65 pg/ml. 43
- Abbildung 13: Auswirkungen der Hypokalzämie auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (oben) und die Anzahl der postoperativ auf der Intensivstation verbrachten Nächte (unten), für n = 158 (links, siehe auch Abbildung 8 und Abbildung 9 in 3.3.2) und n = 152 (rechts)..... 83

III. TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Laborchemische Unterscheidung zwischen Hypoparathyreoidismus, sowie primärem (pHPT), sekundärem (sHPT) und tertiärem Hyperparathyreoidismus (tHPT).	7
Tabelle 2: Übersicht über die in der Literatur angegebenen Komplikationsraten nach Parathyreoidektomie (PTx) bei Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus (HPT).	14
Tabelle 3: Für die Studie erfasste Daten und deren Kategorisierung.	19
Tabelle 4: Definierte Zielbereiche des Serum-Gesamtkalziums. Interpretation: Erfolg (+), Teilerfolg (+/-) und Misserfolg (-).	21
Tabelle 5: Definierte Parathormon (PTH) Zielbereiche. Interpretation: Erfolg (+), Teilerfolg (+/-), Misserfolg (-).	22
Tabelle 6: Art und Häufigkeit renaler Grunderkrankungen in der untersuchten Stichprobe (n = 152).	25
Tabelle 7: Übersicht über die Art des Nierenersatzverfahrens: Dialyse und/oder Zustand nach Nierentransplantation (NTx) sowie Zeitraum seit Beginn der Dialyse in Jahren.	26
Tabelle 8: Anzahl der präoperativ als ASA II bis IV klassifizierten Patienten (n = 158).	27
Tabelle 9: Operationsdauer (OP-Dauer) in Minuten bei subtotaler (sPTx) und totaler Parathyreoidektomie (tPTx).	28
Tabelle 10: Operationsdauer (OP-Dauer) in Minuten bei Erst- und Rezidiveingriffen.	28
Tabelle 11: Häufigkeit der gewählten Operationsmethode (OP-Methode) und Art der Parathyreoidektomie (PTx-Art) bei Erst- und Rezidiveingriffen. BCE: bilaterale zervikale Exploration, UCE: unilaterale zervikale Exploration, VATS: videoassistierte Thorakoskopie, PTx: Parathyreoidektomie, sPTx: subtotale Parathyreoidektomie, tPTx: totale Parathyreoidektomie.	29

Tabelle 12: Operationsdauer (OP-Dauer) bei Parathyreoidektomien (PTx) mit und ohne simultaner Schilddrüsenoperation (SD-OP) aller im Studienzeitraum erst- bzw. einmalig operierten Patienten (n = 152).	30
Tabelle 13: Häufigkeit der Nervus laryngeus recurrens Paresen (NLRP) in unterschiedlichen Untergruppen. sPTx: subtotale Parathyreoidektomie, tPTx: totale Parathyreoidektomie, PTx: Parathyreoidektomie, SD-OP: Schilddrüsenoperation.....	31
Tabelle 14: Anzahl der Patienten pro definiertem Kalzium-Zielbereich im perioperativen Verlauf (Aufnahmetag, niedrigster Wert postoperativ, Entlasstag).	33
Tabelle 15: Häufigkeit unspezifischer Komplikationen nach Parathyreoidektomie und Anzahl dadurch bedingter ungeplanter Verlegung auf eine nicht-chirurgische Normal- oder Intensivstation.	36
Tabelle 16: Häufigkeiten unspezifischer Komplikationen in verschiedenen Untergruppen: Ersteingriffe versus Rezidiveingriffe, Patienten mit subtotaler (sPTx) versus totaler Parathyreoidektomie (tPTx), Parathyreoidektomie (PTx) mit versus ohne simultane Schilddrüsenoperation (SD-OP), Patienten mit versus ohne schwere Hypokalzämie im postoperativen Verlauf (definiert als Serum-Gesamtkalzium < 1,8 mmol/l).....	38
Tabelle 17: Parathormon (Median und Interquartilsabstand) im Verlauf des perioperativen Krankenhausaufenthaltes für die Messzeitpunkte 1 – 10....	41
Tabelle 18: Anzahl der Patienten pro definiertem Zielbereich am Entlasstag. .	42
Tabelle 19: Anzahl der Patienten pro definiertem Zielbereich am Entlasstag nach Ersteingriffen.....	44
Tabelle 20: Anzahl der Patienten pro definiertem Zielbereich am Entlasstag nach Rezidiveingriffen.	44
Tabelle 21: Vergleich der Auftretenshäufigkeiten von Recurrensparesen in den verschiedenen Subgruppen mit dem exakten Test nach Fisher für n = 152. Siehe Tabelle 13 in 3.3.1 für n = 158.....	82

Tabelle 22: Vergleich der Auftretenshäufigkeiten von unspezifischen Komplikationen in den verschiedenen Subgruppen mit dem exakten Test nach Fisher für n = 152. Siehe Tabelle 16 in 3.3.3 für n = 158.	84
Tabelle 23: Anzahl der Patienten pro definiertem PTH-Zielbereich am Entlasstag nach Ersteingriffen (links) und Rezidiveingriffen (rechts) für n = 152. Siehe Tabelle 19 und Tabelle 20 in 3.4 für n = 158.	85

INHALTSVERZEICHNIS

I.	Abkürzungsverzeichnis	III
II.	Abbildungsverzeichnis	V
III.	Tabellenverzeichnis	VII
1	Einleitung	1
1.1	Die Nebenschilddrüsen	1
1.1.1	Entwicklungsgeschichte und Anatomie	1
1.1.2	Funktion der Nebenschilddrüsen	2
1.1.3	Pathologien der Nebenschilddrüsen	5
1.2	Der renale sekundäre und tertiäre Hyperparathyreoidismus	7
1.2.1	Pathophysiologie des renalen Hyperparathyreoidismus	7
1.2.2	Klinische Manifestation des renalen Hyperparathyreoidismus	9
1.2.3	Diagnostik und Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus	9
1.2.4	Medikamentöse Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus ..	10
1.3	Die operative Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus	11
1.3.1	Operationsindikation	11
1.3.2	Operative Verfahren	11
1.3.3	Operationsbegleitende Maßnahmen	12
1.3.4	Besonderheit von Rezidiveingriffen	13
1.3.5	Synchrone Schilddrüseneingriffe	13
1.4	Komplikationen der Parathyreoidektomie beim renalen Hyperparathyreoidismus	14
1.5	Die aktuelle Studie	15
2	Patienten und Methoden	17
2.1	Studienpopulation	17
2.2	Datenerfassung	18

2.3	Definition des tertiären Hyperparathyreoidismus.....	20
2.4	Zielgrößen	20
2.4.1	Primärer Endpunkt.....	20
2.4.2	Sekundärer Endpunkt.....	21
2.5	Chirurgisches Vorgehen.....	22
2.6	Statistische Auswertung	24
3	Ergebnisse.....	25
3.1	Patientencharakteristika	25
3.2	Operationscharakteristika.....	27
3.3	Primärer Endpunkt: Komplikationsraten und Mortalität	31
3.3.1	Spezifische Komplikation: Recurrensparese	31
3.3.2	Spezifische Komplikation: Postoperative Hypokalzämie.....	32
3.3.3	Unspezifische Komplikationen	36
3.3.4	Mortalität.....	39
3.4	Sekundärer Endpunkt: Parathormon.....	40
4	Diskussion	45
4.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse.....	45
4.2	Diskussion der Methoden.....	46
4.2.1	Studienpopulation	46
4.2.2	Datenerfassung und Studientyp.....	47
4.2.3	Zielgrößen	48
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	50
4.3.1	Erfolgsparameter Parathormon.....	50
4.3.2	Komplikationsraten	51
4.3.3	Gruppenvergleiche	60
4.4	Schlussfolgerung.....	63

5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis.....	67
7	Anhang	76
7.1	Datenerfassungsbogen	76
7.2	Ergänzende Tabellen und Abbildungen	82
8	Danksagung.....	87
9	Eidesstattliche Versicherung.....	88

1 EINLEITUNG

1.1 Die Nebenschilddrüsen

1.1.1 Entwicklungsgeschichte und Anatomie

Der Mensch besitzt vier paarig angelegte Nebenschilddrüsen, die dorsal der Schilddrüse lokalisiert und von einer zarten Kapsel umgeben sind. Die durchschnittliche Größe der gesunden, meist ovalen Nebenschilddrüsen beträgt 5 x 4 x 2 mm bis maximal 8 x 5 x 3 mm und ihr Gesamtgewicht 90 – 140 ± 5 mg [1]. Entwicklungsgeschichtlich stammen die beiden unteren Nebenschilddrüsen aus einer Aussprossung der dritten und die beiden oberen Nebenschilddrüsen aus einer Aussprossung der vierten Schlundtasche des Entoderms. Weil sich die oberen Nebenschilddrüsen im Laufe ihrer embryonalen Entwicklung weniger weit bewegen, ist ihre Lage konstanter. Die Lage der unteren Nebenschilddrüsen ist aufgrund ihrer ausgedehnteren Migration variabler [2]. Die oberen Nebenschilddrüsen liegen normalerweise in einem umschriebenen Bezirk an der dorsalen Fläche des medialen Abschnitts der Schilddrüse etwas oberhalb der Kreuzung von Arteria (A.) thyreoidea inferior und Nervus (N.) laryngeus recurrens. Das untere Drüsenpaar liegt typischerweise im lockeren Stromagewebe an der dorsalen Fläche des kaudalen Schilddrüsenpols, seltener auch deutlich höher und nahe der anterioren Fläche der Schilddrüse [1]. Im Allgemeinen erfolgt die Blutversorgung aller vier Nebenschilddrüsen hauptsächlich durch die linke und rechte A. thyreoidea inferior, seltener auch durch die A. thyreoidea superior [1, 3]. Deutliche Abweichungen hinsichtlich der Lage und Anzahl von Nebenschilddrüsen wurden beschrieben. Eine Metaanalyse von Tattera et al. zeigte Lageabweichungen bei knapp 16 % aller Nebenschilddrüsen mit ektopter Lage am Hals oder im Mediastinum. Auch fanden sich Abweichungen in der Anzahl von insgesamt null bis elf Nebenschilddrüsen [4]. Eine Autopsiestudie von Akerström et al. ergab ein Vorhandensein überzähliger Nebenschilddrüsen bei 13 % der Autopsien [5]. Bei Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus wurden überzählige Nebenschilddrüsen bei bis

zu 30 % der Operationen und vorwiegend im zervikalen Thymus gefunden [6]. Die Variabilität in der Lage und Anzahl der Nebenschilddrüsen ist bei der operativen Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus von besonderer Bedeutung, da wegen der zugrundeliegenden Hyperplasie alle vorhandenen Nebenschilddrüsen aufgefunden werden müssen.

1.1.2 Funktion der Nebenschilddrüsen

Die Nebenschilddrüsen produzieren das Parathormon (PTH), welches eng mit dem Kalzium-, Vitamin D- und Phosphathaushalt in Zusammenhang steht.

Kalzium

An der Kalziumhomöostase sind sowohl Darm als auch Knochen und Nieren beteiligt, wobei es im Dünndarm zur Kalziumaufnahme, im Knochen zur Kalziumspeicherung und in den Nieren zur Kalziumausscheidung kommt. Der weitaus größte Anteil des Kalziumbestandes des Körpers ist im Knochen gespeichert. Nur ein geringer Anteil von etwa einem Prozent verteilt sich auf den Intra- und Extrazellulärraum. Im Serum sind ca. 50 % des Kalziums an Proteine (z.B. Albumin) oder Anionen (z.B. Bicarbonat) gebunden. Die andere Hälfte liegt in freier, ionisierter Form vor und stellt die biologisch aktive Form dar.

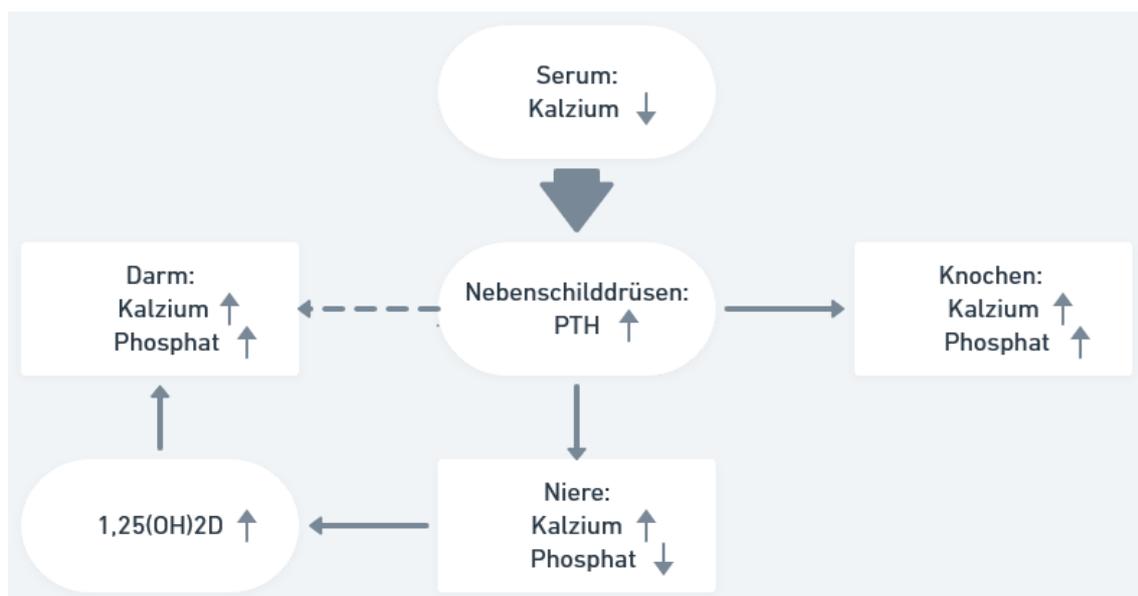


Abbildung 1: Endokrine Reaktion auf einen niedrigen Serumkalziumspiegel. Quelle: eigene Abbildung.

Klinisch relevant ist somit die Beurteilung des freien Kalziums im Serum. Das freie Kalzium kann entweder mittels Blutgasanalyse direkt bestimmt oder durch eine spezielle Umrechnungsformel aus dem Gesamtkalzium und Albumin im Serum berechnet werden. Die Hauptzellen der Nebenschilddrüse exprimieren einen kalziumsensitiven Rezeptor (CaSR), der von extrazellulärem ionisiertem Kalzium stimuliert wird und die PTH-Sekretion reguliert [7, 8]. Ein niedriger Serumkalziumspiegel verursacht in den Nebenschilddrüsen die Sekretion von PTH [9], welches einerseits zur Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen führt und andererseits eine vermehrte Kalziumrückresorption und Phosphatausscheidung über die Nieren bewirkt. Außerdem stimuliert PTH die Produktion von aktivem Vitamin D₃, welches eine vermehrte gastrointestinale Kalziumaufnahme verursacht [10] (siehe Abbildung 1).

Vitamin D

Aktives Vitamin D₃ (1,25(OH)₂D, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol) ist ein Steroidhormon, das im Körper in einem mehrstufigen Prozess aus inaktiven Vorstufen hergestellt wird (siehe Abbildung 2). Cholecalciferol (CalcioI) kann sowohl im Dünndarm resorbiert als auch in der Haut durch ultraviolette Strahlung des Sonnenlichts aus dem Provitamin D₃ (7-Dehydrocholesterol) gebildet werden. Anschließend erfolgt eine Hydroxylierung in der Leber zu 25(OH)D (25-Hydroxycholecalciferol, Calcidiol). Die letzte Hydroxylierung zu 1,25(OH)₂D bzw. aktivem Vitamin D₃ erfolgt in den Zellen des proximalen Tubulus der Niere durch das Enzym 1 α -Hydroxylase [9, 11].

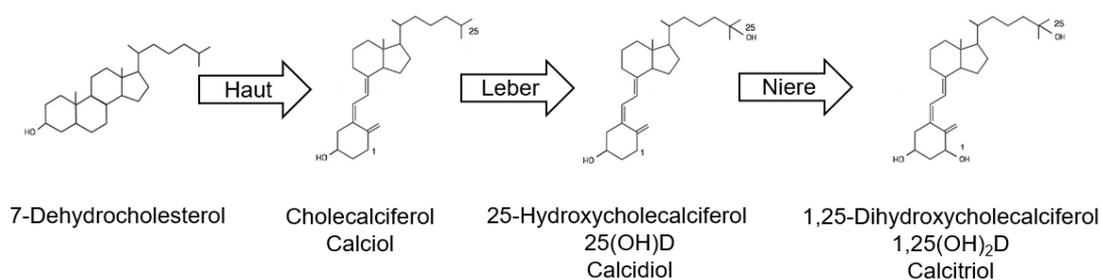


Abbildung 2: Synthese von aktivem Vitamin D₃. Quelle: eigene Abbildung.

Hypokalzämie führt in der gesunden Niere unter Anwesenheit der 1 α -Hydroxylase zu einer PTH vermittelten Synthese von aktivem Vitamin D₃,

welches seinerseits die Resorption von Kalzium und Phosphat im Dünndarm anregt. An den Nebenschilddrüsen wirkt aktives Vitamin D₃ über die Bindung an lokale Vitamin D-Rezeptoren (VDR) wiederum inhibierend auf die PTH-Synthese [12]. Über Feedback Mechanismen führen somit sowohl eine Erhöhung des Serumkalziumspiegels als auch eine Zunahme des aktiven Vitamin D₃ zu einer Abnahme der PTH-Sekretion (siehe Abbildung 3).

Phosphat

Der Phosphatstoffwechsel ist eng mit dem Kalziumstoffwechsel verbunden. Wie auch das Kalzium wird Phosphat im Körper zum Knochenaufbau benötigt. Obwohl die zugrundeliegenden Mechanismen zum Teil noch entschlüsselt werden müssen, ist davon auszugehen, dass anorganisches Phosphat einen wichtigen Einfluss auf die PTH-Sekretion hat [10]. Der Phosphathaushalt wird hauptsächlich reguliert durch den von Osteozyten sezernierten Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23 (FGF-23), welcher durch den Rezeptor Klotho-FGFR1c auf Nieren und Nebenschilddrüsen wirkt [13]. In der Niere erhöht FGF-23 die renale Phosphatausscheidung und reduziert die Produktion von aktivem Vitamin D₃. In den Nebenschilddrüsen führt er über die Bindung an Klotho-FGFR1c zu einer verminderten PTH-Synthese und -Sekretion [14, 15].

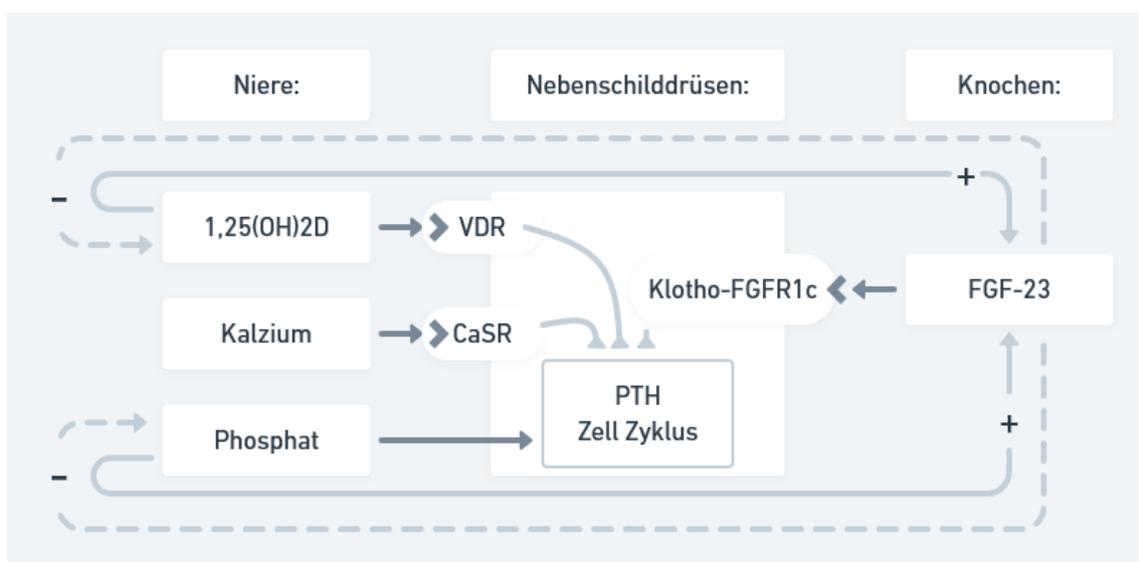


Abbildung 3: Schematische Darstellung der verschiedenen PTH regulierenden Faktoren und ihrer Interaktion. PTH: Parathormon, VDR: Vitamin D-Rezeptor, CaSR: kalziumsensitiver Rezeptor, FGF-23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23, FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor. Abbildung basierend auf Cunningham et al. [16].

Es ist davon auszugehen, dass das phosphaturisch wirkende Hormon FGF-23 über die Reduktion von PTH dem kalzium- und phosphatsteigernden Effekt von aktivem Vitamin D₃ entgegenwirkt [17].

1.1.3 Pathologien der Nebenschilddrüsen

Wie in 1.1.2 beschrieben, ist es die Aufgabe der Nebenschilddrüsen den Serumkalziumspiegel mittels PTH-Sekretion auf einen Sollwert von 2,2 bis 2,6 mmol/l zu justieren. Der PTH-Spiegel bewegt sich dabei physiologischer Weise in einem Bereich zwischen 15 und 65 pg/ml. Pathologien der Nebenschilddrüsen stellen sich in einer Dysregulation dieser Achse dar und werden meist durch Abweichungen des Serumkalziums apparent [18]. Abhängig vom PTH-Spiegel unterscheidet man den Hypo- von verschiedenen Formen des Hyperparathyreoidismus. Beim Hyperparathyreoidismus unterscheidet man die primäre Form der Erkrankung, welche ihre Ursache in der Nebenschilddrüse selbst hat (z.B. ein Adenom) von der sekundären Form der Erkrankung, welche eine Reaktion auf die Störung anderer Organfunktionen (z.B. eine chronische Nierenerkrankung) darstellt.

Hypoparathyreoidismus

Der Hypoparathyreoidismus ist charakterisiert durch eine verminderte oder fehlende PTH-Sekretion und dadurch bedingte Hypokalzämie und Hyperphosphatämie. Am häufigsten tritt er nach akzidenteller chirurgischer Entfernung oder Schädigung der Nebenschilddrüsen im Rahmen von Schilddrüsenoperationen auf [19]. In seltenen Fällen kann auch eine angeborene Störung der Nebenschilddrüsenfunktion oder Autoimmunerkrankung für den Hypoparathyreoidismus ursächlich sein.

Primärer Hyperparathyreoidismus

Der Hyperparathyreoidismus (HPT) entsteht durch eine erhöhte Aktivität der Nebenschilddrüsen. Die häufigste Form und insgesamt dritthäufigste endokrine Erkrankung des Menschen stellt der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT) dar [20]. Er ist charakterisiert durch eine autonome PTH-Produktion mit

hochnormalen bis erhöhten Serumkalziumwerten. Ursache des pHPT ist in über 80 % der Fälle ein autonom agierendes Adenom in einer Nebenschilddrüse. In weitaus selteneren Fällen können auch Adenome in mehr als einer Nebenschilddrüse, eine Nebenschilddrüsenhyperplasie oder Nebenschilddrüsenkarzinome für einen pHPT verantwortlich sein [21]. Klinisch verläuft der pHPT häufig inapparent. Langfristig kann der pHPT jedoch mit multiplen Beschwerden an Skelett (z.B. Osteitis fibrosa cystica mit Knochenschmerzen und -brüchen), Nieren (z.B. Nephrolithiasis), im Gastrointestinaltrakt (z.B. Übelkeit und Erbrechen), neuromuskulären (z.B. Muskelschwäche und erhöhte Ermüdbarkeit) oder kardiovaskulären System (z.B. vaskuläre Kalzifikation und Bluthochdruck) einhergehen [22-24].

Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Im Gegensatz zur autonomen PTH-Überproduktion beim pHPT, kommt es beim sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) zu einer reaktiven PTH-Erhöhung infolge einer anhaltenden Hypokalzämie, eines Calcitriol-Mangels und/oder einer Hyperphosphatämie, einhergehend mit einer Nebenschilddrüsen-Hyperplasie [25]. Mögliche Ursachen des sHPT sind chronische Nierenerkrankungen, eine mangelnde Aufnahme oder Malabsorption von Kalzium, ein Vitamin D-Mangel, Erkrankungen des Pankreas, ein renaler Kalziumverlust oder die Inhibierung der natürlichen Knochenresorption (z.B. durch Bisphosphonate) [21].

Eine langjährige exzessive PTH-Produktion im Rahmen eines sHPT kann ähnlich wie bei dem pHPT zu einer Autonomie der hyperplastischen Nebenschilddrüsen führen. Dieser Zustand wird dann als tertiärer Hyperparathyreoidismus (tHPT) bezeichnet. Er äußert sich durch hohe Serumkalziumwerte und persistiert selbst nach einer erfolgreichen Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung (z.B. durch eine Nierentransplantation) [26].

Der renal verursachte sHPT und tHPT werden in dieser Arbeit als renaler Hyperparathyreoidismus (renaler HPT) zusammengefasst sofern nicht speziell auf eine der beiden Formen hingewiesen werden soll. Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die genannten Pathologien und deren Differenzierung anhand relevanter Laborparameter.

Tabelle 1: Laborchemische Unterscheidung zwischen Hypoparathyreoidismus, sowie primärem (pHPT), sekundärem (sHPT) und tertiärem Hyperparathyreoidismus (tHPT).

	Hypoparathyreo- idismus	pHPT	sHPT	tHPT
PTH	↓	↑	↑	↑
Kalzium	↓	↑ / → *	↓ / →	↑
Phosphat	↑	↓ / →	↑ **	↑

* Der normokalzämische pHPT stellt eine Sonderform dar.

** Die Phosphaterhöhung betrifft vorwiegend Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, bei erhaltener Nierenfunktion ist der Phosphatwert in der Regel erniedrigt [10].

1.2 Der renale sekundäre und tertiäre Hyperparathyreoidismus

Die häufigste Ursache des sHPT ist die terminale chronische Nierenerkrankung [27]. Die chronische Nierenerkrankung wird von der KDIGO (Kidney Disease – Improving Global Outcomes) definiert als eine Anomalie der Nierenstruktur oder -funktion, die seit mehr als drei Monaten besteht und Auswirkungen auf die Gesundheit hat. Sie wird anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) und Albuminurie in mehrere Stadien eingeteilt [28]. Fortgeschrittene Stadien der chronischen Niereninsuffizienz gehen in der Regel mit der Notwendigkeit einer Dialyse und/oder Nierentransplantation einher. Weltweit beträgt die Prävalenz chronischer Nierenerkrankungen im Stadium 4 (GFR: 29 – 15) 0,4 % und im Stadium 5 (GFR < 15) 0,1 % [29]. Inken et al. zeigten, dass eine chronische Nierenerkrankung im Stadium 4 und 5 (GFR < 30) bei 72,5 % aller Patienten mit einem Hyperparathyreoidismus mit PTH-Werten ≥ 70 pg/ml assoziiert war [30].

1.2.1 Pathophysiologie des renalen Hyperparathyreoidismus

Chronische Nierenerkrankungen gehen mit einem sukzessiven Funktionsverlust des Organs einher. Unter anderem führt dies zu einer mangelnden Vitamin D-Synthese und zu einer Phosphatretention durch eine verminderte Phosphatausscheidung in den proximalen Tubuli [31]. Ein Mangel an aktivem Vitamin D₃ trägt durch die verminderte gastrointestinale Kalziumaufnahme zu der

bei einer unbehandelten chronischen Nierenerkrankung typischen Hypokalzämie bei. Die kontinuierliche Stimulation der Nebenschilddrüsen durch eine Kombination aus erhöhter extrazellulärer Phosphatkonzentration, erniedrigter ionisierter Kalziumkonzentration und reduzierter Konzentration von aktivem Vitamin D₃ im Serum führen zu einer vermehrten Synthese und Sekretion von PTH (siehe Abbildung 4). Eine vermehrte Expression von FGF-23 führt zur weiteren Abnahme der Vitamin D-Synthese und verstärkt so den sHPT zusätzlich. Dazu kommt, dass bereits in frühen Stadien des sHPT die Rezeptordichte des Vitamin D-Rezeptors (VDR) und kalziumsensitiven Rezeptors (CaSR) abnimmt und dadurch eine angemessene Reaktion der Nebenschilddrüsen auf die Veränderungen des Serumkalzium- und aktiven Vitamin D₃-Spiegels unmöglich macht [16]. Dies wiederum führt in den Nebenschilddrüsen zu einer Stimulation der Zellproliferation und längerfristig zu einer diffusen polyklonalen und später monoklonalen Hyperplasie des Nebenschilddrüsenorgans [32].

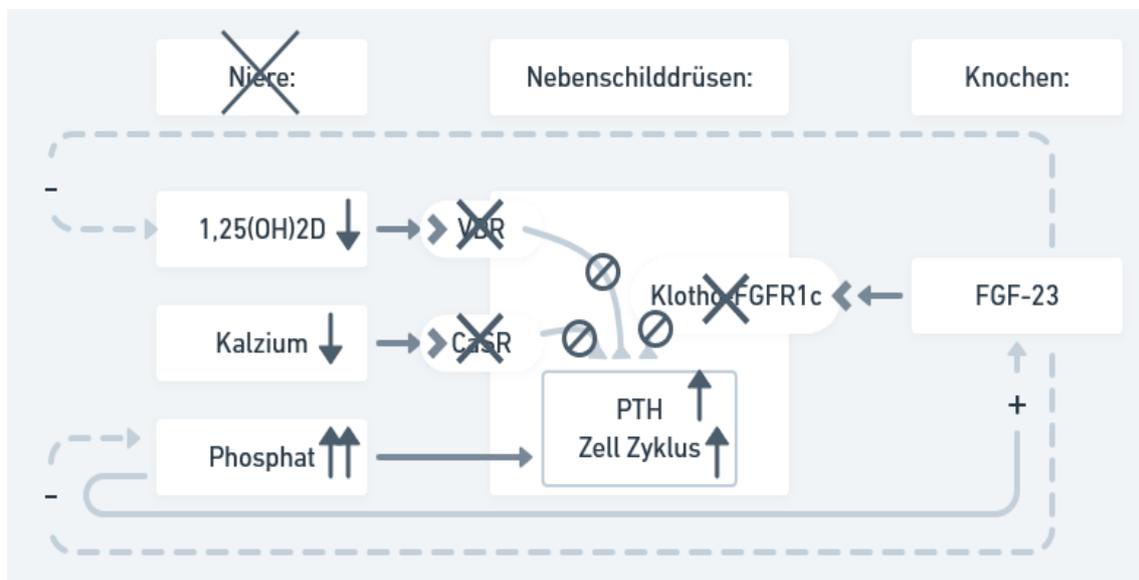


Abbildung 4: Veränderung der PTH regulierenden Faktoren und ihrer Interaktion bei terminaler chronischer Nierenerkrankung. PTH: Parathormon, VDR: Vitamin D-Rezeptor, CaSR: kalziumsensitiver Rezeptor, FGF-23: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-23, FGFR: Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor. Abbildung basierend auf Cunningham et al. [16].

1.2.2 Klinische Manifestation des renalen Hyperparathyreoidismus

Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko, was zum Großteil auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen ist [33]. Es konnte gezeigt werden, dass der beim renalen HPT veränderte Mineralstoffwechsel und insbesondere die Hyperphosphatämie maßgeblich zu dem erhöhten kardiovaskulären Risiko beiträgt [34]. Im Zuge eines langjährigen sHPT entwickelt sich typischerweise eine renale Osteopathie, die sich in Symptomen wie Knochen- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, Juckreiz und pathologischen Frakturen äußern kann. Die Symptomlast beim renalen sHPT ist mit einer verminderten Lebensqualität assoziiert [35]. Eine veränderte Knochenstruktur geht mit einem erhöhten Risiko für pathologische Frakturen einher, welches bei Dialysepatienten eine gesteigerte Hospitalisierungs- und Mortalitätsrate zur Folge hat [36].

1.2.3 Diagnostik und Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus

Die Diagnostik des sHPT und tHPT erfolgt ausschließlich laborchemisch, dementsprechend ist eine akkurate Messung von PTH essenziell [10]. Die führenden nephrologischen Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Störungen des Mineral- und Knochenhaushalts bei chronischen Nierenerkrankungen (CKD-MBD) der KDIGO empfehlen ab dem Stadium 3a (GFR < 60) ein regelmäßiges Monitoring der Serumkalzium-, Phosphat- und PTH-Spiegel sowie der alkalischen Phosphatase. Therapieentscheidungen sollten laut aktuellster KDIGO Empfehlungen von 2017 nicht basierend auf einzelnen Laborwerten, sondern auf Basis des Gesamtverlaufs getroffen werden [37]. Die therapeutischen Optionen des renalen HPT bestehen aus medikamentösen und operativen Therapiemaßnahmen. Die KDIGO Empfehlungen von 2009 schlagen für Patienten mit einem renalen sHPT einen im Vergleich zu den Normwerten (15 - 65 pg/ml) zwei- bis neunfach erhöhten PTH Zielbereich vor. Erst im Falle eines Versagens medikamentöser Therapiemaßnahmen soll die Indikation zur Operation geprüft werden [38]. Bei etwa 15 % der Patienten kommt es nach

mehrfähriger Dialyse aufgrund eines medikamentenrefraktären sHPT zu der Notwendigkeit einer operativen (Teil-)Entfernung der Nebenschilddrüsen [39].

1.2.4 Medikamentöse Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus

Die medikamentöse Therapie des renalen sHPT stützt sich auf folgende drei Säulen: erstens die Erhöhung des Vitamin D-Spiegels mithilfe von Vitamin D-Analoga, zweitens die Senkung der Hyperphosphatämie mithilfe von Phosphatbindern und/oder diätetischen Maßnahmen und drittens die Senkung des PTH-Spiegels mithilfe von Kalzिमimetika. Hinsichtlich der Hyperphosphatämie sprechen sich die KDIGO Empfehlungen für eine Senkung auf normale Werte aus [37]. Da Vitamin D-Analoga und Phosphatbinder insbesondere in fortgeschrittenen Stadien einer chronischen Nierenerkrankung zur Kontrolle des renalen sHPT häufig nicht ausreichen, empfiehlt die KDIGO zur Erstlinientherapie auch Kalzिमimetika hinzuzuziehen [37].

Kalzिमimetika stimulieren den CaSR an den Nebenschilddrüsen und erhöhen dessen Sensitivität für Kalzium, wodurch die PTH-Synthese gesenkt wird [40]. Derzeit sind zwei Kalzिमimetika auf dem Markt und für Dialysepatienten zugelassen: zum einen das oral zu verabreichende Cinacalcet (seit 2004) und zum anderen das intravenös zu verabreichende Etelcalcetide (seit 2016). Für beide konnte eine signifikante Reduktion der PTH-Spiegel nachgewiesen werden [41, 42]. Zwar konnte Cinacalcet in einer umfassenden Metaanalyse seinen signifikanten Effekt auf die Reduktion von PTH-, Kalzium- und Phosphatspiegeln bestätigen, jedoch zeigte sich auch, dass seine Einnahme zu einem achtfach erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Hypokalzämie und gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen und Durchfall führt [43]. Auch konnte keine Reduktion der allgemeinen oder kardiovaskulären Mortalität durch Cinacalcet im Vergleich zu einem Placebo gefunden werden [44].

1.3 Die operative Therapie des renalen Hyperparathyreoidismus

1.3.1 Operationsindikation

Wie in 1.2.3 beschrieben soll die Indikation zur operativen (Teil-)Entfernung der Nebenschilddrüsen (Parathyreoidektomie, PTx) beim renalen sHPT laut KDIGO Empfehlungen individualisiert und erst nach Ausschöpfung konservativer Therapiemöglichkeiten gestellt werden [45]. Individuelle Indikationen für eine operative Therapie beinhalten unter anderem den Patientenwillen und eine symptomatische Erkrankung [46]. Ein tHPT nach Nierentransplantation stellt eine weitere Indikation für die PTx dar, insbesondere weil die PTx im Vergleich zu Cinacalcet mit einem geringeren Transplantatversagen assoziiert ist [47]. Die Indikation zur PTx bei einem asymptomatischen renalen sHPT wird kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite stellt das anästhesiologische Management dieses multimorbiden Patientenkollektivs aufgrund seines kardiovaskulären Risikoprofils eine große Herausforderung dar [48], auf der anderen Seite reduziert eine erfolgreiche PTx im Vergleich zu Cinacalcet das Risiko für neue kardiovaskuläre Ereignisse signifikant [49] und ist vermutlich sogar mit einer Abnahme der Gesamtmortalität assoziiert [50].

1.3.2 Operative Verfahren

Man unterscheidet drei verschiedene operative Verfahren der PTx, die sich der bilateralen zervikalen Exploration bedienen: die totale Parathyreoidektomie (tPTx), die totale Parathyreoidektomie mit Autotransplantation (tPTx mit AT) und die subtotale Parathyreoidektomie (sPTx). Ziel der tPTx ist die vollständige Entfernung aller Nebenschilddrüsen. Bei der tPTx mit AT werden alle Nebenschilddrüsen reseziert und anschließend Teile davon in den Musculus sternocleidomastoideus am Hals oder in den Musculus brachioradialis am Unterarm implantiert [27, 46]. Ziel der sPTx ist die Resektion von 3,5 der 4 Nebenschilddrüsen, wobei ein Anteil von etwa 50 – 60 mg der am wenigsten hyperplastischen Drüse unter bestehender Vaskularisierung in situ belassen werden soll [51]. Als Standardmethoden beim renalen HPT können vor allem die

sPTx und tPTx mit AT angesehen werden, während die tPTx meist den Rezidiveingriffen oder spezielleren Indikationen vorbehalten bleibt. Metaanalysen konnten zeigen, dass die sPTx und tPTx mit AT weitgehend vergleichbare klinische, radiologische und funktionelle Ergebnisse liefern und hinsichtlich der PTH-Reduktion und Besserung klinischer Beschwerden eine effektive Behandlung des renalen HPT darstellen [52, 53]. Beide Eingriffe gehen außerdem mit einer signifikanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einher [54]. Welche Methode gewählt wird, ist vor allem von der Erfahrung und Vorliebe des Operateurs und der behandelnden Institution abhängig.

1.3.3 Operationsbegleitende Maßnahmen

Zur Minimierung der Operationsrisiken empfiehlt die aktuelle konsensbasierte S2k-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) von Dezember 2020 zur operativen Therapie des renalen HPT den Einsatz verschiedener operationsbegleitender Maßnahmen, darunter auch das intraoperative Neuromonitoring [51]. Aufgrund der anatomischen Nähe der Nebenschilddrüsen zum N. laryngeus recurrens ergibt sich das spezifische Operationsrisiko einer Schädigung des N. laryngeus recurrens mit anschließender Stimmlippenlähmung. Eine Parese des N. laryngeus recurrens (Recurrensparese, NLRP) kann einseitig oder beidseitig auftreten und abhängig davon mit unterschiedlich schweren Symptomen einhergehen. Bei der einseitigen NLRP kommt es durch den unvollständigen Schluss der Stimmlippen typischerweise zu Heiserkeit, bei der beidseitigen NLRP kann der nahezu vollständige Schluss der Stimmritzen zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Atmung mit Symptomen von Stridor bis Atemnot führen. In der Regel ist eine postoperative NLRP vorübergehend (passager), in selteneren Fällen verbleibt sie permanent. Die beidseitige NLRP ist heutzutage aufgrund des zunehmenden Einsatzes des intraoperativen Neuromonitorings und der damit verbundenen Strategie, die Operation bei erkennbarer einseitiger Schädigung des N. laryngeus recurrens abubrechen, sehr selten geworden [51].

Neben dem intraoperativen Neuromonitoring zum Schutz des N. laryngeus recurrens empfiehlt die Leitlinie beim renalen HPT zur Kontrolle des Operationsfortschrittes den Einsatz eines intraoperativen PTH Monitorings nach einem standardisierten Protokoll. Zur Identifikation hyperplastischen Nebenschilddrüsengewebes kann intraoperativ eine Schnellschnittuntersuchung durch einen Pathologen erfolgen. Weiterhin besteht die Möglichkeit, mittels Kryokonservierung intraoperativ gewonnenes Nebenschilddrüsengewebe unter definierten Bedingungen zu konservieren, um es im Falle eines persistierenden postoperativen Hypoparathyreoidismus für eine spätere Autotransplantation verwenden zu können [51].

1.3.4 Besonderheit von Rezidiveingriffen

Rezidiveingriffe können bei renalem HPT dann notwendig werden, wenn das PTH nach einer PTx nicht ausreichend abfällt (persistierender HPT) oder nach einer Periode ausreichenden PTH-Abfalls wieder ansteigt (rezidivierender HPT). Mögliche Gründe für einen persistierenden HPT sind das Vorhandensein überzähliger Nebenschilddrüsen, das Nichtauffinden ektooper Nebenschilddrüsen oder das Belassen eines zu großen Nebenschilddrüsenrestes in situ bei der sPTx. Zu einem HPT-Rezidiv kann es durch eine sukzessiv fortschreitende Hyperplasie überzähliger Nebenschilddrüsen, des in situ belassenden Nebenschilddrüsenrestes, des Autotransplantats oder eine Kombination dieser Faktoren kommen [55]. Die Darstellung hyperplastischer Nebenschilddrüsen im voroperierten Situs gilt als anspruchsvoll und eine präoperative Lokalisationsdiagnostik wird empfohlen [51].

1.3.5 Synchrone Schilddrüseneingriffe

Die Prävalenz von Schilddrüsenknoten bei Patienten in Deutschland, die wegen eines renalen HPT operiert werden, beträgt 20 – 60 %. Folglich sollte stets die Notwendigkeit und Indikation einer simultanen Schilddrüsenoperation geprüft werden [51, 56].

1.4 Komplikationen der Parathyreoidektomie beim renalen Hyperparathyreoidismus

Tabelle 2 liefert eine Übersicht über die nach Parathyreoidektomie bei Patienten mit renalem HPT typischerweise zu erwartenden Komplikationen und deren in Studien angegebenen Häufigkeiten.

Tabelle 2: Übersicht über die in der Literatur angegebenen Komplikationsraten nach Parathyreoidektomie (PTx) bei Patienten mit renalem Hyperparathyreoidismus (HPT).

Komplikationen	Beschreibung und Vorkommen
Persistenz bzw. Rezidiv	Eine Auswertung vorwiegend retrospektiver Studien von Lorenz et al. ergab bei der sPTx Rezidivraten von 8,2 % (0 – 20 %) und bei der tPTx mit AT von 4,8 % (0 – 12 %) [57], bei der tPTx werden geringere Rezidivraten verzeichnet [58-60].
Hypokalzämie	Ein postoperativer Abfall des Serumkalziumspiegels unmittelbar nach PTx tritt bei 20 – 85 % aller Patienten mit renalem HPT auf und ist zunächst nicht als eigentliche Komplikation zu werten. Es gibt jedoch Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen postoperativer Hypokalzämie und erhöhter Hospitalisierungsrate sowie 30-Tages-Mortalität [57, 61]. Das Auftreten einer sehr ausgeprägten oder symptomatischen frühpostoperativen Hypokalzämie wurde in einer Studie von Goldfarb et al. mit 27,8 % angegeben [62].
Nervus laryngeus recurrens Parese (NLRP)	In einer großangelegten Studie von Schneider et al. zeigten sich abhängig vom Operationsverfahren eine frühpostoperative NLRP bei 4,1 – 9,5 % der Patienten [63]. Van der Plas et al. verzeichneten in einer Multicenterstudie eine passagere NLRP bei 2,4 % der Patienten [64].
Nachblutung	Hämatombildung und postoperative Blutungen am Hals stellen potenziell lebensbedrohliche Komplikationen und mit 7,2 % und 3,3 % die häufigsten Gründe für operative Revisionen dar [61].
Wundinfektion	Wundinfektionen können zu schweren und in Einzelfällen sogar tödlichen Komplikationen führen und ebenfalls eine operative Revision notwendig machen. Mogl et al. beschreiben eine

	Revisionsrate von 0,5 % wegen postoperativer Wundinfektionen [65].
Morbidität und Mortalität	Abhängig von der Studie werden unterschiedlich hohe 30-Tages-Morbiditäts- und Mortalitätsraten für die PTx bei renalem HPT angegeben, bei Tang et al. insgesamt 26.8 % bei Patienten mit sHPT und 21.8 % bei Patienten mit tHPT [61]. Ishani et al. fanden eine Rehospitalisierungsrate von 23,8 % und eine Mortalität von 2 % innerhalb von 30 Tagen nach PTx bei Patienten mit renalem HPT [66]. Van der Plas et al. beschrieben Komplikationsraten von 7,9 % und eine 30-Tages-Mortalität von 0 % [64], Lim et al. eine 30-Tages-Mortalität von 1,1 % und 1-Jahres-Mortalität von 4,4 % [67].

1.5 Die aktuelle Studie

Die Therapie des renalen HPT birgt große Herausforderungen (siehe 1.2.3 bis 1.4) und die genaue Indikation und der richtige Zeitpunkt für eine PTx sind auch aufgrund eines Mangels an hochwertigen randomisierten Vergleichsstudien zwischen konservativer und operativer Therapie nach wie vor umstritten. Seit der Einführung von Cinacalcet im Jahr 2004 wurde ein Rückgang der PTx und eine durchschnittlich um 2 Jahre verzögerte Entscheidung zur operativen Therapie, einhergehend mit kontinuierlich erhöhten präoperativen PTH-Spiegeln, verzeichnet [68]. Die Bedenken hinsichtlich der PTx beim renalen HPT betreffen vor allem das chirurgische und anästhesiologische Management dieses multimorbiden Patientenkollektivs und die damit verbundenen peri- und postoperativen Risiken, die jedoch aufgrund des fortschreitenden Krankheitsverlaufs mit einer verzögerten Entscheidung zur operativen Therapie ansteigen könnten. Die Komplikationsraten der PTx und deren Interpretation variieren zum Teil von Studie zu Studie deutlich (siehe 1.4), was zur Unsicherheit bei der Wahl der richtigen Therapie und des richtigen Therapiezeitpunktes beiträgt.

Ziel der aktuellen Studie war es daher, die PTx bei renalem HPT an einem Zentrum für endokrine Chirurgie systematisch zu evaluieren und in den aktuellen

Forschungskontext einzuordnen. Zu diesem Zweck wurden Erfolgsparameter und Komplikationsraten aller im Krankenhaus Martha-Maria (KH MM) zwischen 2016 und 2019 mittels PTx operierten Patienten mit renalem HPT erhoben und analysiert, um dadurch bessere Aussagen über die Effektivität und Sicherheit der PTx bei renalem HPT treffen zu können.

Die übergeordnete Forschungsfrage lautete: wie sicher und effektiv ist die PTx als Behandlungsmethode bei Patienten mit renalem HPT an einem Zentrum für endokrine Chirurgie in Deutschland?

Darüber hinaus sollte die Frage adressiert werden, ob sich verschiedene Patientengruppen hinsichtlich Risiken und Erfolgsraten unterscheiden. Insbesondere war dabei von Interesse, welchen Einfluss niedrige postoperative Kalziumwerte auf den Behandlungsverlauf haben und welche Unterschiede sich hinsichtlich Operationserfolg und -sicherheit zwischen Patienten mit sHPT und tHPT, zwischen Erst- und Rezidiveingriffen und zwischen Patienten mit und ohne simultane Schilddrüsenoperation ergeben.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Studienpopulation

In die Studie eingeschlossen wurden in retrospektivem Vorgehen alle Patienten, die im Zeitraum zwischen Januar 2016 und Dezember 2019 im KH MM wegen eines renalen sHPT oder tHPT als primäre Behandlungsindikation operiert wurden.

Hierfür wurde zunächst eine Liste aller Patienten aus dem genannten Zeitraum erstellt, welche mindestens eine der beiden folgenden ICD-10-GM-Diagnosen [69] erfüllten

- **N25.8** Sonstige Krankheit infolge Schädigung der tubulären Nierenfunktion, inklusive sHPT renalen Ursprungs
- **E21.2** Sonstiger HPT, inklusive tHPT

und bei denen gleichzeitig einer der Eingriffe mit folgendem Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS) [70] durchgeführt worden war.

- **5-066** Partielle Nebenschilddrüsenresektion, inklusive
 - 5-066.0 Exzision von erkranktem Gewebe
 - 5-066.1 Reexploration mit partieller Resektion bei Rezidiv
- **5-067** Parathyreoidektomie, inklusive
 - 5-067.0 ohne Autotransplantation
 - 5-067.1 mit Autotransplantation
- **5-068** Operationen an der Nebenschilddrüse durch Sternotomie, inklusive
 - 5-068.0 Exzision von erkranktem Gewebe
 - 5-068.1 Parathyreoidektomie ohne Replantation
 - 5-068.2 Parathyreoidektomie mit Autotransplantation
 - 5-068.x Sonstige

Aus der Datenanalyse ausgeschlossen wurden anschließend sieben Patienten, deren primäre Operationsindikation eine Schilddrüsenpathologie darstellte und bei denen aufgrund eines vermuteten renalen sHPT intraoperativ zusätzlich

lediglich eine unilaterale zervikale Exploration mit Teilresektion der Nebenschilddrüsen erfolgte. Weiterhin wurden zwei Patienten ausgeschlossen, bei denen die klinische Indikation zur klassischen bilateralen zervikalen Exploration mit sPTx gestellt, jedoch basierend auf deren expliziten Patientenwunsch nur unilateral exploriert und operiert worden war.

Somit ergab sich im Studienzeitraum im KH MM eine Studienpopulation von insgesamt 152 Patienten, die wegen eines renalen HPT mittels PTx operiert wurden. Fünf Patienten wurden aufgrund einer Persistenz oder eines Rezidivs im Studienzeitraum mehrfach im KH MM operiert, davon vier Patienten zweimal und ein Patient dreimal. In zwei Fällen erfolgte bei einem Zweiteingriff eine videoassistierte Thorakoskopie (VATS) aufgrund einer Nebenschilddrüse in ektopter Lage. Diese wurden in die Datenanalyse miteingeschlossen. Die Studienpopulation beinhaltet somit 152 Patienten mit renalem HPT, an denen insgesamt 158 Eingriffe zur (Teil-)Entfernung der Nebenschilddrüsen durchgeführt wurden.

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt.

2.2 Datenerfassung

Definierte im Behandlungsverlauf gewonnene Patientendaten wurden retrospektiv und anonymisiert entsprechend eines Datenerfassungsbogens (siehe Anhang) erfasst. Alle Verlaufsdaten zu Laborparametern, Komplikationen und Medikation beziehen sich auf den Zeitraum des perioperativen Krankenhausaufenthaltes im KH MM vom Aufnahme- bis zum Entlasstag.

Tabelle 3: Für die Studie erfasste Daten und deren Kategorisierung.

Patienten- charakteristika	Geschlecht, Alter, renale Grunderkrankung, Nebenschilddrüsenerkrankung, Schilddrüsenerkrankung, Dialyseart und -dauer, Anzahl bisheriger Nierentransplantationen, zervikale Voroperationen	
Perioperatives Management	ASA-Score ¹ , operatives Verfahren, Operationsdauer, Anzahl und Lokalisation aufgefundener und entfernter Nebenschilddrüsen, Kryokonservierung, simultane Schilddrüsenoperation	
Postoperatives Management	Anzahl der postoperativen Krankenhaustage, Anzahl der Nächte auf Intensivstation, Entlassmodalitäten (Entlassung nach Hause oder Krankenhausverlegung mit Verlegungsgrund)	
Komplikationen	Spezifisch	Nervus laryngeus recurrens Parese (NLRP), Hypokalzämie
	Unspezifisch	Kardiale, pulmonale, zerebrale, vaskuläre und renale Komplikationen, Nachblutung, Wundinfektion, Infekt, Sonstige
	Mortalität	Versterben mit Versterbensursache
Laborparameter	Intaktes Parathormon (PTH), Serum-Gesamtkalzium	
Medikation	Vitamin D-Präparate, Phosphatbinder, Kalzिमimetika, orale und intravenöse Kalziumsubstitution	

¹ ASA-Score: Klassifikation des Gesundheitsstatus des Patienten nach der American Society of Anesthesiologists (ASA)

2.3 Definition des tertiären Hyperparathyreoidismus

Die für die weitere Analyse verwendete Differenzierung zwischen sHPT und tHPT erfolgte retrospektiv anhand des Kalziumwertes bei Aufnahme. Ein renaler HPT ohne Hyperkalzämie bei Aufnahme wurde definiert als sHPT und ein renaler HPT mit Hyperkalzämie als tHPT.

2.4 Zielgrößen

2.4.1 Primärer Endpunkt

Als primärer Endpunkt wurde die Komplikationsrate definiert. Erfasst wurden operationsspezifische und unspezifische Komplikationen sowie die Mortalität im Verlauf des perioperativen Krankenhausaufenthaltes (siehe auch 2.2).

Als spezifische Komplikationen der PTx wurden die Anzahl der N. laryngeus recurrens Paresen (NLRP) und die Häufigkeit und Ausprägung der postoperativen Hypokalzämie erfasst.

Als unspezifische Komplikationen wurden alle kardialen, pulmonalen, zerebralen, vaskulären und renalen Ereignisse, Nachblutungen, Wundinfektionen und allgemeine Infektionen sowie wegen aufgetretener Komplikationen erfolgte Krankenhausverlegungen erfasst.

Kalzium

Erhoben wurde das Gesamtkalzium im Serum am Aufnahme- und Entlasstag sowie der niedrigste Serumkalziumwert im postoperativen Verlauf. Um die Ausprägung und Häufigkeit der postoperativen Hypokalzämie zu quantifizieren, wurden vier Zielbereiche definiert. Da insbesondere im früh-postoperativen Verlauf nach PTx bei einem Großteil der Patienten mit renalem HPT eine Hypokalzämie zu erwarten ist [57], wurde der hypokalzämie Bereich weiter aufgeteilt in eine weniger stark („leichte“) und stärker ausgeprägte („schwere“) Hypokalzämie (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Definierte Zielbereiche des Serum-Gesamtkalziums. Interpretation: Erfolg (+), Teilerfolg (+/-) und Misserfolg (-).

Zielbereich	Beschreibung	Interpretation
$\leq 1,79 \text{ mmol/l}$	Schwere Hypokalzämie	-
1,8 – 2,19 mmol/l	Leichte Hypokalzämie	+/-
2,2 – 2,65 mmol/l	Kalzium im Normbereich	+
$> 2,65 \text{ mmol/l}$	Hyperkalzämie	-

2.4.2 Sekundärer Endpunkt

Als sekundärer Endpunkt und Maß für die Effektivität des Eingriffs wurde die PTH-Reduktion definiert.

Um den zeitlichen Verlauf der PTH-Reduktion darzustellen, wurde das PTH am Aufnahmetag, vor Operationsbeginn (0-Minuten-Wert), 10 und 20 Minuten nach Entfernung der Nebenschilddrüsen (10-Minuten-Wert und 20-Minuten-Wert), am Abend des Operationstages sowie an jedem konsekutiven Tag bis zum Entlasstag erhoben.

Des Weiteren wurden für die PTH-Werte fünf Zielbereiche definiert (siehe Tabelle 5). Als Erfolg (+) wurde ein postoperativer Abfall des PTH in den Normbereich oder in den nachweisbaren Zielbereich unterhalb des Normbereichs gewertet. Als Teilerfolg (+/-) wurde ein Abfall des PTH in einen definierten Zielbereich oberhalb des Normbereichs oder in den laborchemisch nicht mehr nachweisbaren Bereich gewertet. Als Misserfolg (-) wurde ein mangelhafter Abfall bzw. Persistieren des PTH-Wertes deutlich oberhalb des Normbereichs gewertet.

Tabelle 5: Definierte Parathormon (PTH) Zielbereiche. Interpretation: Erfolg (+), Teilerfolg (+/-), Misserfolg (-).

Zielbereich	Beschreibung	Interpretation
< 2,5 pg/ml	PTH nicht nachweisbar	+/-
2,5 – 14,9 pg/ml	PTH unterhalb des Normbereichs	+
15 – 65 pg/ml	PTH im Normbereich	+
65,1 – 300 pg/ml	PTH oberhalb des Normbereichs	+/-
> 300 pg/ml	PTH weit oberhalb des Normbereichs	-

Bestimmung des Parathormons im Labor

Die Bestimmung des biologisch aktiven intakten PTH im Labor erfolgte durch den cobas® e 411 Analyzer mittels Elecsys PTH (1-84) Assay, einem Test der zweiten Generation. In der Routine (prä- und postoperativ) erfolgte die Messung aus dem Serum nach zehnmütigem Stehen und zehnmütigem Zentrifugieren. Intraoperativ erfolgte die Messung aus dem EDTA-Blut nach sofortigem viermütigem Zentrifugieren. In beiden Fällen dauerte die Messung neun Minuten und der Normbereich für PTH betrug 15 - 65 pg/ml.

2.5 Chirurgisches Vorgehen

Die Indikation zur PTx wurde in enger Rücksprache mit dem behandelnden Nephrologen und dem betroffenen Patienten gestellt. Eine präoperative Lokalisationsdiagnostik der Nebenschilddrüsen erfolgte in Form einer hausinternen Sonographie durch den behandelnden Chirurgen. Im Falle eines präoperativen Verdachts auf eine ektopische Nebenschilddrüse und vor Rezidiveingriffen wurde eine externe Lokalisationsdiagnostik mittels Szintigraphie, MRT oder CT erwogen. Für dialysepflichtige Patienten bestand die Möglichkeit an das benachbarte Dialysezentrum angebunden zu werden und die Operation fand bis auf begründete Ausnahmen an einem dialysefreien Tag statt.

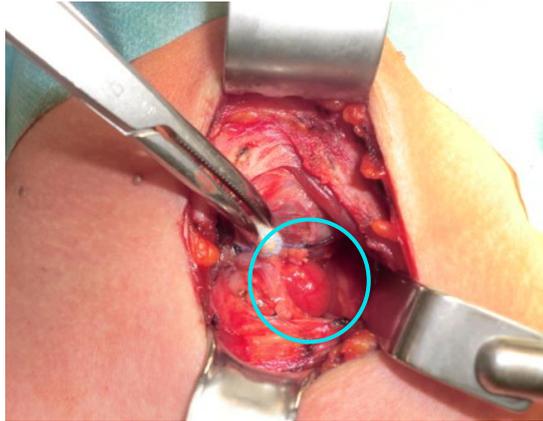


Abbildung 5: Durchführung einer subtotalen Parathyreoidektomie am Krankenhaus Martha-Maria in München mittels bilateraler zervikaler Exploration. Dargestellt und markiert ist die linke untere hyperplastische Nebenschilddrüse in situ.



Abbildung 6: Ergebnis einer 3,5 Resektion mit in situ verbliebenem Rest der rechten unteren Nebenschilddrüse. Dargestellt ist der typische Befund einer asymmetrischen Nebenschilddrüsenhyperplasie bei renalem sekundärem Hyperparathyroidismus.

Alle zwischen 2016 und 2019 im KH MM operierten Patienten mit renalem HPT erhielten entweder eine sPTx oder tPTx. Die PTx erfolgte in Vollnarkose. Im Falle eines Ersteingriffs wurde in der Regel eine bilaterale zervikale Exploration mit sPTx gewählt. Im Falle eines Rezidiveingriffs erfolgte abhängig von der Anzahl und Lage der verbliebenen Nebenschilddrüsen entweder eine bilaterale oder unilaterale zervikale Exploration, eine offene fokussierte PTx (mit oder ohne Sternotomie) oder eine VATS. Standardmäßig wurde bei jedem Eingriff die Funktion des N. laryngeus recurrens mittels intermittierendem intraoperativen Neuromonitoring überprüft. Die Identifikation hyperplastischer Nebenschilddrüsen erfolgte makroskopisch durch Beurteilung von Größe, Konsistenz, Form und Farbe und histologisch mittels intraoperativer Schnellschnittuntersuchung. Des Weiteren erfolgten intraoperative PTH-Messungen zu definierten Zeitpunkten nach mutmaßlich erfolgreicher Operation. Im Falle eines ungenügenden PTH-Abfalls wurde nach überzähligen Nebenschilddrüsen gesucht. Abhängig von der Indikation erfolgte simultan eine Operation an der Schilddrüse. Postoperativ erfolgten bei allen Patienten engmaschige Kontrollen des Serumkalziumspiegels. Eine Kalziumsubstitution wurde je nach Bedarf oral oder intravenös verabreicht. Sowohl prä- als auch postoperativ fand standardmäßig eine Vorstellung zur indirekten Laryngoskopie bei einem Hals-Nasen-Ohren-Arzt zum Ausschluss einer NLRP statt.

2.6 Statistische Auswertung

Bei der beschriebenen Studie handelte es sich um eine retrospektive monozentrische Fallstudie. Die Datensammlung und Darstellung quantitativer Merkmale erfolgte mit *Microsoft Excel 2013* und *365*, die statistische Analyse mit *IBM SPSS Statistics 23*.

Kategoriale Variablen wurden als Anzahl (n) und Prozent (%) angegeben. Für Vergleiche zwischen kategorialen Variablen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Metrische Variablen wurden mit dem Shapiro-Wilk Test auf Normalverteilung geprüft. Normalverteilte Daten wurden mit Mittelwert \pm Standardabweichung, nicht normalverteilte Daten mit Median und Interquartilsabstand (25 % – 75 % Quartil) angegeben. Für Vergleiche zwischen zwei Stichproben wurde für nicht-normalverteilte Daten der Man-Whitney-U-Test verwendet. Bei dem Man-Whitney-U-Test wurden die Verteilungen der beiden Gruppen mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Für Vergleiche innerhalb einer Stichprobe (Vorher-Nachher-Vergleiche) wurde der gepaarte t-Test verwendet. Als signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ angesehen.

Da es im Studienzeitraum zu Mehrfacheingriffen kam, wurden insgesamt mehr Eingriffe erfasst als Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Um die für vergleichende Tests zwischen zwei Gruppen (z.B. Man-Whitney-U-Test und exakter Test nach Fisher) nötige Voraussetzung der Unabhängigkeit der Messungen zu erfüllen, wurden für diese Tests nur erst- bzw. einmalig operierte Patienten ($n = 152$) herangezogen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 152 Patienten in die Studie eingeschlossen und 158 Erst- und Rezidiveingriffe erfasst. Fünf Patienten wurden im Studienzeitraum mehrfach im KH MM operiert, davon vier Patienten zweimal und ein Patient dreimal. Das mittlere Alter bei Eingriff lag bei 55 (± 14) Jahren und 58 (38,2 %) aller Patienten waren weiblich.

Renale Grunderkrankung

Eine Übersicht über die Art und Häufigkeit der beschriebenen renalen Grunderkrankungen ursächlich für den renalen HPT bei Patienten in der untersuchten Stichprobe liefert Tabelle 6.

Tabelle 6: Art und Häufigkeit renaler Grunderkrankungen in der untersuchten Stichprobe (n = 152).

Beschriebene renale Grunderkrankung	n (%)
Diabetische Nephropathie	20 (13,2)
Polyzystische Nierenerkrankung	17 (11,2)
Immunglobulin A Nephropathie	17 (11,2)
Hypertensive Nephropathie	16 (10,5)
Chronische Glomerulonephritis	14 (9,2)
Schrumpfnieren unklarer Genese	8 (5,3)
Obstruktive Nephropathie	5 (3,3)
Fokal segmentale Glomerulosklerose	4 (2,6)
Membranoproliferative Glomerulonephritis	4 (2,6)
Lupus erythematodes	4 (2,6)
Alport Syndrom	4 (2,6)
Kongenitale Dysplasie	3 (2,0)

Pilzvergiftung	2 (1,3)
Interstitielle Nephropathie	2 (1,3)
Nierenarterienstenose	2 (1,3)
Thrombotische Mikroangiopathie	2 (1,3)
Antiphospholipid-Syndrom	2 (1,3)
Andere oder unbekannt	26 (17,1)

Nierenersatzverfahren

Zum Zeitpunkt ihres Eingriffs waren 137 (86,7 %) Patienten dialysepflichtig, im Median seit 5 (2 – 7) Jahren (siehe Tabelle 7). 130 (94,9 %) der dialysepflichtigen Patienten unterzogen sich einer Hämodialyse, 7 (5,1 %) einer Peritonealdialyse. 44 (27,8 %) aller Patienten waren zum Zeitpunkt des Eingriffs mindestens einmal nierentransplantiert. Bei 32 (20,3 %) Patienten bestand zum Zeitpunkt der PTx ein Transplantatversagen mit erneuter Dialysepflicht. Die restlichen 9 (5,7 %) Patienten hatten zum Zeitpunkt des Eingriffs eine chronische, aber noch nicht dialysepflichtige Nierenerkrankung von mindestens Grad 3 und waren nicht nierentransplantiert.

Tabelle 7: Übersicht über die Art des Nierenersatzverfahrens: Dialyse und/oder Zustand nach Nierentransplantation (NTx) sowie Zeitraum seit Beginn der Dialyse in Jahren.

		Dialyse			Gesamt (n (%))
		Ja (n (%))	Seit (Jahren)	Nein (n (%))	
NTx	Ja	32 (20,3)	3 (1 – 7)	12 (7,6)	44 (27,8)
	Nein	105 (66,5)	5 (3 – 7)	9 (5,7)	114 (72,2)
Gesamt		137 (86,7)	5 (2 – 7)	21 (13,3)	158 (100)

Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Zum Zeitpunkt ihres Eingriffs zeigten 128 (81 %) Patienten einen sHPT, definiert als renaler HPT ohne Hyperkalzämie und 30 (19 %) Patienten einen tHPT, definiert als renaler HPT mit Hyperkalzämie.

ASA-Klassifikation

Die Mehrzahl der Patienten (136 bzw. 86,1 %) wurde präoperativ als ASA III klassifiziert (siehe Tabelle 8). Kein Patient wurde niedriger als ASA II oder höher als ASA IV eingestuft.

Tabelle 8: Anzahl der präoperativ als ASA II bis IV klassifizierten Patienten (n = 158).

ASA Klassifikation	n (%)
ASA II	11 (7)
ASA III	136 (86,1)
ASA IV	11 (7)

Präoperative Medikation

Die präoperative Medikation beinhaltete bei 132 (83,5 %) Patienten Phosphatbinder, bei 98 (62,0 %) Patienten Vitamin D-Analoga und bei 105 (66,5 %) Patienten Kalzिमimetika. 85 (53,8 %) Patienten erhielten Cinacalcet (Mimpara®), im Median in einer Dosierung von 90 (60 – 90) mg pro Tag. 20 (12,7 %) Patienten erhielten Etelcalcetide (Parsabiv®), in einer mittleren Dosierung von 9,3 (\pm 3,2) mg intravenös dreimal wöchentlich bei Dialyse.

3.2 Operationscharakteristika

Operatives Verfahren und Operationsdauer

Bei 149 (94,3 %) Eingriffen erfolgte eine sPTx und bei 9 (5,7 %) Eingriffen eine tPTx. Die Operationsdauer (Schnitt-Naht-Dauer) betrug im Median 100 (75 – 124) Minuten.

Tabelle 9: Operationsdauer (OP-Dauer) in Minuten bei subtotaler (sPTx) und totaler Parathyreoidektomie (tPTx).

	n (%)	OP-Dauer (Minuten)
sPTx	149 (94,3)	100 (75 – 123)
tPTx	9 (5,7)	124 (81 – 201)
Gesamt	158 (100)	100 (75 – 124)

Erst- und Rezidiveingriffe

136 (86,1 %) Operationen waren Ersteingriffe an den Nebenschilddrüsen (siehe Tabelle 10). In 20 (12,7 %) Fällen handelte es sich um Rezidiveingriffe bei Zustand nach sPTx (19 bzw. 95 %) oder PTx mit AT (1 bzw. 5 %). 2 (1,3 %) weitere Eingriffe waren Rezidiveingriffe nach akzidenteller Entfernung einer Nebenschilddrüse bei einem früheren Schilddrüseneingriff bzw. einer Neck Dissection. Im Median waren seit der letzten Operation 6 (1 – 15) Jahre vergangen.

Tabelle 10: Operationsdauer (OP-Dauer) in Minuten bei Erst- und Rezidiveingriffen.

	n (%)	OP-Dauer (Minuten)
Ersteingriffe	136 (86,1)	100 (76 - 123)
Rezidiveingriffe	22 (13,9)	100 (64 - 173)
Gesamt	158 (100)	100 (75 – 124)

Tabelle 11: Häufigkeit der gewählten Operationsmethode (OP-Methode) und Art der Parathyreoidektomie (PTx-Art) bei Erst- und Rezidiveingriffen. BCE: bilaterale zervikale Exploration, UCE: unilaterale zervikale Exploration, VATS: videoassistierte Thorakoskopie, PTx: Parathyreoidektomie, sPTx: subtotale Parathyreoidektomie, tPTx: totale Parathyreoidektomie.

	n (%)	OP-Methode	n (%)	PTx-Art	n (%)
Ersteingriffe	136 (86,1)	BCE		sPTx	132 (83,5)
				tPTx	4 (2,5)
Rezidiveingriffe	22 (13,9)	Offene, fokussiere PTx	12 (7,6)	sPTx	11 (7)
				tPTx	1 (0,6)
		BCE	4 (2,5)	sPTx	4 (2,5)
		UCE	2 (1,3)	sPTx	2 (1,3)
		Sternotomie	2 (1,3)	tPTx	2 (1,3)
		VATS	2 (1,3)	tPTx	2 (1,3)

Anzahl aufgefundener und entfernter Nebenschilddrüsen

Bei den 136 Ersteingriffen wurden in 126 (92,6 %) Fällen vier Nebenschilddrüsen aufgefunden. In 5 (3,7 %) Fällen wurde eine überzählige fünfte Nebenschilddrüse ausfindig gemacht. In ebenso vielen Fällen (5 bzw. 3,7 %) wurden nur drei Nebenschilddrüsen aufgefunden. Bei 4 (2,9 %) Ersteingriffen wurde eine ektopie Nebenschilddrüse aufgefunden und entfernt. Bei 117 (86 %) Ersteingriffen wurde ein Rest von 0,5 Nebenschilddrüsen in situ belassen.

Bei den 22 Rezidiveingriffen wurde am häufigsten eine verbliebene Nebenschilddrüse bzw. ein Nebenschilddrüsenrest (16 bzw. 72,7 %) ausfindig gemacht und (teil-)entfernt. In 6 (27,3 %) Fällen handelte es sich dabei um eine ektop gelegene Nebenschilddrüse.

Simultane Schilddrüsenoperation

Bei 97 (61,4 %) Eingriffen erfolgte simultan zur PTx eine Operation an der Schilddrüse. Bei 42 (43,3 %) dieser Simultaneingriffe handelte es sich um eine Hemithyreoidektomie, bei 39 (40,2 %) um eine totale Thyreoidektomie und bei 16 (16,5 %) um eine subtotale Strumaresektion. Gründe für eine simultane Schilddrüsenoperation waren verschiedene Formen von Strumen (Struma diffusa, nodosa oder diffusa et nodosa Grad 0 bis 3, 90 bzw. 92,8 %) von denen sich histologisch 4 (4,1 %) als papilläre Schilddrüsenkarzinome herausstellten, 2 (2,1 %) Fälle von Autoimmunthyreoiditis und 5 (5,2 %) Fälle intrathyreoidaler Nebenschilddrüsen ohne weitere Schilddrüsenpathologie.

Um die Operationsdauer zwischen Patienten mit und ohne simultaner Schilddrüsenoperation zu vergleichen, wurde ein Man-Whitney-U-Test für alle im Studienzeitraum erst- bzw. einmalig operierten Patienten (n = 152) berechnet (siehe Tabelle 12). Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich voneinander (Kolmogorov-Smirnov, $p < 0,05$). Es gab einen signifikanten Unterschied in der Operationsdauer zwischen den beiden Gruppen ($p < 0,001$).

Tabelle 12: Operationsdauer (OP-Dauer) bei Parathyreoidektomien (PTx) mit und ohne simultaner Schilddrüsenoperation (SD-OP) aller im Studienzeitraum erst- bzw. einmalig operierten Patienten (n = 152).

	n (%)	OP-Dauer
PTx ohne SD-OP	56 (36,8)	67 (58 – 85)
PTx mit SD-OP	96 (63,2)	114 (94 – 134)
Gesamt	152 (100)	99 (75 – 123)

Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Der postoperative Krankenhausaufenthalt dauerte im Median 4 (3 – 5) Tage. Regelhaft erfolgte postoperativ eine Überwachung auf der Intensivstation für eine Nacht. 14 (8,9 %) Patienten verbrachten mehr als eine Nacht auf der Intensivstation, im Median 2 (2 – 3) Nächte. Bei 143 (90,5 %) Patienten erfolgte

nach dem Eingriff die geplante Entlassung nach Hause, bei 14 (8,9 %) Patienten erfolgte eine geplante (5 bzw. 3,2 %) oder ungeplante (9 bzw. 5,7 %) Verlegung auf eine nicht-chirurgische Station.

3.3 Primärer Endpunkt: Komplikationsraten und Mortalität

3.3.1 Spezifische Komplikation: Recurrensparese

Bei der postoperativen HNO-ärztlichen Untersuchung zeigte sich bei 3 (1,9 %) Patienten eine einseitige und bei einem Patienten (0,6 %) eine beidseitige Parese des N. laryngeus recurrens (NLRP). Dies entspricht in der Summe einer NLRP bei 5 (1,6 %) von insgesamt 316 gefährdeten Nerven (siehe Tabelle 13).

Bei 6 (3,8 %) Patienten entfiel die postoperative HNO-ärztliche Kontrolluntersuchung, klinisch wurden jedoch bei keinem dieser Patienten Auffälligkeiten (z.B. Heiserkeit oder Atembeschwerden) beschrieben.

Tabelle 13: Häufigkeit der Nervus laryngeus recurrens Paresen (NLRP) in unterschiedlichen Untergruppen. sPTx: subtotale Parathyreoidektomie, tPTx: totale Parathyreoidektomie, PTx: Parathyreoidektomie, SD-OP: Schilddrüsenoperation.

	Patienten n (%)	Gefährdete Nerven n (%)	NLRP n (%)²
Ersteingriffe	136 (86,1)	272 (86,1)	4 (1,5)
Rezidiveingriffe	22 (13,9)	44 (13,9)	1 (2,3)
<hr/>			
sPTx	149 (94,3)	298 (94,3)	5 (1,7)
tPTx	9 (5,7)	18 (5,7)	0 (0)
<hr/>			
PTx ohne SD-OP	61 (38,6)	122 (38,6)	0 (0)
PTx mit SD-OP	97 (61,4)	194 (61,4)	5 (2,6)
<hr/>			
Gesamt	158 (100)	316 (100)	5 (1,6)

² Prozent der gefährdeten Nerven.

Zum Vergleich der Auftretenshäufigkeit von Recurrensparesen pro gefährdete Nerven in den verschiedenen Untergruppen wurden exakte Tests nach Fisher unter Einschluss aller im Studienzeitraum erst- bzw. einmalig operierten Patienten ($n = 152$, gefährdete Nerven = 304, NLRP = 5 (1,6 %)) berechnet. Es ergab sich in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Auftretenshäufigkeit von Recurrensparesen ($p > 0,05$).³

3.3.2 Spezifische Komplikation: Postoperative Hypokalzämie

Postoperativ entwickelten 139 (88,0 %) Patienten eine Hypokalzämie, der niedrigste postoperative Serumkalziumwert lag bei 65 (41,1 %) Patienten unter 1,8 mmol/l. Am Entlasstag lag noch bei 111 (70,3 %) Patienten eine Hypokalzämie vor, bei 31 (19,6 %) davon unter 1,8 mmol/l (siehe Tabelle 14). 117 (74,1 %) Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung eine Kalziumsubstitution.

Der durchschnittliche Serumkalziumwert bei Aufnahme betrug 2,4 ($\pm 0,25$) mmol/l und bei Entlassung 2,04 ($\pm 0,27$) mmol/l. Der niedrigste postoperative Serumkalziumwert betrug im Mittel 1,84 ($\pm 0,30$) mmol/l (siehe Abbildung 7). Die Kalziumwerte waren signifikant niedriger im postoperativen Verlauf und am Entlasstag als am Aufnahmetag ($p < 0,001$). Am Entlasstag waren die Kalziumwerte im Durchschnitt signifikant höher als die niedrigsten Werte im postoperativen Verlauf ($p < 0,001$).

³ Siehe Tabelle 21 im Anhang für eine detaillierte Darstellung der Daten für $n = 152$.

Tabelle 14: Anzahl der Patienten pro definiertem Kalzium-Zielbereich im perioperativen Verlauf (Aufnahmetag, niedrigster Wert postoperativ, Entlasstag).

Zielbereich	Aufnahmetag n (%)	Niedrigster Wert n (%)	Entlasstag n (%)
< 1,8 mmol/l	1 (0,6)	65 (41,1)	31 (19,6)
1,8 – 2,19 mmol/l	29 (18,4)	74 (46,8)	80 (50,6)
2,2 – 2,65 mmol/l	98 (62,0)	19 (12,0)	46 (29,1)
> 2,65 mmol/l	30 (19,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

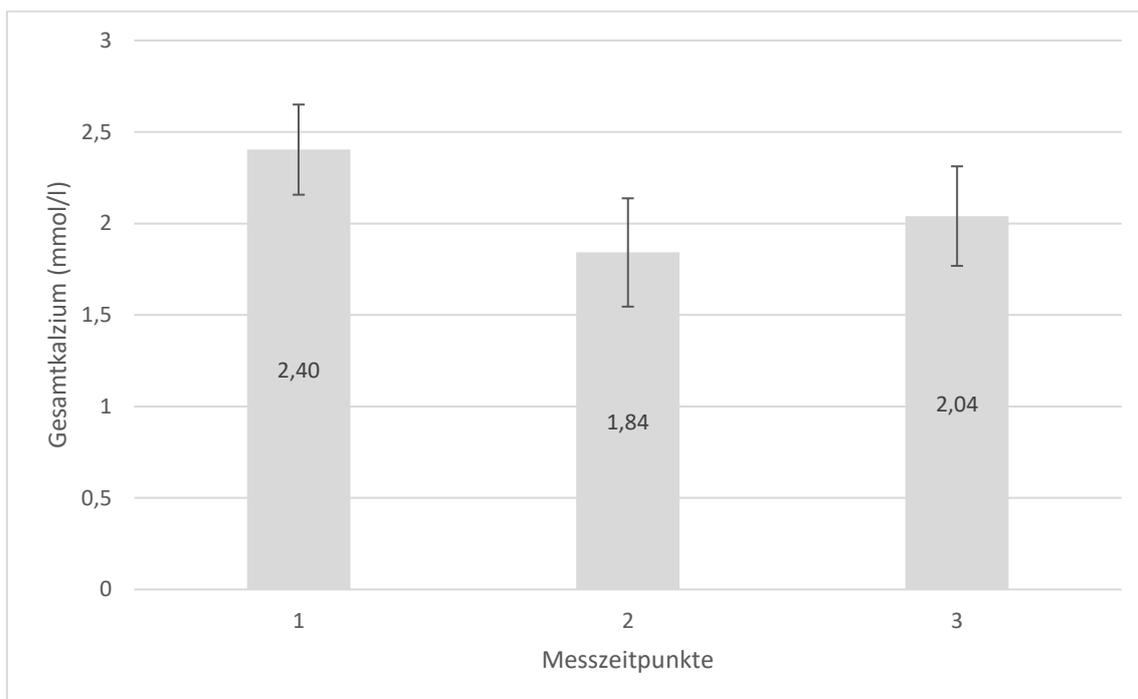


Abbildung 7: Serumkalziumwerte (Mittelwert \pm Standardabweichung) zu folgenden Messzeitpunkten: (1) Aufnahmetag, (2) niedrigster Wert postoperativ, (3) Entlasstag. Normbereich für Gesamtkalzium: 2,2 – 2,65 mmol/l.

Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Patienten mit einer postoperativ aufgetretenen schweren Hypokalzämie mit Werten $< 1,8$ mmol/l hatten im Median einen Krankenhausaufenthalt von 5 (4 – 6) Tagen. Patienten mit leichter Hypokalzämie ($\geq 1,8$ mmol/l) oder Normokalzämie hatten im Median einen Krankenhausaufenthalt von 4 (3 – 4) Tagen (siehe Abbildung 8).

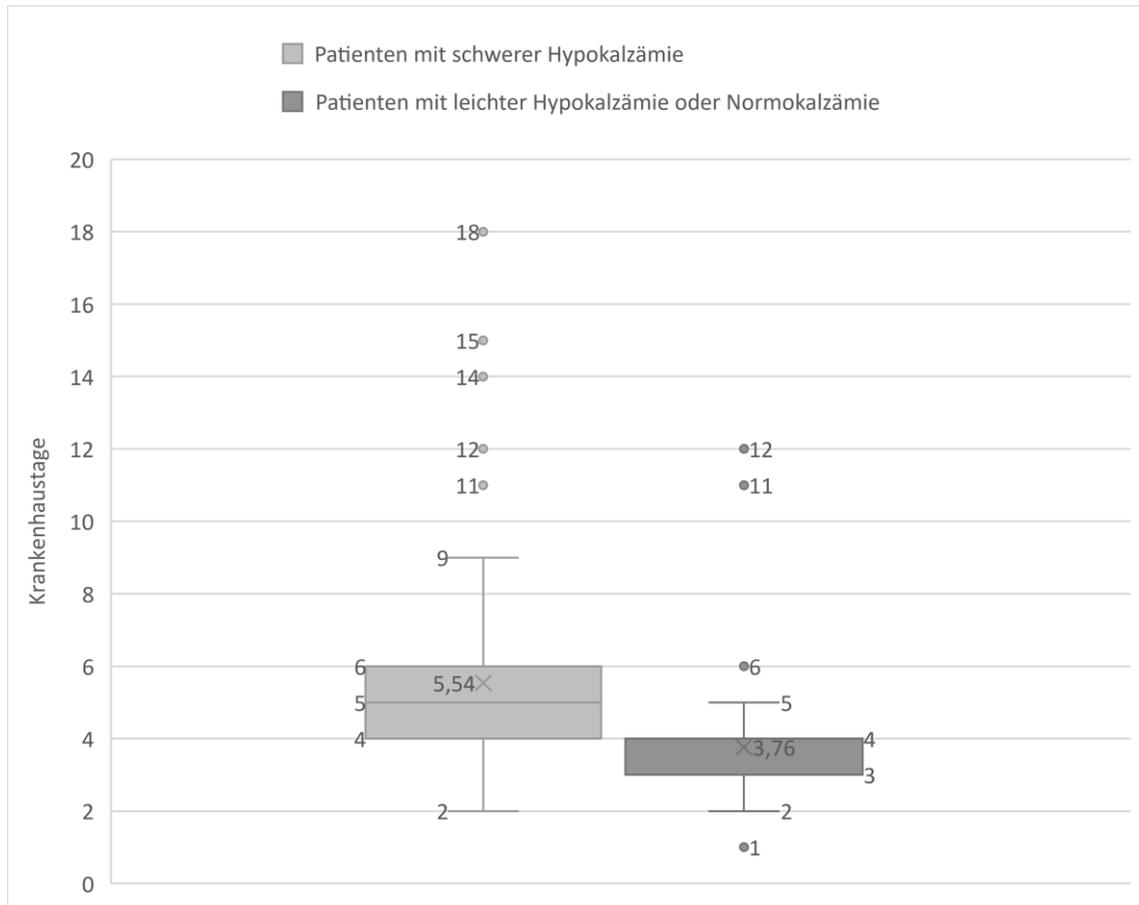


Abbildung 8: Anzahl der postoperativen Krankenhaustage bei Patienten mit schwerer Hypokalzämie und Patienten mit leichter Hypokalzämie oder Normokalzämie (n = 158).⁴

Um zu überprüfen, ob sich die postoperative Dauer des Krankenhausaufenthaltes zwischen Patienten mit und ohne schwere Hypokalzämie im postoperativen Verlauf unterschied, wurde ein Man-Whitney-U-Test für alle im Studienzeitraum erst- bzw. einmalig operierten Patienten

⁴ Siehe Abbildung 13 im Anhang für eine vergleichende Darstellung der Daten für n = 152.

(n = 152) berechnet. Die Verteilungen der beiden Gruppen waren unterschiedlich (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$). Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen der Anzahl der postoperativen Krankenhaustage zwischen Patienten mit und ohne schwerer Hypokalzämie im postoperativen Verlauf ($p < 0,001$).

Nächte auf der Intensivstation

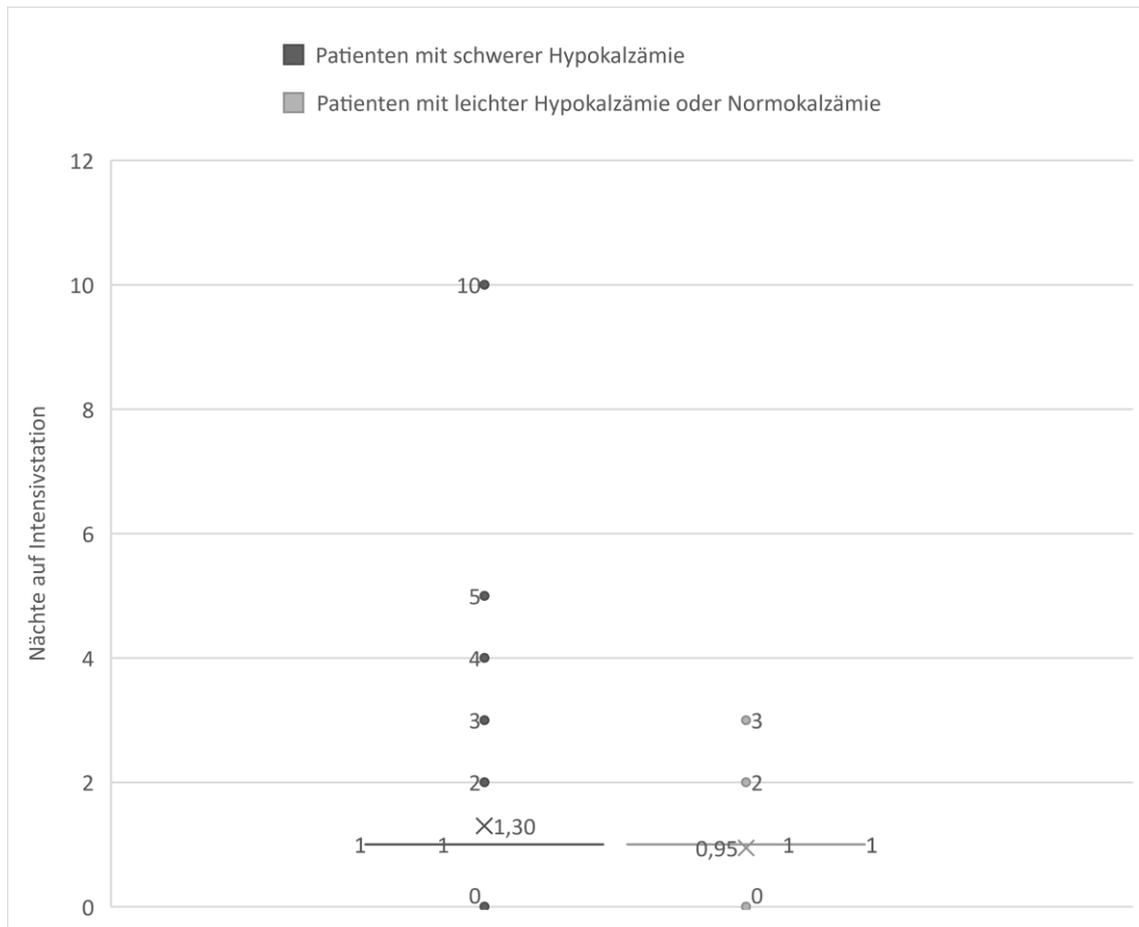


Abbildung 9: Anzahl der auf der Intensivstation verbrachten Nächte bei Patienten mit schwerer Hypokalzämie im Vergleich zu Patienten mit leichter Hypokalzämie oder Normokalzämie im postoperativen Verlauf (n = 158).⁵

Sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne schwere Hypokalzämie verbrachten im Median eine Nacht (1 – 1) auf der Intensivstation (siehe Abbildung 9). Insgesamt verbrachten 9 Patienten mit schwerer Hypokalzämie mehr als eine Nacht auf der Intensivstation (fünf Patienten 2 Nächte und jeweils ein Patient 3, 4 oder 5 Nächte). Ein Patient verbrachte mit einer passageren Nervus phrenicus

⁵ Siehe Abbildung 13 im Anhang für eine vergleichende Darstellung der Daten für n = 152.

Parese bei Zustand nach Sternotomie 10 Nächte auf der Intensivstation und insgesamt 18 Tage im Krankenhaus (siehe 3.3.3).

Zwischen allen im Studienzeitraum erst- bzw. einmalig operierten Patienten (n = 152) unterschieden sich die Anzahl der auf der Intensivstation verbrachten Nächte zwischen Patienten mit und ohne schwere Hyperkalzämie nicht signifikant (Man-Whitney-U-Test, $p = 0,087$). Die Verteilungen der beiden Gruppen waren unterschiedlich (Kolmogorov-Smirnov $p < 0,05$).

3.3.3 Unspezifische Komplikationen

In Tabelle 15 sind alle intra- und postoperativ aufgetretenen unspezifischen Komplikationen nach PTx bei Patienten mit renalem HPT aufgelistet.

Tabelle 15: Häufigkeit unspezifischer Komplikationen nach Parathyreoidektomie und Anzahl dadurch bedingter ungeplanter Verlegung auf eine nicht-chirurgische Normal- oder Intensivstation.

Unspezifische Komplikationen	n (%)	Verlegungen (%)
Kardiale Ereignisse	3 (1,9)	2 (1,3)
Pulmonale Ereignisse	3 (1,9)	2 (1,3)
Zerebrale Ereignisse	2 (1,3)	1 (0,6)
Vaskuläre Ereignisse	2 (1,3)	2 (1,3)
Renale Ereignisse	2 (1,3)	1 (0,6)
Nachblutung	1 (0,6)	0 (0)
Wundinfekt	0 (0)	0 (0)
Andere Infektionen	4 (2,5)	1 (0,6)
Summe	17 (10,8)	9 (5,7)

Kardiale Ereignisse (3 (1,9 %)) beinhalteten zwei Fälle maligner Herz-Rhythmus-Störungen und eine Reanimation. Maligne Herz-Rhythmus-Störungen beinhalteten einen Fall von Kammerflimmern und einen Fall von persistierender schwerer Bradykardie mit konsekutiver Verlegung auf eine internistische Station. Die Reanimation erfolgte bei Verdacht auf Myokardinfarkt mit notfallmäßiger Verlegung auf eine kardiologische Intensivstation.

Pulmonale Ereignisse (3 (1,9 %)) beinhalteten zwei Patienten mit respiratorischer Insuffizienz, von denen ein Patient bei Verdacht auf Lungenarterienembolie auf eine internistische Station verlegt wurde und der zweite Patient bei Zustand nach Sternotomie eine passagere einseitige Parese des Nervus phrenicus aufwies. Ein weiterer Patient wurde wegen einer im Krankenhaus erworbenen Pneumonie auf eine pneumonologische Station verlegt.

Zerebrale Ereignisse (2 (1,3 %)) beinhalteten einen Apoplex und einen epileptischen Anfall. Ein im postoperativen Verlauf mittels kranialer Computertomographie bestätigter Apoplex führte bei einem Patienten zur Verlegung auf eine Stroke Unit. Bei einem anderen Patienten kam es postoperativ bei vorbekannter Epilepsie zu einem tonisch-klonischen Anfall, der medikamentös unterbrochen werden konnte.

Vaskuläre Ereignisse (2 (1,3 %)) beinhalteten den Verschluss des Dialyseshunt, der bei zwei Patienten eine Verlegung zur Shuntrevision erforderlich machte.

Eine akute renale Funktionsverschlechterung (2 (1,3 %)) machte bei einem Patienten eine Akutdialyse mit Überwachung auf der Intensivstation und bei einem weiteren Patienten die Verlegung auf eine nephrologische Station erforderlich.

Eine Nachblutung mit Notwendigkeit einer operativen Wundrevision und Blutstillung trat bei einem Patienten auf (0,6 %).

Zu einer Wundinfektion mit Notwendigkeit einer operativen Wundrevision kam es im Studienzeitraum nicht.

Vier Patienten (2,5 %) entwickelten im postoperativen Verlauf anderweitige Infektionen, die mit Antibiotika behandelt wurden. Bei einem Patienten wurde eine Cholezystitis, bei einem weiteren Patienten eine Sigmadivertikulitis festgestellt. In zwei Fällen blieb die Ursache unklar, ein Patient wurde zur weiteren Diagnostik und Behandlung auf eine internistische Station verlegt.

Vergleich zwischen den Untergruppen

Tabelle 16 liefert eine Übersicht über die unterschiedlichen Häufigkeiten aller unspezifischer Komplikationen in den verschiedenen Untergruppen.

Tabelle 16: Häufigkeiten unspezifischer Komplikationen in verschiedenen Untergruppen: Ersteingriffe versus Rezidiveingriffe, Patienten mit subtotaler (sPTx) versus totaler Parathyreoidektomie (tPTx), Parathyreoidektomie (PTx) mit versus ohne simultane Schilddrüsenoperation (SD-OP), Patienten mit versus ohne schwere Hypokalzämie im postoperativen Verlauf (definiert als Serum-Gesamtkalzium < 1,8 mmol/l).

	Patienten n (%)	Unspezifische Komplikationen n (%)
Ersteingriffe	136 (86,1)	15 (11)
Rezidiveingriffe	22 (13,9)	2 (9,1)
sPTx	149 (94,3)	13 (8,7)
tPTx	9 (5,7)	4 (44,4)
PTx ohne SD-OP	61 (38,6)	8 (13,1)
PTx mit SD-OP	97 (61,4)	9 (9,3)
Schwere Hypokalzämie	65 (41,1)	8 (12,3)
Keine schwere Hypokalzämie	93 (58,9)	9 (9,7)
Gesamt	158 (100)	17 (10,8)

Zum Vergleich der Auftretenshäufigkeiten unspezifischer Komplikationen in den verschiedenen Untergruppen wurden exakte Tests nach Fisher unter Einschluss aller im Studienzeitraum erst- bzw. einmalig operierten Patienten ($n = 152$, unspezifische Komplikationen = 15 (9,9 %)) berechnet. Dort ergab sich in keiner der aufgeführten Untergruppen ein signifikanter Unterschied zwischen den Auftretenshäufigkeiten unspezifischer Komplikationen nach PTx ($p > 0,05$).⁶

3.3.4 Mortalität

Die Mortalität aller in die Studie eingeschlossenen Patienten im Verlauf ihres Krankenhausaufenthaltes auf der chirurgischen Normal- und Intensivstation im KH MM lag bei 0 (0 %) Patienten.

⁶ Siehe Tabelle 22 im Anhang für eine detaillierte Darstellung der Daten für $n = 152$.

3.4 Sekundärer Endpunkt: Parathormon

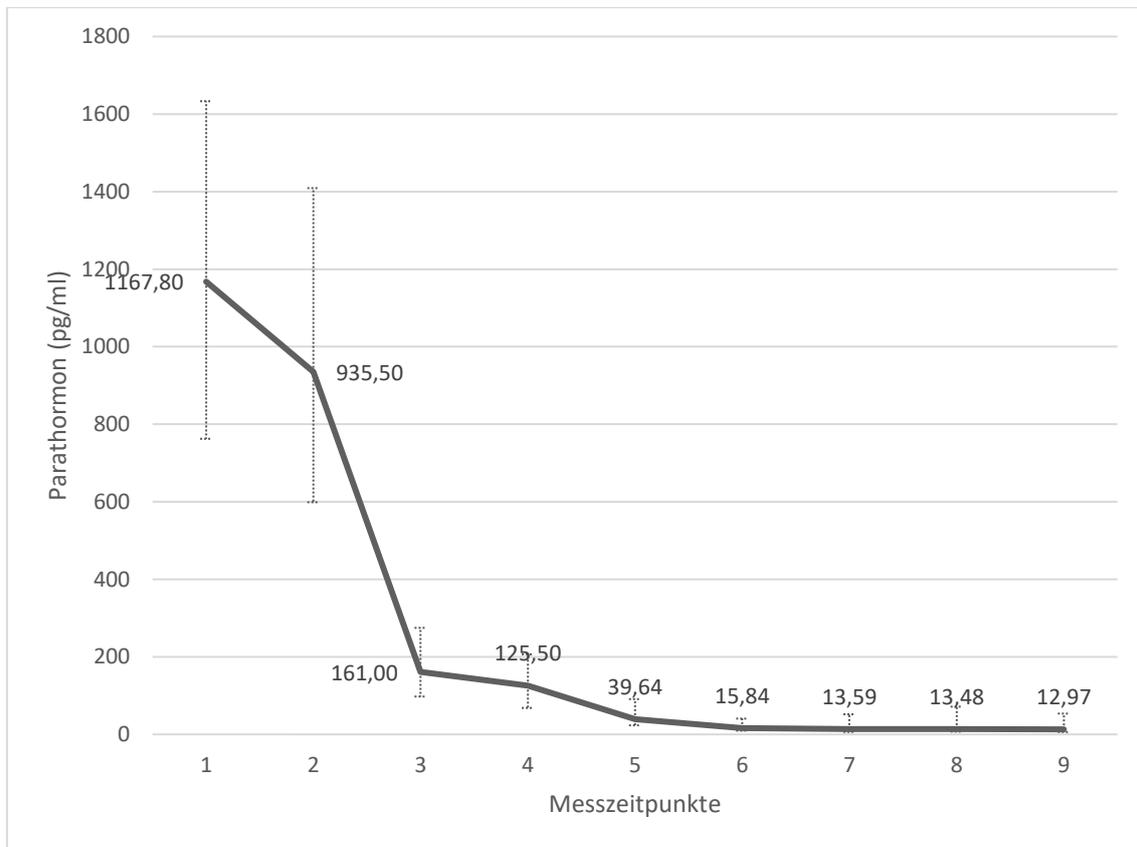


Abbildung 10: Parathormon (Median und Interquartilsabstand) im Verlauf des perioperativen Krankenhausaufenthaltes für die Messzeitpunkte (1) Aufnahmetag, (2) 0-Minuten-Wert, (3) 10-Minuten-Wert, (4) 20-Minuten-Wert, (5) Abend des Operationstages, (6) erster Tag postoperativ, (7) zweiter Tag postoperativ, (8) dritter Tag postoperativ, (9) Entlasstag (siehe auch Tabelle 17). Parathormon Normbereich: 15 – 65 pg/ml.

Der perioperative Verlauf des PTH ist in Abbildung 10 und in Tabelle 17 dargestellt. Insgesamt zeigte sich ein sehr deutlicher und stabiler Abfall im Median von 1168 (763 – 1633) auf 13 (6 – 54) pg/ml vom Aufnahme- bis zum Entlasstag. Erwartungsgemäß zeigte sich der größte PTH-Abfall intraoperativ innerhalb der ersten 10 Minuten nach PTx, im Median von 936 (599 – 1409) pg/ml auf 161 (98 – 275) pg/ml.

Tabelle 17: Parathormon (Median und Interquartilsabstand) im Verlauf des perioperativen Krankenhausaufenthaltes für die Messzeitpunkte 1 – 10.

Messzeitpunkte		PTH (pg/ml)	n (%)
1	Aufnahmetag	1167,8 (762,48 – 1633,25)	158 (100)
2	0-Minuten-Wert	935,5 (598,75 – 1409)	152 (96,2)
3	10-Minuten-Wert	161 (97,67 – 274,85)	149 (94,3)
4	20-Minuten-Wert	125,5 (68,25 – 206,6)	125 (79,1)
5	Abend des OP-Tages	39,64 (23,34 – 91,02)	124 (78,5)
6	1. Tag postoperativ	15,84 (9,58 – 40,73)	151 (95,6)
7	2. Tag postoperativ	13,59 (6,4 – 51,93)	143 (90,5)
8	3. Tag postoperativ	13,48 (7,22 – 71,62)	96 (60,8)
9	Entlasstag	12,97 (6,16 – 53,67)	158 (100)

Eine Mehrheit von 110 (69,6 %) Patienten zeigte am Entlasstag PTH-Werte im Normbereich (15 – 65 pg/ml) oder im nachweisbaren Bereich unterhalb des Normbereichs (2,5 – 15 pg/ml), was als Erfolg gewertet wurde (siehe Tabelle 18). Ein Teilerfolg im Sinne eines nicht nachweisbaren PTH-Wertes (< 2,5 pg/ml), oder eines PTH-Wertes oberhalb des Normbereiches (65 – 300 pg/ml) zeigte sich bei weiteren 36 (22,8 %) Patienten. Lediglich 12 (7,6 %) Patienten zeigten weiterhin PTH-Werte > 300 pg/ml, was als persistierender HPT und damit als Misserfolg gewertet wurde.

Tabelle 18: Anzahl der Patienten pro definiertem Zielbereich am Entlasstag.

Zielbereich	Beschreibung	Patienten n (%)
< 2,5 pg/ml	PTH nicht nachweisbar	15 (9,5)
2,5 – 14,9 pg/ml	PTH unterhalb des Normbereichs	71 (44,9)
15 – 65 pg/ml	PTH im Normbereich	39 (24,7)
65,1 – 300 pg/ml	PTH oberhalb des Normbereichs	21 (13,3)
> 300 pg/ml	PTH weit oberhalb des Normbereichs	12 (7,6)

Vergleich zwischen sekundärem und tertiärem Hyperparathyreoidismus

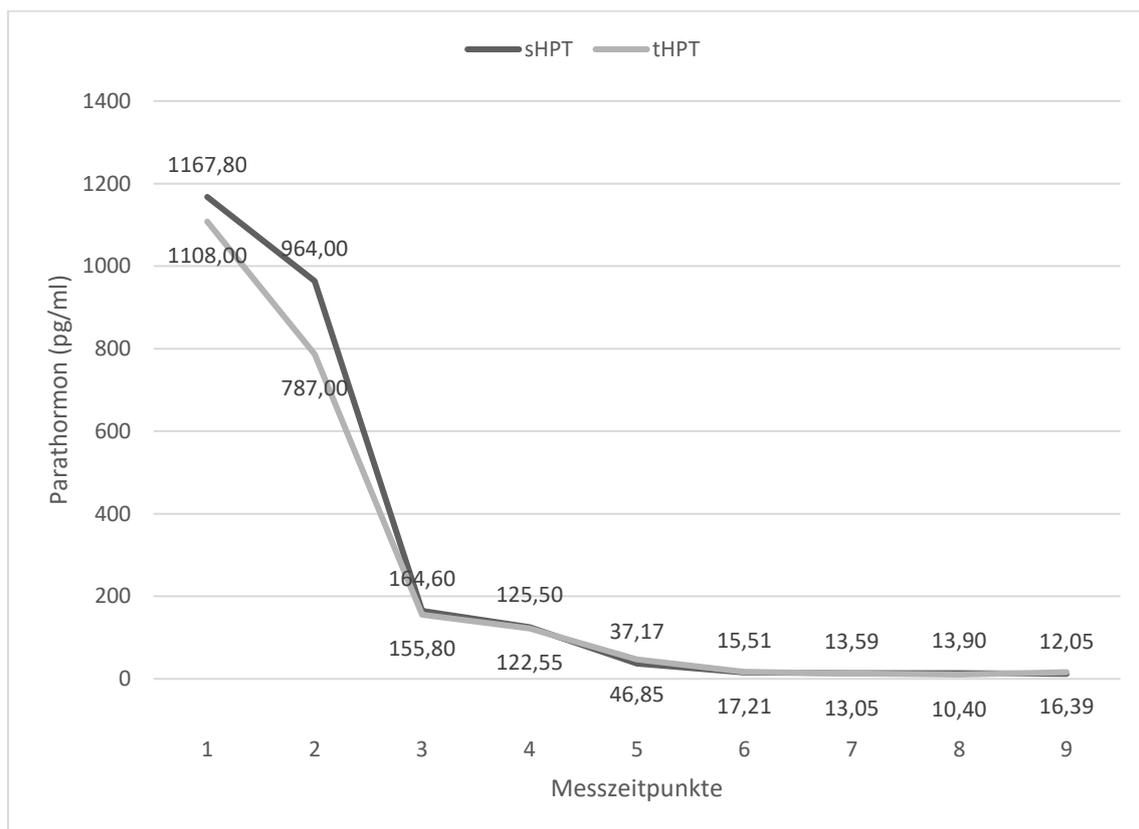


Abbildung 11: Vergleich der Parathormonwerte zwischen Patienten mit sekundärem (sHPT) und tertiärem Hyperparathyreoidismus (tHPT) für die Messzeitpunkte (1) Aufnahmetag, (2) 0-Minuten-Wert, (3) 10-Minuten-Wert, (4) 20-Minuten-Wert, (5) Abend des Operationstages, (6) erster Tag postoperativ, (7) zweiter Tag postoperativ, (8) dritter Tag postoperativ, (9) Entlasstag. Parathormon Normbereich: 15 – 65 pg/ml.

Um zu überprüfen, ob sich die PTH-Werte bei Aufnahme zwischen Patienten mit sHPT und tHPT unterschieden, wurde ein Man-Whitney-U-Test für alle im Studienzeitraum erst- bzw. einmalig operierten Patienten ($n = 152$) berechnet. Die Verteilungen der beiden Gruppen unterschieden sich nicht (Kolmogorov-Smirnov $p > 0,05$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen dem PTH bei Aufnahme zwischen Patienten mit sHPT und tHPT ($p = 0,104$).

Vergleich zwischen Erst- und Rezidiveingriffen

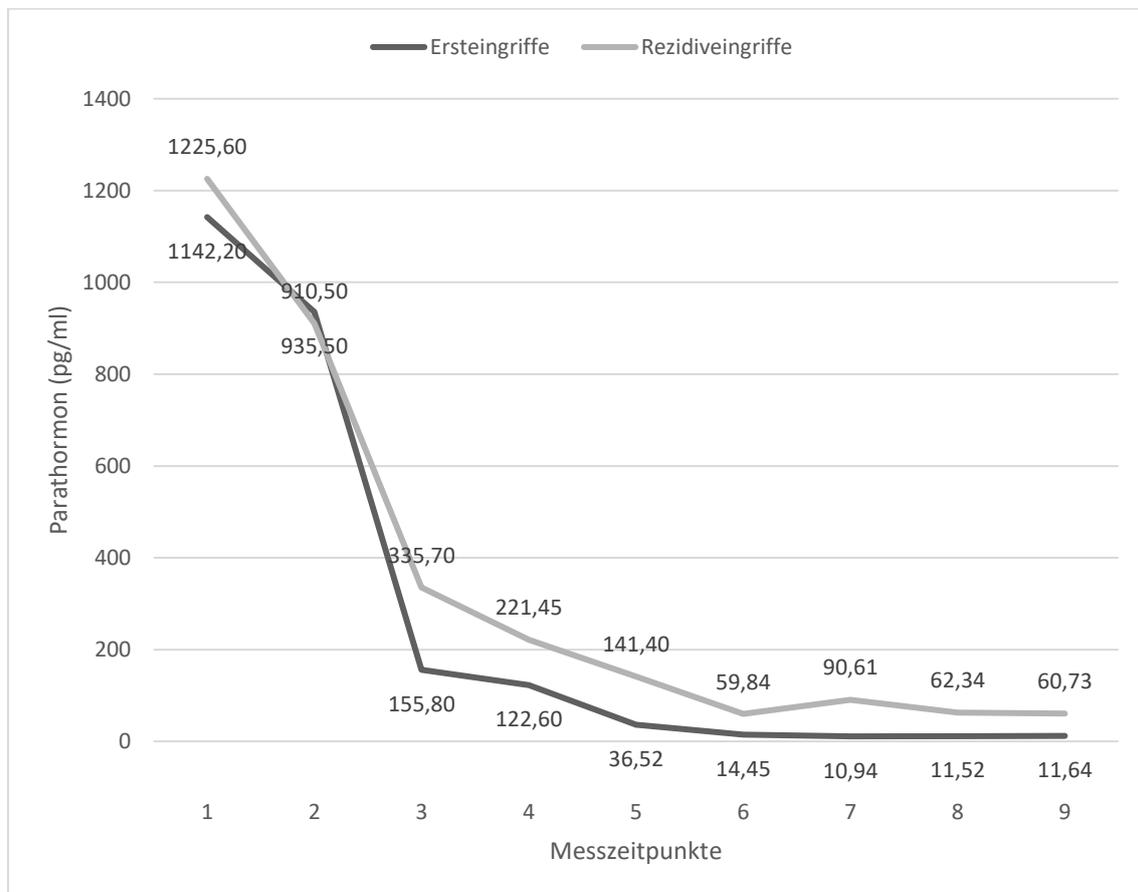


Abbildung 12: Vergleich der Parathormonwerte zwischen Erst- und Rezidiveingriffen für die Messzeitpunkte (1) Aufnahmetag, (2) 0-Minuten-Wert, (3) 10-Minuten-Wert, (4) 20-Minuten-Wert, (5) Abend des Operationstages, (6) erster Tag postoperativ, (7) zweiter Tag postoperativ, (8) dritter Tag postoperativ, (9) Entlasstag. Parathormon Normbereich: 15 – 65 pg/ml.

Der unterschiedliche perioperative PTH-Verlauf bei Erst- und Rezidiveingriffen ist in Abbildung 12 dargestellt. Den Kurven ist eine geringere postoperative PTH-Reduktion bei Rezidiv- als bei Ersteingriffen zu entnehmen. Nach Rezidiveingriffen lag der PTH Wert am Entlasstag im Median bei 60,73 (8,75 – 363,8) pg/ml, nach Ersteingriffen bei 11,64 (5,86 – 37,16) pg/ml.

Tabelle 19: Anzahl der Patienten pro definiertem Zielbereich am Entlasstag nach Ersteingriffen.

Zielbereich	Beschreibung	Patienten n (%)
< 2,5 pg/ml	PTH nicht nachweisbar	12 (8,8)
2,5 – 14,9 pg/ml	PTH unterhalb des Normbereichs	67 (49,3)
15 – 65 pg/ml	PTH im Normbereich	34 (25,0)
65,1 – 300 pg/ml	PTH oberhalb des Normbereichs	18 (13,2)
> 300 pg/ml	PTH weit oberhalb des Normbereichs	5 (3,7)
Summe		136 (100)

Tabelle 20: Anzahl der Patienten pro definiertem Zielbereich am Entlasstag nach Rezidiveingriffen.

Zielbereich	Beschreibung	Patienten n (%)
< 2,5 pg/ml	PTH nicht nachweisbar	3 (13,6)
2,5 – 14,9 pg/ml	PTH unterhalb des Normbereichs	4 (18,2)
15 – 65 pg/ml	PTH im Normbereich	5 (22,7)
65,1 – 300 pg/ml	PTH oberhalb des Normbereichs	3 (13,6)
> 300 pg/ml	PTH weit oberhalb des Normbereichs	7 (31,8)
Summe		22 (100)

Tabelle 19 und 20 ist zu entnehmen, dass nach Rezidiveingriffen bei 7 (31,8 %) Patienten PTH-Werte > 300 pg/ml zu verzeichnen waren, während dies nach Ersteingriffen lediglich bei 5 (3,7 %) der Fall war. Bei den im Studienzeitraum erst- bzw. einmalig operierten Patienten (n = 152) war der mittels Man-Whitney-U-Test verglichene Unterschied zwischen den PTH-Werten am Entlasstag nach Erst- und Rezidiveingriffen signifikant (p = 0,013), wobei sich die Verteilungen der beiden Gruppen voneinander unterschieden (Kolmogorov-Smirnov p < 0,05).⁷

⁷ Siehe Tabelle 23 im Anhang für eine detaillierte Darstellung der Daten für n = 152.

4 DISKUSSION

Terminale chronische Nierenerkrankungen stellen die häufigste Ursache für die Entwicklung eines sekundären (sHPT) und tertiären Hyperparathyreoidismus (tHPT) dar. Beide Formen werden in der vorliegenden Arbeit als renaler Hyperparathyreoidismus (renaler HPT) zusammengefasst, sofern nicht explizit auf eine Form verwiesen werden soll. Die Therapie des renalen HPT besteht aus medikamentösen und operativen Maßnahmen, wobei laut KDIGO Empfehlungen insbesondere bei einem sHPT erst im Falle des Versagens medikamentöser Therapiemaßnahmen die Indikation zur Operation geprüft werden soll [38]. Obwohl hochwertige Vergleichsstudien zwischen medikamentöser und operativer Therapie fehlen, konnte passend zu dieser Aussage seit Einführung des Kalzिमimetikums Cinacalcet im Jahr 2004 ein Rückgang der Parathyreoidektomie (PTx) und eine um durchschnittlich 2 Jahre verzögerte Entscheidung zur operativen Therapie verzeichnet werden [68]. Ein Grund für die zögerliche Indikationsstellung zur operativen Therapie bei diesem multimorbiden Patientenkollektiv ist die Befürchtung perioperativer Komplikationen. Einen weiteren Grund stellen grundsätzliche Zweifel an der Effektivität dieses seltenen und eine hohe Expertise erfordernden Eingriffs dar. Ziel der aktuellen Studie war es daher, die PTx bei renalem HPT an einem Zentrum für endokrine Chirurgie hinsichtlich Sicherheit und Effektivität zu evaluieren. Die Ergebnisse werden im Folgenden zusammengefasst und in den aktuellen Forschungskontext eingeordnet.

4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Insgesamt wurden 158 Erst- und Rezidiveingriffe an 152 Patienten mit renalem HPT erfasst. 137 (86,7 %) Patienten waren zum Zeitpunkt der Operation seit durchschnittlich 5,2 Jahren dialysepflichtig, 44 (27,8 %) waren mindestens einmal nierentransplantiert. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wurde präoperativ als ASA III oder höher eingestuft (147 bzw. 93 %). Die präoperative Medikation beinhaltete bei 105 (66,4 %) Patienten Kalzिमimetika.

Bei 149 (94,3 %) Eingriffen erfolgte eine subtotale PTx (sPTx) und bei 9 (5,6 %) Eingriffen eine totale PTx (tPTx). Bei 136 (86,1 %) Operationen handelte es sich um Ersteingriffe und bei 22 (13,9 %) um Rezidiveingriffe. Die mediane Operationsdauer lag bei 100 (75 – 124) Minuten. Bei 97 (61,4 %) Eingriffen erfolgte eine simultane Operation an der Schilddrüse und im Median lag der postoperative Krankenhausaufenthalt bei 4 (3 – 5) Tagen.

Es zeigte sich ein deutlicher und stabiler Abfall des PTH, im Median von 1168 (763 – 1633) pg/ml am Aufnahmetag auf 13 (6 – 54) pg/ml am Entlasstag. Dabei trat die größte PTH-Reduktion intraoperativ innerhalb der ersten 10 Minuten nach PTx auf. Bei 110 (69,6 %) Patienten waren am Entlasstag PTH-Werte im als Erfolg definierten Zielbereich zwischen 2,5 und 65 pg/ml zu verzeichnen. Bei 92,4 % der Patienten konnte ein postoperativer Abfall des PTH auf Werte < 300 pg/ml erreicht werden. PTH-Werte am Entlasstag waren nach Rezidiveingriffen signifikant höher als nach Ersteingriffen.

17 (10,8 %) Patienten entwickelten im intra- und postoperativen Verlauf unspezifische Komplikationen, darunter am häufigsten kardio-pulmonale Ereignisse und allgemeine Infektionen (ausgenommen Wundinfektionen). Die Mortalität im Studienzeitraum lag bei 0 %. Insgesamt 3 Patienten entwickelten eine einseitige und ein Patient eine beidseitige frühpostoperative Nervus laryngeus recurrens Parese (NLRP), was einer Pareserate von 1,6 % aller gefährdeter Nerven entsprach. Im postoperativen Verlauf entwickelten 65 (41,1 %) Patienten eine schwere Hypokalzämie mit Serum-Gesamtkalzium < 1,8 mmol/l. Eine schwere Hypokalzämie im postoperativen Verlauf war assoziiert mit einem längeren Krankenhausaufenthalt.

4.2 Diskussion der Methoden

4.2.1 Studienpopulation

Die Einschlusskriterien der Studienpopulation wurden in der vorliegenden Studie bewusst so breit gewählt, dass möglichst alle Patienten, die im Studienzeitraum wegen eines renalen HPT ein- oder mehrmals operiert worden waren, erfasst

wurden. Dies hatte jedoch auch zur Folge, dass die Studie ein hinsichtlich verschiedener Kriterien inhomogenes Patientenkollektiv beinhaltete. Zum Beispiel unterschieden sich die Patienten darin, ob sie sich einem Erst- oder Rezidiveingriff unterzogen hatten, welche Operationsmethode (sPTx oder tPTx) und -technik (UCE, BCE, offene fokussierte PTx, Sternotomie oder VATS) angewendet und ob ein simultaner Schilddrüseneingriff durchgeführt worden war. Zudem unterschieden sich die Patienten hinsichtlich der Art ihres HPT (sHPT oder tHPT), renaler und nicht-renaler Vorerkrankungen und Komorbiditäten, Anzahl erfolgter Nierentransplantationen, Erforderlichkeit einer Dialyse sowie Dialyseart und -dauer zum Zeitpunkt des Eingriffs. Vorteile einer auf diese Weise generierten naturalistischen Stichprobe sind die geringe Gefahr eines Selektionsbias und die gute Übertragbarkeit der Ergebnisse in die klinische Praxis. Außerdem ermöglichte die Inhomogenität der Stichprobe die Bildung und den Vergleich einzelner Subgruppen.

Eine Stärke der Studie stellte die für eine Singlecenter Studie und einen Studienzeitraum von 4 Jahren große Fallzahl (158 Eingriffe an 152 Patienten) dar. Eine retrospektive Multicenter Studie von van der Plas et al., die die Sicherheit und Effektivität der sPTx und tPTx bei Patienten mit sHPT und tHPT an vier Zentren in den Niederlanden zwischen 1994 und 2015 untersuchte, verzeichnete im Vergleich dazu eine Fallzahl von 187 Patienten [64]. Lim et al. schlossen in einer Multicenterstudie in einem vierjährigen Studienzeitraum 90 Patienten ein [67], Mogl et al. verzeichneten in einer Singlecenter Studie und einem achtjährigen Studienzeitraum 196 Eingriffe an 191 Patienten [65]. Lediglich groß angelegte Registerstudien aus den USA konnten deutlich höhere Fallzahlen generieren [66, 71].

4.2.2 Datenerfassung und Studientyp

Es handelte sich bei der vorliegenden Studie um eine retrospektive Fallstudie. Dieses nicht experimentelle Studiendesign geht zwangsläufig mit Einschränkungen in der Aussagekraft und Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse einher. Beispielsweise kann auf Basis der vorliegenden Ergebnisse keine

Aussage über die Überlegenheit der untersuchten Therapiemethode (PTx) über andere (z.B. medikamentöse) Therapieoptionen getroffen werden. Des Weiteren handelte es sich bei der aktuellen Studie um eine Singlecenter Studie, wodurch die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere medizinische Einrichtungen eingeschränkt ist.

Eine Schwäche der aktuellen Studie war der kurze Beobachtungszeitraum. Während sich die vorliegende Untersuchung auf den perioperativen Krankenhausaufenthalt konzentrierte, wurde in vielen anderen Studien ein Beobachtungszeitraum von mindestens 30 Tagen gewählt [64-67, 71-73], was eine Vergleichbarkeit mit diesen Studien mindert.

Eine Stärke der aktuellen Studie war hingegen die engmaschige Erhebung von Erfolgsparametern, die nicht nur Aussagen über die Effektivität des Eingriffs selbst lieferte, sondern auch für den Kliniker interessante Hinweise über den zu erwartenden intra- und perioperativen Verlauf dieser Parameter.

4.2.3 Zielgrößen

Kalzium

Eine methodische Schwäche der aktuellen Studie besteht darin, dass es sich bei den berichteten Serumkalziumwerten um das unkorrigierte Gesamtkalzium handelt. Da der biologisch aktive Anteil des Serumkalziums jedoch das nicht an Albumin gebundene, freie Kalzium darstellt (siehe dazu auch 1.1.2) und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung veränderte Albuminwerte aufweisen können, sollte das Gesamtkalzium für Studienzwecke eigentlich um die Albuminkonzentration korrigiert werden [10]. Weil jedoch im Krankenhaus Martha-Maria (KH MM) im Studienzeitraum Albuminwerte nur sehr lückenhaft dokumentiert wurden, konnte retrospektiv keine Korrektur des Gesamtkalziums erfolgen und es besteht eine eingeschränkte Interpretierbarkeit der vorliegenden Ergebnisse.

Es ist des Weiteren darauf hinzuweisen, dass die Zielbereiche und insbesondere der Grenzwert von 1,8 mmol/l zwischen „leichter“ und „schwerer“ Hypokalzämie

willkürlich und basierend auf der klinischen Erfahrung festgelegt wurden, dass spätestens ab diesem kritischen Wert eine Erhöhung der Kalziumsubstitution, das Erwägen einer intravenösen Substitution und eine intensivierete Beobachtung hinsichtlich klinischer Symptomatik erfolgen sollte. Einheitliche Literaturangaben über Grenzwerte im hypokalzämen Bereich fehlen jedoch.

Parathormon

Bei der Definition des PTH-Erfolgsbereiches von 2,5 – 65 pg/ml wurde zwar der Normbereich des PTH ausgeweitet, jedoch konservativere Grenzwerte gewählt als zum Beispiel bei Kim et al., die eine erfolgreiche PTx als einen postoperativen Abfall des PTH auf < 300 pg/ml definierten [74]. Eine PTH-Reduktion auf Werte < 2,5 pg/ml und zwischen 65 – 300 pg/ml wurde in der aktuellen Studie lediglich als Teilerfolg gewertet, weil bei einem frühpostoperativen Wert in diesen Bereichen mit einer erhöhten Gefahr für die Entwicklung eines permanenten Hypoparathyreoidismus oder eines HPT-Rezidivs zu rechnen ist. Zwar gibt es in der Literatur Vorschläge über die genaue anzustrebende Höhe und den zeitlichen Verlauf der PTH-Reduktion (z.B. 60 – 85 % PTH-Reduktion innerhalb der ersten 20 Minuten nach PTx [75]), ein internationaler Konsens und einheitliche Definitionen fehlen jedoch.

Bei dem Vergleich der vorliegenden intra- und perioperativen PTH-Werte gilt zu beachten, dass intraoperative PTH-Messungen (0-, 10- und 20-Minuten-Werte) im Labor aus EDTA-Blut und unter Verwendung eines anderen Assays erfolgten als prä- und postoperative PTH-Messungen, die aus dem Serum erfolgten. Grund dafür ist, dass intraoperative Messungen vor allem schnell, prä- und postoperative Werte vor allem genau sein sollen. Unterschiedliche Messmethoden und Messzeitpunkte können mit leichten Abweichungen der Messwerte, beispielsweise aufgrund einer circadianen Rhythmik, einhergehen. Diese Erklärungen könnten dem Unterschied der PTH-Medianwerte bei Aufnahme (1168 pg/ml) und dem 0-Minuten-Wert vor Operationsbeginn (936 pg/ml) zugrunde liegen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Erfolgsparameter Parathormon

Ziel der aktuellen Studie war es, die PTx bei renalem HPT hinsichtlich Effektivität und Sicherheit zu evaluieren. Als Maß für die Effektivität wurde der intra- und perioperative Abfall des PTH herangezogen. Es zeigte sich ein deutlicher und im Zuge des postoperativen Krankenhausaufenthaltes stabiler Abfall des PTH, im Median von 1168 pg/ml auf 13 pg/ml. Dies entspricht einer Reduktion von 99 % und kann insbesondere auch deswegen als Erfolg gewertet werden, weil knapp 70 % der PTH-Werte im definierten Erfolgsbereich zwischen 2,5 und 65 pg/ml zu liegen kamen. Dies spiegelt bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine chirurgisch erfolgreiche sPTx wider, weil davon auszugehen ist, dass genügend Nebenschilddrüsengewebe entfernt wurde, um einen persistierenden HPT zu verhindern, aber gleichzeitig ein ausreichend großer Nebenschilddrüsenrest unter bestehender Vaskularisierung in situ belassen wurde, um die PTH-Produktion und -Sekretion weiterhin zu gewährleisten und die Gefahr eines langfristigen Hypoparathyreoidismus und schweren Hypokalzämie zu reduzieren. Insgesamt konnte in der aktuellen Studie bei 92,4 % aller Patienten mit Erst- und Rezidiveingriffen ein postoperativer Abfall des PTH auf Werte < 300 pg/ml erreicht werden.

Das Ergebnis der erfolgreichen PTH-Reduktion durch die PTx deckt sich mit den hohen Erfolgsraten anderer Studien [63, 64, 73, 76]. Konturek et al. beispielsweise fanden eine mittlere Reduktion der PTH-Werte durch die sPTx bei renalem HPT von 1531 auf 123 pg/ml 6 Monate postoperativ, was einer Reduktion von 92 % entsprach [73]. Schneider et al. zeigten eine mittlere PTH-Reduktion von präoperativ 2378 pg/ml auf 61 pg/ml am dritten postoperativen Tag durch die sPTx und von 1078 pg/ml auf 27 pg/ml durch die tPTx, in beiden Fällen eine Reduktion von 97 % [63]. Van der Plas et al. fanden eine PTH-Reduktion im Median von 866 pg/ml auf 61 pg/ml (93 %) 3 Monate nach PTx [64].

Wie bereits erwähnt, ist der kurze Beobachtungszeitraum eine Schwäche der aktuellen Studie. Alle erhobenen Messwerte beschränkten sich lediglich auf den

postoperativen Krankenhausaufenthalt bis zum Tag der Entlassung oder Verlegung der Patienten, welcher im Schnitt 4 Tage dauerte. Somit lässt die Studie keine Aussage über die langfristige Stabilität des durch die PTx erreichten PTH-Abfalls zu. Van der Plas et al. maßen in ihrer Studie in einem fünfjährigen Zeitraum nach PTx PTH-Werte im Median von 80 (23 – 195) pg/ml nach 6 Monaten, von 58 (22 – 143) pg/ml nach einem Jahr, von 106 (38 – 106) pg/ml nach 3 Jahren und von 85 (35 – 230) pg/ml nach 5 Jahren [64]. Das Ergebnis legt eine langfristige Stabilität der reduzierten PTH-Werte nach PTx nahe.

Eine bereits erwähnte Stärke der aktuellen Studie sind die engmaschigen PTH-Messungen, die insbesondere intraoperativ den Verlauf des PTH-Abfalls unmittelbar nach erfolgreicher Entfernung der Nebenschilddrüsen verdeutlichen. Der größte PTH-Abfall von 83 % war dabei zwischen dem 0-Minuten-Wert und dem 10-Minuten-Wert zu verzeichnen. Zwischen dem 0-Minuten-Wert und dem 20-Minuten-Wert kam es zu einer PTH-Reduktion von 87 %. Zhang et al. zeigten an 501 Patienten mit sHPT, dass eine intraoperative PTH-Reduktion um > 82,9 % 10 Minuten und um > 88,9 % 20 Minuten nach PTx einen Erfolg im Sinne einer PTH-Reduktion auf Werte < 50 pg/ml innerhalb der ersten Woche bzw. < 300 pg/ml innerhalb der folgenden 6 Monaten vorhersagen konnte. Andererseits wurde ein PTH-Wert > 147,4 pg/ml am vierten postoperativen Tag als vorhersagender Faktor für eine sHPT-Persistenz identifiziert [77]. In der aktuellen Studie entsprach der vierte postoperative Tag im Median dem Entlasstag. Im Median betrug der PTH-Wert am Entlasstag 13 (6 – 54) pg/ml, was basierend auf den Ergebnissen von Zhang et al. ein langfristig stabiles Ergebnis vermuten lässt.

4.3.2 Komplikationsraten

Recurrensparese

In der aktuellen Studie kam es bei drei Patienten zu einer einseitigen und bei einem Patienten zu einer beidseitigen frühpostoperativen NLRP, was insgesamt einer NLRP bei 4 (2,5 %) von 158 operierten Patienten und 5 (1,6 %) von 316 gefährdeten Nerven entspricht. Dies ist in Einklang mit den von van der Plas et al. berichteten passageren Recurrensparesen bei 2,4 % der Patienten [64] und

den von Mogl et al. berichteten Recurrensparesen bei 1,28 % der gefährdeten Nerven [65]. Schneider et al. berichteten von frühpostoperativen Recurrensparesen bei 4,1 – 9,5 % der Patienten. Davon waren 21,2 % permanenter Natur, was einer permanenten NLRP bei etwa 0,8 – 2 von 100 Patienten entspricht. Auch wenn die Anzahl aufgetretener Recurrensparesen in der aktuellen Studie niedrig ist, ist eine Schwäche der Studie, dass aufgrund fehlender Nachverfolgung über den Entlasstag hinaus keine Aussage über die Permanenz der Recurrensparesen getroffen werden kann. Es kann geschlussfolgert werden, dass die NLRP zwar eine operationsspezifische, jedoch dank der Möglichkeit des intraoperativen Neuromonitorings und dem Verwenden von Lupenbrillen kontrollierbare und basierend auf Ergebnissen aus der Literatur sehr selten permanente Komplikation darstellt.

Postoperative Hypokalzämie

In der aktuellen Studie entwickelten mit 139 (88 %) Patienten die deutliche Mehrheit postoperativ eine Hypokalzämie. Eine schwere Hypokalzämie mit einem Serum-Gesamtkalzium $< 1,8$ mmol/l trat im postoperativen Verlauf bei immerhin 65 (41,1 %) Patienten auf. Sie ging einher mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt von im Median 5 (4 – 6) Tagen im Vergleich zu 4 (3 – 4) Tagen bei Patienten ohne schwere Hypokalzämie im postoperativen Verlauf. Am Entlasstag zeigten noch 31 (19,6 %) Patienten eine schwere Hypokalzämie. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war vergleichbar mit einem von Cheng et al. berichteten mittleren Krankenhausaufenthalt von 5,6 Tagen. Als ein möglicher determinierender Faktor für einen verlängerten Krankenhausaufenthalt nach PTx bei Patienten mit renalem sHPT wurde von Cheng et al. eine hohe präoperative alkalische Phosphatase identifiziert [78]. Ein postoperativer Abfall des Serumkalziumspiegels unmittelbar nach PTx tritt laut Lorenz et al. bei 20 – 85 % aller Patienten mit renalem sHPT auf und sei zunächst nicht als eigentliche Komplikation zu werten. Die Datenlage deute jedoch auch auf eine erhöhte Mortalitäts- und Hospitalisierungsrate für Patienten mit Hypokalzämie innerhalb von 30 Tagen nach PTx hin [57]. Auch Viaene et al. beobachteten eine transiente Hypokalzämie bei 83 % der Patienten mit sHPT nach PTx, einhergehend mit

reduzierten Phosphat- und PTH-Werten und einem Anstieg der alkalischen Phosphatase. Um der postoperativen Hypokalzämie entgegenzuwirken verabreichten Viaene et al. im Median eine tägliche Substitutionsdosis von 3,2 g Kalzium in der ersten Woche nach PTx, welche bis zur sechsten Woche auf 2,4 g reduziert werden konnte [72]. Das Risiko für eine postoperative Hypokalzämie ist bei dialysierten Patienten höher als bei nierentransplantierten Patienten [79]. Als Risikofaktoren für eine postoperative Hypokalzämie bei einem renalen sHPT wurden junges Alter, niedrige präoperative Kalziumwerte ($< 2,5$ mmol/l), erhöhte alkalische Phosphatase, hohe präoperative PTH-Werte und ein großer postoperativer Abfall des PTH identifiziert [79-81]. Insgesamt stellt die postoperative Hypokalzämie somit eine häufige Begleiterscheinung der PTx bei renalem sHPT dar, die abhängig von ihrer Ausprägung mit relevanten Auswirkungen einhergehen kann.

Persistenz- und Rezidivraten

In der aktuellen Studie kam es bei 12 (7,6 %) Patienten zu einem ungenügenden Abfall des PTH auf über 300 pg/ml am Entlasstag, was als persistierender HPT und damit als Misserfolg gewertet wurde. Bei 21 (13,3 %) Patienten sank das PTH auf Werte oberhalb des Normbereichs, jedoch unter 300 pg/ml, was als Teilerfolg gewertet wurde. Möglich ist in diesem Fall einerseits, dass sich das PTH auf dem erreichten PTH-Wert stabilisiert oder weiter sinkt, was als Erfolg zu werten wäre, oder aber, dass das PTH im Verlauf erneut ansteigt, weil nicht ausreichend Nebenschilddrüsengewebe entfernt wurde, was als Misserfolg zu werten wäre. Diese Möglichkeiten können nur durch eine längerfristige Nachverfolgung geklärt werden, die in der aktuellen Studie nicht stattfand. Aufgrund des kurzen Studienzeitraums kann auch keine Aussage über Rezidivraten getroffen werden. Lorenz et al. gaben eine durchschnittliche Rezidivrate von 8,2 % nach initialer sPTx an [57]. In der aktuellen Studie waren 22 (13,9 %) aller im Studienzeitraum vorgenommenen Eingriffe Rezidiveingriffe und bei 31,8 % der Rezidiveingriffe konnte kein Abfall des PTH unter 300 pg/ml erzielt werden. Bei Ersteingriffen war die Persistenzrate im Vergleich dazu mit 3,7 % deutlich geringer.

Eine Metaanalyse von Richards et al. aus dem Jahr 2006 untersuchte 501 Patienten mit sHPT, die sich nach initialer sPTx (36 %) oder PTx mit AT (64 %) einer Reoperation unterzogen. Der Grund für die Reoperation war bei 17 % der Patienten ein persistierender sHPT und bei 83 % der Patienten ein sHPT-Rezidiv. Die häufigsten Gründe für HPT-Persistenz oder -Rezidiv waren eine Hyperplasie des Autotransplantats (49 %) oder ein in situ verbliebener Nebenschilddrüsenrest (17 %), überzählige Nebenschilddrüsen (20 %) und das Nichtauffinden einer Nebenschilddrüse in situ (7 %) [82]. Es werden also sowohl eine inadäquate Exploration während der initialen Operation, das Vorhandensein überzähliger und/oder ektopter Nebenschilddrüsen als auch die fortschreitende Hyperplasie des belassenen Nebenschilddrüsengewebes beim sHPT für HPT-Persistenzen und -Rezidive verantwortlich gemacht. Gemeinsam mit den Ergebnissen der aktuellen Studie wird dadurch die Bedeutung einer sorgfältigen und erfolgreichen Erstoperation verdeutlicht.

Hypoparathyreoidismus

Eine Herausforderung der PTx bei renalem HPT ist die Gratwanderung zwischen HPT-Persistenz oder -Rezidiv durch unzureichende Gewebeentfernung auf der einen Seite und permanentem postoperativem Hypoparathyreoidismus durch eine zu ausgedehnte Resektion oder Schädigung versorgender Strukturen auf der anderen Seite. Zu einem frühpostoperativen Hypoparathyreoidismus im Sinne eines labortechnisch nicht mehr nachweisbaren PTH ($< 2,5$ pg/ml) am Entlasstag kam es in der aktuellen Studie bei 15 (9,5 %) der Patienten und wurde deswegen als Teilerfolg gewertet, weil nicht ausgeschlossen werden kann, dass sich trotzdem noch ein funktionaler Nebenschilddrüsenrest in situ befindet. Die klinische Erfahrung zeigt, dass es im längerfristigen postoperativen Verlauf zu einem Anstieg des PTH-Wertes in den messbaren Bereich kommen kann. In vielen Studien wird als Erfolgsmaß lediglich ein oberer Grenzwert, häufig von 300 pg/ml definiert [74, 77], was jedoch den Komplikationen, die mit einem permanenten Hypoparathyreoidismus einhergehen können, nicht gerecht wird. Im Gegensatz zur Vorhersage eines Therapieerfolgs oder eines sHPT-Rezidivs ist das intraoperative PTH-Monitoring nicht dafür geeignet, einen permanenten

Hypoparathyreoidismus vorherzusagen [83]. Gegenwärtig gibt es noch keine allgemeingültigen Definitionen von sHPT-Rezidiv, -Persistenz und Hypoparathyreoidismus [84], was den Vergleich zwischen Studien erschwert.

Ein verbreiteter Standard bei umfassender PTx nicht nur bei renalem HPT ist die Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe. Eine Kryokonservierung bietet die Möglichkeit einer zeitlich verzögerten Reimplantation von Nebenschilddrüsengewebe und wurde zur Behandlung von Patienten mit permanentem Hypoparathyreoidismus entwickelt [85]. Bei allen im Studienzeitraum im KH MM mittels sPTx oder tPTx operierten Patienten wurde eine Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe vorgenommen, jedoch fanden im Studienzeitraum keine Reimplantationen statt. In einer Studie von Shepet et al. bestätigte sich die niedrige Rate an Reimplantationen von kryokonserviertem Nebenschilddrüsengewebe. In den Jahren 2001 bis 2010 erhielten von insgesamt 442 Patienten mit pHPT, sHPT oder tHPT, bei denen nach PTx eine Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe vorgenommen worden war, nur 4 (1 %) Patienten eine verzögerte Reimplantation. Bei drei der vier Patienten blieb der Hypoparathyreoidismus dadurch jedoch unbehandelt und nur bei einem Patienten führte die Reimplantation zum gewünschten Effekt [86]. Die Praxis der Kryokonservierung sollte somit hinterfragt werden. Das Vorenthalten der Möglichkeit einer Kryokonservierung von Nebenschilddrüsengewebe sollte jedoch nicht dazu führen, dass zu große Nebenschilddrüsenreste bei der Primäroperation in situ belassen werden, um einen postoperativen Hypoparathyreoidismus zu vermeiden, weil damit die erhöhte Gefahr einer gesteigerten Persistenz- und Rezidivrate einhergehen könnte. Weitere Forschung ist nötig, um die Folgen eines permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus zu beleuchten und optimale Strategien für dessen Vorhersage und Behandlung zu entwickeln.

Wundprobleme

Postoperative Hämatombildung, Nachblutungen und Wundinfektionen können zu schweren und in Einzelfällen sogar tödlichen Komplikationen führen und eine operative Revision erforderlich machen. Hämatombildung und postoperative

Blutungen sind Tang et al. zufolge mit 7,2 % und 3,3 % sogar die häufigsten Gründe für eine operative Revision [61]. In der aktuellen Studie kam es im Untersuchungszeitraum bei lediglich einem Patienten (0,6 %) zu einer postoperativen Nachblutung mit Notwendigkeit der operativen Revision. Zu einer postoperativen Wundinfektion mit Notwendigkeit einer Revision kam es im Studienzeitraum nicht. Unser Ergebnis ist vergleichbar mit anderen Studien. Van der Plas et al. beispielsweise verzeichneten Wundprobleme einschließlich Wundinfektion und Blutung nach PTx bei renalem HPT bei insgesamt 1,8 % der Patienten, 0,5 % davon benötigten eine operative Revision [64]. Mogl et al. berichteten von einer Revisionsrate von 1 % wegen postoperativer Hämatombildung und von 0,5 % wegen postoperativer Wundinfektion [65]. Wundprobleme im postoperativen Verlauf sind unspezifische Komplikationen einer jeden Operation, jedoch aufgrund der engen anatomischen Verhältnisse im Halsbereich besonders kritisch. Sowohl die Ergebnisse der vorliegenden Studie als auch die Ergebnisse anderer Studien liefern Grund zu der Annahme, dass Wundprobleme nach PTx heutzutage ein seltenes und kontrollierbares Ereignis darstellen.

Allgemeine Morbidität und Mortalität

Unspezifische Komplikationen fanden sich in der aktuellen Studie bei insgesamt 10,8 % der Patienten mit renalem HPT nach PTx im postoperativen Krankenhausverlauf. Am häufigsten mit 3,8 % waren kardio-pulmonale Ereignisse sowie mit 2,5 % allgemeine Infektionen (ausschließlich Wundinfektionen). Bei van der Plas et al. zeigte sich eine 30-Tages-Morbidität von 7,9 %. Die Morbiditätsrate enthielt bei van der Plas et al. 2,4 % Recurrensparesen, 1,8 % Wundprobleme, 1,2 % Pneumonien und 2,4 % Einweisungen auf die Intensivstation [64]. Im Vergleich dazu waren in der aktuellen Studie 0,6 % Wundprobleme und 0,6 % Pneumonien zu verzeichnen. Einweisungen auf die Intensivstation wurden in der aktuellen Studie nicht separat erhoben, dafür jedoch ungeplante Verlegungen auf eine nicht-chirurgische Normal- oder Intensivstation aufgrund einer aufgetretenen Komplikation. Zu solchen ungeplanten Verlegungen kam es im postoperativen Verlauf bei 5,7 %

der Patienten, alle anderen Patienten konnten wie geplant aus dem Krankenhaus entlassen werden. Andererseits wurden in der aktuellen Studie auch Komplikationen verzeichnet, die in anderen Studien nicht im gleichen Detailgrad erwähnt werden und die möglicherweise auch nicht als solche in den Morbiditätsraten enthalten sind. Dazu gehören beispielsweise allgemeine Infektionen wie Cholezystitis oder Sigmadivertikulitis, akute renale Funktionsverschlechterungen, die eine Akutdialyse oder vorübergehende Intensivüberwachung nach sich zogen, vaskuläre Ereignisse, wie den Verschluss eines Dialysehunts mit Notwendigkeit einer Shuntrevision und ein epileptischer Anfall bei vorbekannter Epilepsie. In der aktuellen Studie erfolgte ein konservativer Einschluss aller Ereignisse, die als mögliche perioperative Komplikation zu werten sind. Die Morbiditätskriterien scheinen jedoch in verschiedenen Studien zu variieren, was eine eingeschränkte Vergleichbarkeit der Morbiditätsraten zur Folge hat.

Eine gute Vergleichbarkeit liefern hingegen Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten von Patienten mit renalem HPT nach PTx. In der aktuellen Studie konnte eine Krankenhausmortalität von 0 % verzeichnet werden, mit der Einschränkung der fehlenden Nachverfolgung verlegter Patienten. Van der Plas et al. und Mogl et al. berichten in ihren Studien von einer 30-Tages-Mortalität von ebenfalls 0 % und Mogl et al. zudem von einer 1-Jahres-Mortalität von 13,6 % [64, 65]. Bei Lim et al. kam es zu einer 30-Tages-Mortalität von 1,1 % und 1-Jahres-Mortalität von 4,4 %. Die Rehospitalisierungsrate betrug 14 % innerhalb eines Jahres nach PTx, davon 40 % innerhalb der ersten 30 Tage und als häufigster Grund für Rehospitalisierungen wurden Hypo- oder Hyperkalzämien angegeben [67]. Kestenbaum et al. zogen 2004 in einer gepaarten Beobachtungsstudie basierend auf dem Register der United States Renal Database (USRD) einen interessanten Vergleich zwischen den Mortalitätsraten von Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit und ohne PTx. Zu diesem Zweck wurden 4558 Dialysepatienten, die sich erstmalig einer PTx bei renalem HPT unterzogen nach Alter, Geschlecht, Ursache der chronischen Niereninsuffizienz, Dialysedauer und früheren Nierentransplantationen mit 4558 Kontrollpatienten, die sich keiner PTx unterzogen, gepaart. Die postoperative 30-

Tages-Mortalität nach PTx betrug 3,1 % im Vergleich zu 1,2 % in der Kontrollgruppe. Die Überlebenszeit hingegen betrug im Median 53,4 Monate in der PTx Gruppe und 46,8 Monate in der Kontrollgruppe, wobei sich die Überlebenskurven der beiden Gruppen ca. 1,6 Jahre nach PTx überkreuzten. Die Autoren schätzen, dass das langfristige relative Mortalitätsrisiko in der PTx Gruppe um 10 – 15 % geringer ist als in der gepaarten Kontrollgruppe ohne PTx [71]. Eine Studie von Ishani et al. aus dem Jahr 2015 an 4435 Patienten aus dem gleichen USRD Register fand eine 30-Tages-Mortalität nach PTx bei Patienten mit renalem HPT von 2 % und eine 1-Jahres-Mortalität von 9,8 %. Die Rehospitalisierungsrate innerhalb von 30 Tagen nach initialer Krankenhausentlassung betrug 23,8 % und knapp ein Drittel dieser Patienten benötigten eine Behandlung auf der Intensivstation. Innerhalb des ersten Jahres nach PTx war die Rehospitalisierungsrate um 39 % höher als in dem Jahr vor PTx und die Einweisung auf eine Intensivstation war um 69 % gestiegen. Akute Myokardinfarkte und kardiale Rhythmusstörungen waren im postoperativen Jahr häufiger die Ursache für eine Krankenhauseinweisung als vor der PTx [66].

Zusammenfassung und Fazit

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die berichteten Komplikationsraten bei Patienten mit renalem HPT nach PTx stark variieren. Während manche Studien (z.B. [66]) eher beunruhigende Ergebnisse liefern, legen die Ergebnisse der aktuellen Studie weitaus niedrigere Komplikationsrisiken nahe, was auch in Einklang mit anderen Studien ist (z.B. [64, 87]). Gründe für die zum Teil deutlich divergierenden Komplikations- und Rehospitalisierungsraten könnten Unterschiede im zugrunde liegenden Versorgungs- und Gesundheitssystem der jeweiligen Länder widerspiegeln. In Deutschland ist bei der Versorgung von Patienten mit renalem HPT eine enge Zusammenarbeit zwischen Chirurgen, Nephrologen und Endokrinologen üblich. Des Weiteren bleibt die PTx bei Patienten mit renalem HPT in Deutschland in der Regel erfahrenen Zentren und Chirurgen vorbehalten, die eine Mindestanzahl an entsprechenden Eingriffen pro Jahr vornehmen. Sowohl die interdisziplinäre Zusammenarbeit als auch der hohe

Spezialisierungsgrad der Behandler spielen eine essenzielle Rolle bei der optimalen Therapie dieser komplexen Erkrankung.

Selbstverständlich gilt es neben den kurzfristigen Risiken auch den langfristigen Benefit der PTx zu betrachten. In einer Beobachtungsstudie von Rudser et al. aus dem Jahr 2007, die das Auftreten von Knochenbrüchen zwischen 5918 Dialysepatienten nach PTx und einer gepaarten Kontrollgruppe ohne PTx verglich, zeigte sich langfristig ein niedrigeres Risiko für Knochenbrüche nach PTx als in der gepaarten Kontrollgruppe ohne PTx [88]. Eine prospektive Studie von Filho et al. aus dem Jahr 2018 ergab, dass die PTx mit einer Verbesserung der Lebensqualität 6 und 12 Monate nach dem Eingriff im Vergleich zur präoperativen Lebensqualität assoziiert war [54]. In einer retrospektiven Vergleichsstudie von Kim et al. aus dem Jahr 2019 zeigte sich langfristig kein Unterschied hinsichtlich der allgemeinen Mortalitätsrate zwischen Patienten mit PTx und Patienten mit Cinacalcet-Therapie, jedoch traten neue kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit renalem sHPT in den knapp 10 Jahren nach PTx insgesamt signifikant seltener auf als nach einer Behandlung mit Cinacalcet [49].

In der Summe liefert die Studienlage Grund zu der Annahme, dass die PTx bei Patienten mit renalem HPT kurzfristig mit einer relevanten Komplikationsrate einhergeht. Auf Basis der vorliegenden Studienergebnisse und der Ergebnisse vergleichbarer Studien (z.B. [64]) kann das perioperative Risiko unter den oben beschriebenen Bedingungen als kontrollierbar und die PTx insgesamt als eine sichere Therapieoption mit hoher Erfolgsrate bei Patienten mit renalem HPT angesehen werden. Insbesondere vor dem Hintergrund verschiedener Studienergebnisse, die nahelegen, dass die PTx Patienten mit renalem HPT langfristige (Überlebens-)Vorteile gegenüber einer rein konservativen Therapie liefern kann, sollte die PTx als Behandlungsoption bei Patienten mit renalem HPT stets in Erwägung gezogen werden. Hochwertige randomisierte kontrollierte Studien sind notwendig, um die kurzfristigen und langfristigen Risiken und Vorteile konservativer und operativer Therapieoptionen systematisch miteinander ins Verhältnis zu setzen.

4.3.3 Gruppenvergleiche

Ein Vorteil der inhomogenen Stichprobe war, dass Subgruppen gebildet und miteinander verglichen werden konnten. Einschränkend müssen jedoch die zum Teil geringen resultierenden Gruppengrößen genannt werden. Verglichen wurden Eingriffe mit oder ohne simultane Schilddrüsenoperationen, Erst- und Rezidiveingriffe, Operationen mit subtotaler und totaler PTx sowie Patienten mit sekundärem und tertiärem HPT.

Simultane Schilddrüsenoperation

Mit 61,4 % wurden bei mehr als der Hälfte aller Eingriffe eine simultane Schilddrüsenoperation vorgenommen. Der häufigste Grund für simultane Schilddrüsenoperationen waren sonographisch auffällige Knoten, wobei sich bei 4 Patienten histologisch papilläre Schilddrüsenkarzinome zeigten. Dies entspricht 2,5 % aller mittels PTx operierter Patienten und ist vergleichbar mit der von Seehofer et al. angegebenen Anzahl papillärer Schilddrüsenkarzinome bei 8 von 339 (2,4 %) wegen eines renalen HPT mittels PTx operierter Patienten [56]. Verschiedene Studien fanden hohe Prävalenzen papillärer Schilddrüsenkarzinome bei Patienten mit sHPT [89, 90], jedoch gilt zu bedenken, dass die Assoziation zwischen HPT und Schilddrüsenkarzinomen auf der intensiveren Überwachung der Schilddrüse bei Patienten mit HPT im allgemeinen und insbesondere bei der Durchführung einer PTx beruhen könnte [91]. Dennoch unterstreichen die Befunde die Bedeutung einer sorgfältigen prä- und intraoperativen Untersuchung, um keine Schilddrüsenkarzinome zu übersehen.

Wenig überraschend zeigte sich in der aktuellen Studie eine signifikant längere Operationsdauer bei Patienten mit simultaner Schilddrüsenoperation im Vergleich zur alleinigen PTx. Dieses Ergebnis wäre von klinischer Relevanz, wenn mit einem erhöhten Komplikationsrisiko bei längerer Operationsdauer zu rechnen wäre und gleichzeitig eine alternative Therapiemöglichkeit (z.B. Radioiodtherapie) für die Schilddrüsenpathologie vorläge. Unspezifische Komplikationen traten jedoch bei Patienten mit simultaner Schilddrüsenoperation

nicht häufiger auf als bei Patienten ohne simultane Schilddrüsenoperation. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen von Seehofer et al. [56]. Auffällig war hingegen, dass sich alle Patienten mit postoperativer Recurrensparese einem simultanen Schilddrüseneingriff unterzogen hatten. Bei einer insgesamt niedrigen Anzahl an Recurrensparesen darf aus den Daten jedoch keine Kausalität abgeleitet werden.

Erst- und Rezidiveingriffe

Aufgrund von Narbenbildung und anatomischen Veränderungen stellen Rezidiveingriffe am Hals eine besondere chirurgische Herausforderung dar. An der Schilddrüse gehen Rezidiveingriffe mit einem erhöhten Komplikationsrisiko und insbesondere einer erhöhten Recurrensparese rate einher [92]. In der aktuellen Studie traten unspezifische Komplikationen nach Rezidiveingriffen an den Nebenschilddrüsen nicht häufiger auf als nach Ersteingriffen. Die Recurrensparese rate pro gefährdete Nerven war mit 2,3 % bei Rezidiv- und 1,5 % bei Ersteingriffen in beiden Gruppen vergleichbar niedrig. Interessanterweise waren in der aktuellen Studie die PTH-Werte bei Entlassung nach Rezidiveingriffen im Median mit 61 pg/ml höher als nach Ersteingriffen (12 pg/ml). Wie bereits in 4.3.2 beschrieben, lag dies insbesondere an der deutlich häufigeren HPT-Persistenz in der Gruppe der Rezidiveingriffe (31,8 %) im Vergleich zur Gruppe der Ersteingriffe (3,7 %). Zhu et al. zeigten an 15 mittels Rezidiv-PTx operierten Patienten mit persistierendem oder rezidivierendem sHPT einen mittleren Abfall des PTH von präoperativ 1773 pg/ml auf 181 pg/ml eine Woche und auf 105 pg/ml 6 Monate nach PTx. Als postoperative Komplikationen werden vier Fälle von vorübergehender Heiserkeit und ein Fall von Hypothyreose beschrieben. Die Autoren interpretieren das Ergebnis als Erfolg und die Rezidivoperation bei sHPT als sicher [93]. Insgesamt unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung einer sorgfältigen Exploration im Zuge des Ersteingriffs und die Bedeutung einer ausgeweiteten präoperativen Lokalisationsdiagnostik bei Rezidiveingriffen.

Subtotale und totale Parathyreoidektomie

In der vorliegenden Studie wurde bei der überwiegenden Mehrzahl der Operationen (94,3 %) eine sPTx durchgeführt. Die tPTx war hingegen spezifischen Indikationen, wie beispielsweise Rezidiveingriffen mit besonders invasiver Technik (VATS, Sternotomie) vorbehalten und machte dementsprechend mit 5,7 % nur einen kleinen Teil der Eingriffe aus. Eine tPTx mit Autotransplantation (tPTx mit AT) wurde im Studienzeitraum im KH MM nicht durchgeführt. Wie bereits in 1.3.2 dargelegt, werden die sPTx und tPTx mit AT hinsichtlich verschiedener Aspekte als gleichwertig angesehen und die Auswahl hängt nicht zuletzt von der Vorliebe des Operateurs ab. Anderson et al. konnten beispielsweise zeigen, dass die sPTx und tPTx mit AT mit vergleichbaren Komplikations- und Mortalitätsraten einhergehen. Interessanterweise war die sPTx jedoch im Vergleich zur tPTx mit AT mit einem kürzeren Krankenhausaufenthalt assoziiert [94]. Diesem Befund zugrunde liegen könnte das geringere Risiko für eine stark ausgeprägte frühpostoperative Hypokalzämie nach sPTx im Vergleich zu tPTx mit AT.

Hinsichtlich der Komplikationsrate fiel auf, dass bei 4 von 9 (44,4 %) Eingriffen mittels tPTx unspezifische Komplikationen auftraten. Auch die Operationsdauer war bei der tPTx mit im Median 124 (81 – 201) Minuten länger als bei der sPTx mit 100 (75 – 123) Minuten. Aufgrund der niedrigen Fallzahl bei der tPTx und der Konfundierung mit invasiveren Operationstechniken ist jedoch bei der Interpretation dieser Ergebnisse Vorsicht geboten. Auch in anderen Studien wird die tPTx zum Teil mit höheren Risiken in Verbindung gebracht als die sPTx oder tPTx mit AT. In einer Metaanalyse von Liu et al. zeigte sich, dass die tPTx mit einem höheren Risiko für postoperativen Hypoparathyreoidismus, allerdings auch mit einer geringeren Notwendigkeit für Rezidivoperationen assoziiert war [95]. Isaksson et al. fanden in einer retrospektiven Vergleichsstudie ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse nach tPTx als nach sPTx, jedoch ebenfalls ein geringeres Risiko für ein HPT Rezidiv [96]. Van der Plas et al. kommen in einer aktuellen und verschiedenen Methoden (sPTx, tPTx und limitierte PTx) vergleichenden Studie zu dem Schluss, dass insbesondere vor dem Hintergrund verbesserter Dialyseregime und der zunehmenden Anzahl an

Nierentransplantationen die sPTx als optimale Operationsstrategie bei Patienten mit renalem sHPT angesehen werden kann und der Trend möglicherweise sogar noch weiter in Richtung eines weniger aggressiven Vorgehens bei der PTx gehen könnte [97].

Sekundärer und tertiärer Hyperparathyreoidismus

Der tHPT ist gekennzeichnet durch exzessive PTH-Produktion nach lange andauerndem sHPT und kann von diesem durch das Vorhandensein einer Hyperkalzämie unterschieden werden [27, 98]. In der vorliegenden Studie wurde daher als Kriterium für die Einteilung in sHPT und tHPT der Kalziumwert bei Krankenhausaufnahme herangezogen. Im englischen Sprachraum wird der tHPT jedoch häufig durch ein nach erfolgreicher Nierentransplantation weiterhin erhöhtes PTH definiert [1], so zum Beispiel bei Pitt et al. [99]. Bei dem Vergleich von Studienergebnissen gilt daher zu beachten, dass die zugrundeliegenden Definitionen mit unterschiedlichen Gruppencharakteristika einhergehen können.

In der aktuellen Studie unterschieden sich Patienten mit sHPT und tHPT hinsichtlich ihrer PTH-Werte am Aufnahmetag nicht signifikant voneinander und zeigten vergleichbare PTH-Verlaufskurven. Es erscheint somit sinnvoll, beide Gruppen als Patienten mit renalem HPT zusammenzufassen. Pitt et al. konnten zeigen, dass das intraoperative PTH-Monitoring insbesondere bei Patienten mit tHPT, nicht aber bei Patienten mit sHPT eine Anpassung der Operationsstrategie nach sich zog. So war basierend auf dem erfolgreichen intraoperativen PTH-Abfall bei Patienten mit tHPT häufiger eine limitierte Resektion von nur einer oder zwei hyperplastischen Nebenschilddrüsen ausreichend [99]. Um derartige und andere spezifische Unterschiede im operativen Management zwischen Patienten mit sHPT und tHPT aufzudecken, sind weitere Studien mit größeren Fallzahlen notwendig.

4.4 Schlussfolgerung

Die Studie verfolgte das Ziel, das perioperative Management der PTx bei Patienten mit renalem HPT an einem Zentrum für endokrine Chirurgie in

München zu beleuchten und die übergeordnete Forschungsfrage nach der perioperativen Sicherheit und Effektivität des Eingriffs zu beantworten. Es konnte gezeigt werden, dass durch die PTx eine relevante PTH-Reduktion zu erzielen war, wodurch die Ergebnisse früherer Studien bestätigt werden. Die PTx kann somit als eine effektive Behandlung bei Patienten mit renalem HPT bewertet werden. Im Zuge des postoperativen Verlaufs kam es zu einer niedrigen Anzahl an frühpostoperativen Recurrensparesen (2,5 % der Patienten bzw. 1,6 % der gefährdeten Nerven). Operationsunspezifische Komplikationen wie kardio-pulmonale Ereignisse oder allgemeine Infektionen traten häufiger auf (10,8 %), jedoch konnten insgesamt 94,3 % der Patienten nach einer erfolgreichen Behandlung wie geplant aus dem Krankenhaus entlassen werden. Im Zuge des perioperativen Krankenhausaufenthaltes auf der chirurgischen Station kam es zu einer Mortalität von 0 %. Es lässt sich schlussfolgern, dass die PTx bei renalem HPT mit relevanten Risiken assoziiert ist, dass diese Risiken jedoch auf Basis der vorliegenden Ergebnisse als kontrollierbar anzusehen sind. Insbesondere vor dem Hintergrund des langfristigen Nutzens sollte eine PTx bei Patienten mit renalem HPT stets als zuverlässige Behandlungsoption mit hoher Erfolgsrate in Erwägung gezogen werden. Es sind dringend hochwertige randomisierte kontrollierte Studien notwendig, um die kurzfristigen Risiken mit dem langfristigen Nutzen der PTx ins Verhältnis zu setzen und mit anderen Therapieoptionen zu vergleichen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Chronische Nierenerkrankungen stellen die häufigste Ursache für die Entwicklung eines sekundären und tertiären Hyperparathyreoidismus dar. Charakteristisch für diese beiden Formen des renalen Hyperparathyreoidismus (HPT) sind erhöhte Parathormon-, Phosphat- sowie veränderte Kalziumspiegel, die mit einer Vielzahl an klinischen Symptomen einhergehen können und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Die Therapiemöglichkeiten beinhalten medikamentöse und operative Maßnahmen. Bedenken hinsichtlich der Parathyreoidektomie (PTx) bei renalem HPT betreffen vor allem das perioperative Management dieses multimorbiden Patientenkollektivs sowie intra- und postoperative Komplikationen. Ziel der aktuellen Studie war es daher, die PTx bei renalem HPT an einem Zentrum für endokrine Chirurgie in München hinsichtlich Effektivität und Sicherheit zu evaluieren.

In die Studie eingeschlossen wurden in retrospektivem Vorgehen alle Patienten, die zwischen Januar 2016 und Dezember 2019 im Krankenhaus Martha-Maria wegen eines renalen HPT operiert wurden. Als primärer Endpunkt und Maß für die Sicherheit der PTx wurde die Komplikationsrate definiert. Als sekundärer Endpunkt und Maß für die Effektivität des Eingriffs wurde die intra- und postoperative Reduktion des intakten Parathormons (PTH) in festgelegte Zielbereiche definiert.

Insgesamt wurden 152 Patienten in die Studie eingeschlossen und 158 Erst- und Rezidiveingriffe erfasst. Eine frühpostoperative Recurrensparese entwickelten 2,5 % der Patienten. Eine schwere Hypokalzämie im postoperativen Verlauf (Serum-Gesamtkalzium < 1,8 mmol/l) trat bei 41,1 % der Patienten auf und war assoziiert mit einem längeren Krankenhausaufenthalt. Zu unspezifischen postoperativen Komplikationen kam es bei 10,8 % der Patienten, wobei kardio-pulmonale Ereignisse mit 3,8 % die häufigste Ursache darstellten. 94,3 % der Patienten konnten im Median nach 4 Tagen wie geplant aus dem Krankenhaus entlassen werden, bei 5,7 % kam es wegen unspezifischer Komplikationen zu einer Verlegung auf eine nicht-chirurgische Normal- oder Intensivstation. Die perioperative Mortalität lag bei 0 %. Im Zuge der PTx zeigte sich ein deutlicher

und stabiler Abfall des PTH, im Median von 1168 auf 13 pg/ml. Dies entspricht einer Reduktion von 99 % und kann insbesondere auch deswegen als Erfolg gewertet werden, weil knapp 70 % der PTH-Werte postoperativ im definierten Erfolgsbereich zwischen 2,5 und 65 pg/ml und 92,4 % im erweiterten Erfolgsbereich < 300 pg/ml zu liegen kamen.

Zusammenfassend kann die PTx bei Patienten mit renalem HPT als effektives Verfahren bewertet werden, das kurzfristig mit relevanten, jedoch kontrollierbaren Risiken einhergeht. Randomisierte und kontrollierte Studien sind notwendig, um die vorhandenen Therapieoptionen sowie deren kurzfristige Risiken und langfristigen Nutzen zu vergleichen und Behandlern so zukünftig die Indikationsstellung zur PTx zu erleichtern.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Siewert JR, Rothmund M, Schumpelick V. Praxis der Viszeralchirurgie. Endokrine Chirurgie. S. 229 - 354. Berlin/Heidelberg: Springer 2013.
2. Rosen RD, Bordoni B. Embryology, Parathyroid. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022.
3. Delattre JF, Flament JB, Palot JP, Pluot M. [Variations in the parathyroid glands. Number, situation and arterial vascularization. Anatomical study and surgical application]. *J Chir (Paris)*. 1982;119(11):633-41.
4. Tattera D, Wong LM, Vikse J, Sanna B, Pękala P, Walocha J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(1):63-70.
5. Akerström G, Malmaeus J, Bergström R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. *Surgery*. 1984;95(1):14-21.
6. Pattou FN, Pellissier LC, Noël C, Wambergue F, Huglo DG, Proye CA. Supernumerary parathyroid glands: frequency and surgical significance in treatment of renal hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2000;24(11):1330-4.
7. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, et al. Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med*. 1995;333(4):234-40.
8. Hannan FM, Kallay E, Chang W, Brandi ML, Thakker RV. The calcium-sensing receptor in physiology and in calcitropic and noncalcitropic diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;15(1):33-51.
9. Fleet JC. The role of vitamin D in the endocrinology controlling calcium homeostasis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017;453:36-45.
10. Chandran M, Wong J. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: An Endocrine and Renal Perspective. *Indian J Endocrinol Metab*. 2019;23(4):391-9.
11. Christensen MH, Apalset EM, Nordbø Y, Varhaug JE, Mellgren G, Lien EA. 1,25-dihydroxyvitamin D and the vitamin D receptor gene polymorphism Apa1 influence bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *PLoS One*. 2013;8(2):e56019.
12. Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005;289(1):F8-28.

13. Urakawa I, Yamazaki Y, Shimada T, Iijima K, Hasegawa H, Okawa K, et al. Klotho converts canonical FGF receptor into a specific receptor for FGF23. *Nature*. 2006;444(7120):770-4.
14. Galitzer H, Ben-Dov I, Lavi-Moshayoff V, Naveh-Many T, Silver J. Fibroblast growth factor 23 acts on the parathyroid to decrease parathyroid hormone secretion. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17(4):363-7.
15. Silver J, Naveh-Many T. Phosphate and the parathyroid. *Kidney Int*. 2009;75(9):898-905.
16. Cunningham J, Locatelli F, Rodriguez M. Secondary hyperparathyroidism: pathogenesis, disease progression, and therapeutic options. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):913-21.
17. Quarles LD. Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest*. 2008;118(12):3820-8.
18. Michels TC, Kelly KM. Parathyroid disorders. *Am Fam Physician*. 2013;88(4):249-57.
19. Miglietta F, Palmi G, Giusti F, Donati S, Aurilia C, Iantomasi T, et al. Hypoparathyroidism: State of the Art on Cell and Tissue Therapies. *Int J Mol Sci*. 2021;22(19).
20. Fraser WD. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2009;374(9684):145-58.
21. Cordellat IM. Hyperparathyroidism: primary or secondary disease? *Reumatol Clin*. 2012;8(5):287-91.
22. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1990;89(3):327-34.
23. Turken SA, Cafferty M, Silverberg SJ, De La Cruz L, Cimino C, Lange DJ, et al. Neuromuscular involvement in mild, asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1989;87(5):553-7.
24. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest*. 2008;31(10):925-31.
25. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int Suppl*. 1999;73:S14-9.
26. Palumbo VD, Palumbo VD, Damiano G, Messina M, Fazzotta S, Lo Monte G, et al. Tertiary hyperparathyroidism: a review. *Clin Ter*. 2021;172(3):241-6.

27. van der Plas WY, Noltes ME, van Ginhoven TM, Kruijff S. Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism: A Narrative Review. *Scand J Surg*. 2020;109(4):271-8.
28. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3: 1–150.
29. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158765.
30. Inker LA, Coresh J, Levey AS, Tonelli M, Muntner P. Estimated GFR, albuminuria, and complications of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(12):2322-31.
31. Craver L, Marco MP, Martínez I, Rue M, Borràs M, Martín ML, et al. Mineral metabolism parameters throughout chronic kidney disease stages 1-5--achievement of K/DOQI target ranges. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(4):1171-6.
32. Drüeke TB. Cell biology of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(6):1141-52.
33. Covic A, Kothawala P, Bernal M, Robbins S, Chalian A, Goldsmith D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1506-23.
34. Hruska KA, Mathew S, Lund R, Qiu P, Pratt R. Hyperphosphatemia of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;74(2):148-57.
35. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, Yang TL, Chen HH, Wu CJ, et al. Parathyroidectomy improves symptomatology and quality of life in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2014;155(2):320-8.
36. Tentori F, McCullough K, Kilpatrick RD, Bradbury BD, Robinson BM, Kerr PG, et al. High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2014;85(1):166-73.
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* (2017). 2017;7(1):1-59.

38. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009;(113):S1-130.
39. Lau WL, Obi Y, Kalantar-Zadeh K. Parathyroidectomy in the management of secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13(6):952-61.
40. Nemeth EF, Steffey ME, Hammerland LG, Hung BC, Van Wagenen BC, DelMar EG, et al. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95(7):4040-5.
41. Block GA, Martin KJ, de Francisco AL, Turner SA, Avram MM, Suranyi MG, et al. Cinacalcet for secondary hyperparathyroidism in patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2004;350(15):1516-25.
42. Martin KJ, Bell G, Pickthorn K, Huang S, Vick A, Hodsman P, et al. Velcalcetide (AMG 416), a novel peptide agonist of the calcium-sensing receptor, reduces serum parathyroid hormone and FGF23 levels in healthy male subjects. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(2):385-92.
43. Greeviroj P, Kitrunghpaiboon T, Katavetin P, Praditpornsilpa K, Eiam-Ong S, Jaber BL, et al. Cinacalcet for Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nephron.* 2018;139(3):197-210.
44. The Evolve Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2012;367(26):2482-94.
45. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L, et al. Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int.* 2017;92(1):26-36.
46. Pitt SC, Sippel RS, Chen H. Secondary and tertiary hyperparathyroidism, state of the art surgical management. *Surg Clin North Am.* 2009;89(5):1227-39.
47. Finnerty BM, Chan TW, Jones G, Khader T, Moore M, Gray KD, et al. Parathyroidectomy versus Cinacalcet in the Management of Tertiary Hyperparathyroidism: Surgery Improves Renal Transplant Allograft Survival. *Surgery.* 2019;165(1):129-34.

48. Corneci M, Stanescu B, Trifanescu R, Neacsu E, Corneci D, Poiana C, et al. Perioperative management difficulties in parathyroidectomy for primary versus secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Maedica (Bucur)*. 2012;7(2):117-24.
49. Kim WW, Rhee Y, Kim BS, Kim K, Lee CR, Kang SW, et al. Clinical outcomes of parathyroidectomy versus cinacalcet in the clinical management of secondary hyperparathyroidism. *Endocr J*. 2019;66(10):881-9.
50. Apetrii M, Goldsmith D, Nistor I, Siroopol D, Voroneanu L, Scripcariu D, et al. Impact of surgical parathyroidectomy on chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(11):e0187025.
51. S2k-Leitlinie. Operative Therapie des primären und renalen Hyperparathyreoidismus. AWMF-Registernummer 088-009. Version vom 22. Dezember 2020. Abgerufen am 27.01.2022 von https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-009l_S2k_Operative-Therapie-des-primären-und-renalen-Hyperparathyreoidismus_2021-02.pdf.
52. Yuan Q, Liao Y, Zhou R, Liu J, Tang J, Wu G. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: an updated systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(6):669-79.
53. Chen J, Jia X, Kong X, Wang Z, Cui M, Xu D. Total parathyroidectomy with autotransplantation versus subtotal parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2017;22(5):388-96.
54. Filho WA, van der Plas WY, Brescia MDG, Nascimento CP, Jr., Goldenstein PT, Neto LMM, et al. Quality of life after surgery in secondary hyperparathyroidism, comparing subtotal parathyroidectomy with total parathyroidectomy with immediate parathyroid autograft: Prospective randomized trial. *Surgery*. 2018;164(5):978-85.
55. Dotzenrath C, Cupisti K, Goretzki E, Mondry A, Vossough A, Grabensee B, et al. Operative treatment of renal autonomous hyperparathyroidism: cause of persistent or recurrent disease in 304 patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2003;387(9-10):348-54.
56. Seehofer D, Rayes N, Klupp J, Nüssler NC, Ulrich F, Graef KJ, et al. Prevalence of thyroid nodules and carcinomas in patients operated on for renal hyperparathyroidism: experience with 339 consecutive patients and review of the literature. *World J Surg*. 2005;29(9):1180-4.

57. Lorenz K, Bartsch DK, Sancho JJ, Guigard S, Triponez F. Surgical management of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease- a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons. *Langenbecks Arch Surg.* 2015;400(8):907-27.
58. Schlosser K, Bartsch DK, Diener MK, Seiler CM, Bruckner T, Nies C, et al. Total Parathyroidectomy With Routine Thymectomy and Autotransplantation Versus Total Parathyroidectomy Alone for Secondary Hyperparathyroidism: Results of a Nonconfirmatory Multicenter Prospective Randomized Controlled Pilot Trial. *Ann Surg.* 2016;264(5):745-53.
59. Li C, Lv L, Wang H, Wang X, Yu B, Xu Y, et al. Total parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism: systematic review and meta-analysis. *Ren Fail.* 2017;39(1):678-87.
60. Jia X, Wang R, Zhang C, Cui M, Xu D. Long-Term Outcomes of Total Parathyroidectomy With or Without Autoimplantation for Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Ther Apher Dial.* 2015;19(5):477-85.
61. Tang JA, Salapatas AM, Bonzelaar LB, Friedman M. Parathyroidectomy for the treatment of hyperparathyroidism: Thirty-day morbidity and mortality. *Laryngoscope.* 2018;128(2):528-33.
62. Goldfarb M, Gondek SS, Lim SM, Farra JC, Nose V, Lew JI. Postoperative hungry bone syndrome in patients with secondary hyperparathyroidism of renal origin. *World J Surg.* 2012;36(6):1314-9.
63. Schneider R, Slater EP, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. Initial parathyroid surgery in 606 patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2012;36(2):318-26.
64. van der Plas WY, Dulfer RR, Koh EY, Vogt L, Appelman-Dijkstra NM, Schepers A, et al. Safety and efficacy of subtotal or total parathyroidectomy for patients with secondary or tertiary hyperparathyroidism in four academic centers in the Netherlands. *Langenbecks Arch Surg.* 2018;403(8):999-1005.
65. Mogl M, Skachko T, Dobrindt E, Reinke P, Bures C, Pratschke J, et al. Surgery for renal hyperparathyroidism in the era of cinacalcet: A single-center experience. *Scand J Surg.* 2021;110(1):66-72.
66. Ishani A, Liu J, Wetmore JB, Lowe KA, Do T, Bradbury BD, et al. Clinical outcomes after parathyroidectomy in a nationwide cohort of patients on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2015;10(1):90-7.

67. Lim CTS, Kalaiselvam T, Kitan N, Goh BL. Clinical course after parathyroidectomy in adults with end-stage renal disease on maintenance dialysis. *Clin Kidney J.* 2018;11(2):265-9.
68. van der Plas WY, Engelsman AF, Özyilmaz A, van der Horst-Schrivers AN, Meijer K, van Dam GM, et al. Impact of the Introduction of Calcimimetics on Timing of Parathyroidectomy in Secondary and Tertiary Hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(1):15-22.
69. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2022. Abgerufen am 05.04.2022 von <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/>.
70. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS). Operationen an endokrinen Drüsen. OPS Version 2022. Abgerufen am 05.04.2022 von <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2022/block-5-06...5-07.htm>.
71. Kestenbaum B, Andress DL, Schwartz SM, Gillen DL, Seliger SL, Jadav PR, et al. Survival following parathyroidectomy among United States dialysis patients. *Kidney Int.* 2004;66(5):2010-6.
72. Viaene L, Evenepoel P, Bammens B, Claes K, Kuypers D, Vanrenterghem Y. Calcium requirements after parathyroidectomy in patients with refractory secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(2):c80-5.
73. Konturek A, Barczynski M, Stopa M, Nowak W. Subtotal parathyroidectomy for secondary renal hyperparathyroidism: a 20-year surgical outcome study. *Langenbecks Arch Surg.* 2016;401(7):965-74.
74. Kim WY, Lee JB, Kim HY. Efficacy of intraoperative parathyroid hormone monitoring to predict success of parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *J Korean Surg Soc.* 2012;83(1):1-6.
75. Chou FF, Lee CH, Chen JB, Hsu KT, Sheen-Chen SM. Intraoperative parathyroid hormone measurement in patients with secondary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2002;137(3):341-4.
76. Seehofer D, Rayes N, Klupp J, Steinmüller T, Ulrich F, Müller C, et al. Predictive value of intact parathyroid hormone measurement during surgery for renal hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg.* 2005;390(3):222-9.

77. Zhang L, Xing C, Shen C, Zeng M, Yang G, Mao H, et al. Diagnostic Accuracy Study of Intraoperative and Perioperative Serum Intact PTH Level for Successful Parathyroidectomy in 501 Secondary Hyperparathyroidism Patients. *Sci Rep.* 2016;6:26841.
78. Cheng SP, Liu CL, Chen HH, Lee JJ, Liu TP, Yang TL. Prolonged hospital stay after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2009;33(1):72-9.
79. Florescu MC, Islam KM, Plumb TJ, Smith-Shull S, Nieman J, Mandalapu P. Calcium supplementation after parathyroidectomy in dialysis and renal transplant patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2014;7:183-90.
80. Latus J, Roesel M, Fritz P, Braun N, Ulmer C, Steurer W, et al. Incidence of and risk factors for hungry bone syndrome in 84 patients with secondary hyperparathyroidism. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2013;6:131-7.
81. Torer N, Torun D, Torer N, Micozkadioglu H, Noyan T, Ozdemir FN, et al. Predictors of early postoperative hypocalcemia in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Transplant Proc.* 2009;41(9):3642-6.
82. Richards ML, Wormuth J, Bingener J, Sirinek K. Parathyroidectomy in secondary hyperparathyroidism: Is there an optimal operative management? *Surgery.* 2006;139(2):174-80.
83. Roshan A, Kamath B, Roberts S, Atkin SL, England RJ. Intra-operative parathyroid hormone monitoring in secondary hyperparathyroidism: is it useful? *Clin Otolaryngol.* 2006;31(3):198-203.
84. Kim MS, Kim GH, Lee CH, Park JS, Lee JY, Tae K. Surgical Outcomes of Subtotal Parathyroidectomy for Renal Hyperparathyroidism. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2020;13(2):173-8.
85. Guerrero MA. Cryopreservation of parathyroid glands. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:829540.
86. Shepet K, Alhefdhi A, Usedom R, Sippel R, Chen H. Parathyroid cryopreservation after parathyroidectomy: a worthwhile practice? *Ann Surg Oncol.* 2013;20(7):2256-60.
87. Liang Y, Sun Y, Ren L, Qi XW, Li Y, Zhang F. Short-term efficacy of surgical treatment of secondary hyperparathyroidism. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(20):3904-9.
88. Rudser KD, De Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2401-7.

89. Preda C, Branisteanu D, Armasu I, Danila R, Velicescu C, Ciobanu D, et al. Coexistent papillary thyroid carcinoma diagnosed in surgically treated patients for primary versus secondary hyperparathyroidism: same incidence, different characteristics. *BMC Surg.* 2019;19(1):94.
90. Ma J, Mao Z, Yao Y, Lu Y, Wang H, Yang Y, et al. Coexistence of papillary thyroid carcinoma in secondary hyperparathyroidism. *BMC Surg.* 2021;21(1):335.
91. Burmeister LA, Sandberg M, Carty SE, Watson CG. Thyroid carcinoma found at parathyroidectomy: association with primary, secondary, and tertiary hyperparathyroidism. *Cancer.* 1997;79(8):1611-6.
92. Wojtczak B, Barczyński M. Intermittent neural monitoring of the recurrent laryngeal nerve in surgery for recurrent goiter. *Gland Surg.* 2016;5(5):481-9.
93. Zhu L, Cheng F, Zhu X, Zhou B, Xu Y, Wu Y, et al. Safety and effectiveness of reoperation for persistent or recurrent drug refractory secondary hyperparathyroidism. *Gland Surg.* 2020;9(2):401.
94. Anderson K, Jr., Ruel E, Adam MA, Thomas S, Youngwirth L, Stang MT, et al. Subtotal vs. total parathyroidectomy with autotransplantation for patients with renal hyperparathyroidism have similar outcomes. *Am J Surg.* 2017;214(5):914-9.
95. Liu ME, Qiu NC, Zha SL, Du ZP, Wang YF, Wang Q, et al. To assess the effects of parathyroidectomy (TPTX versus TPTX+AT) for Secondary Hyperparathyroidism in chronic renal failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Surg.* 2017;44:353-62.
96. Isaksson E, Ivarsson K, Akaberi S, Muth A, Prütz K-G, Clyne N, et al. Total versus subtotal parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2019;165(1):142-50.
97. Van der Plas W, Kruijff S, Sidhu SB, Delbridge LW, Sywak MS, Engelsman AF. Parathyroidectomy for patients with secondary hyperparathyroidism in a changing landscape for the management of end-stage renal disease. *Surgery.* 2021;169(2):275-81.
98. Jamal SA, Miller PD. Secondary and tertiary hyperparathyroidism. *J Clin Densitom.* 2013;16(1):64-8.
99. Pitt SC, Panneerselvan R, Chen H, Sippel RS. Secondary and tertiary hyperparathyroidism: the utility of ioPTH monitoring. *World J Surg.* 2010;34(6):1343-9.

7 ANHANG

7.1 Datenerfassungsbogen

Anonymisierte ID	
------------------	--

Patientencharakteristika:

Geschlecht	männlich	
	weiblich	

Alter bei Eingriff	
--------------------	--

Anzahl der Operationen im Studienzeitraum	1	
	2	
	3	

Renale Grunderkrankung	
------------------------	--

Dialyse aktuell	Ja	Hämodialyse	
		Peritonealdialyse	
	Nein		

Dialyse seit (in Jahren)	
--------------------------	--

Nierentransplantation	Ja		Anzahl:
	Nein		

HPT Art	sHPT	
	tHPT	

ASA Score	I	
	II	
	III	
	IV	
	V	

Medikation bei Aufnahme:

Vitamin D-Präparate	Ja	
	Nein	

Phosphatbinder	Ja	
	Nein	

Kalzिमimetika	Cinacalcet	Ja		Dosierung:
		Nein		
	Etelcalcetide	Ja		Dosierung:
		Nein		

Medikation bei Entlassung:

Kalziumsubstitution (oral / i.v.)	Ja	
	Nein	

Operationscharakteristika:

Art des Eingriffs	Ersteingriff	
	Rezidiveingriff	

Zervikal voroperiert	Ja	An den NSD	
		Nicht an den NSD	
	Nein		

Art der PTx	sPTx	
	tPTx	
	tPTx mit AT	

Operationsdauer (Schnitt-Naht-Dauer in Min.)	
--	--

OP-Methode	UCE	
	BCE	
	Offene fokussierte PTx	
	Sternotomie	
	VATS	

Kryokonservierung von NSD-Gewebe	Ja	
	Nein	

Anzahl aufgefundener Nebenschilddrüsen	0	
	1	
	2	
	3	
	4	
	5	

Lage aufgefundener Nebenschilddrüsen	Zervikal	
	Ektop	

Anzahl entfernter Nebenschilddrüsen	0	
	0,5	
	1	
	1,5	
	2	
	2,5	
	3	
	3,5	
	4	
	4,5	
	5	

Lage entfernter Nebenschilddrüsen	Zervikal	
	Ektop	

Anzahl postoperativer Krankenhaustage	
---------------------------------------	--

Anzahl postoperativer Nächte auf der Intensivstation	
--	--

Simultane SD-OP	Ja	HTE	
		TTE	
		Subtotale Strumaresektion	
	Nein		

Gründe für SD-OP	Struma	Ja		Art:
		Nein		
	Autoimmunthyreoiditis	Ja		
		Nein		
	Schilddrüsenkarzinom	Ja		Art:
		Nein		
	Intrathyreoidale NSD	Ja		
		Nein		
	Sonstige	Ja		Art:
		Nein		

Entlassmodalitäten:

Verlegung	Ja	Geplant	
		Ungeplant	
	Nein		

Entlassung wie geplant	Ja		
	Nein		Grund:

Komplikationen:

Nervus laryngeus recurrens Parese	Ja	einseitig	
		beidseitig	
	Nein		

HNO-ärztliche Untersuchung postoperativ	Ja			
	Nein		Symptome (z.B. Heiserkeit/Atemnot)	Ja nein

Kardiale Ereignisse	Ja		Beschreibung:
	nein		
Pulmonale Ereignisse	Ja		Beschreibung:
	nein		

Zerebrale Ereignisse	Ja		Beschreibung:
	nein		
Vaskuläre Ereignisse	Ja		Beschreibung:
	nein		
Renale Ereignisse	Ja		Beschreibung:
	nein		
Nachblutung	Ja		Beschreibung:
	nein		
Wundinfektion	Ja		Beschreibung:
	nein		
Infekt	Ja		Beschreibung:
	nein		
Sonstige	Ja		Beschreibung:
	nein		

Verlegung aufgrund genannter Komplikation	Ja		Verlegung auf/nach:
	nein		

Versterben	Ja		Ursache:
	nein		

Verlauf relevanter Laborparameter:

Parathormon (pg/ml)	Aufnahmetag	
	0-Minuten-Wert	
	10-Minuten-Wert	
	20-Minuten-Wert	
	Abend des OP-Tages	
	1. Tag postoperativ	
	2. Tag postoperativ	
	3. Tag postoperativ	
	4. Tag postoperativ	
	5. Tag postoperativ	
	6. Tag postoperativ	
	7. Tag postoperativ	
	8. Tag postoperativ	
	9. Tag postoperativ	
	10. Tag postoperativ	
Entlasstag		

Serum-Gesamtkalzium (mmol/l)	Aufnahmetag	
	Niedrigster Wert postoperativ	
	Entlasstag	

7.2 Ergänzende Tabellen und Abbildungen

Ergänzend finden sich im Folgenden die Daten aller im Studienzeitraum erst- oder einmalig operierten Patienten (n = 152), die den vergleichenden Tests (Mann-Whitney-U-Test und exakter Test nach Fisher, siehe 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3 und 3.4) zugrunde liegen, separat aufgeführt. Die Tabellen und Abbildungen im Ergebnisteil beziehen sich, sofern nicht explizit gekennzeichnet, stets auf die Gesamtstichprobe (n = 158).

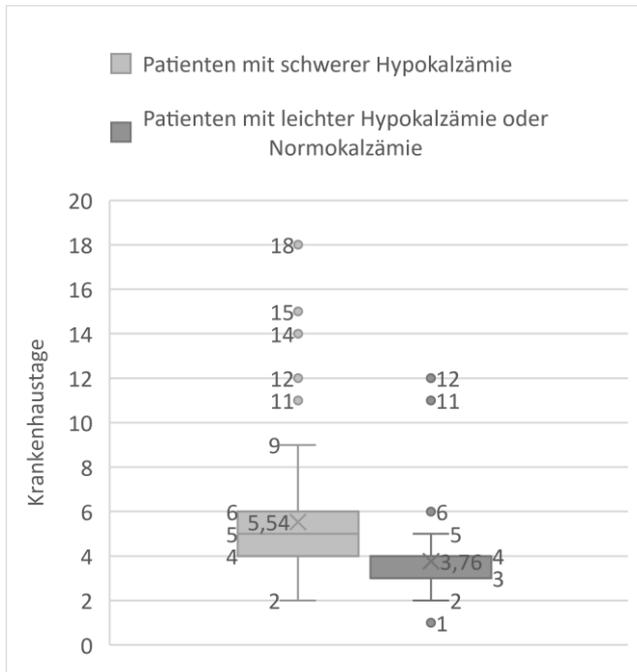
Häufigkeit der Recurrensparesen

Tabelle 21: Vergleich der Auftretenshäufigkeiten von Recurrensparesen in den verschiedenen Subgruppen mit dem exakten Test nach Fisher für n = 152. Siehe Tabelle 13 in 3.3.1 für n = 158.

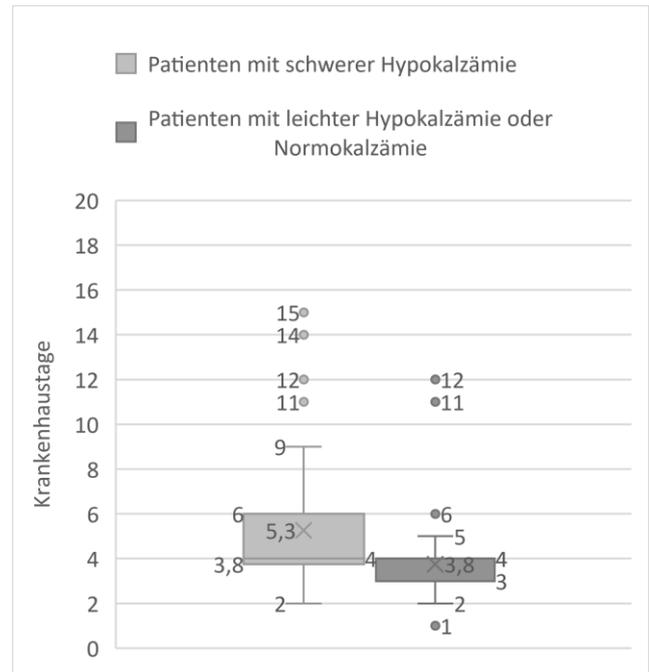
n = 152	Patienten n (%)	Gefährdete Nerven n (%)	NLRP n (%)⁸	p-Wert
Ersteingriffe	136 (89,5)	272 (89,5)	4 (1,5)	0,43
Rezidiveingriffe	16 (10,5)	32 (10,5)	1 (3,1)	
sPTx	147 (96,7)	294 (96,7)	5 (1,7)	1,00
tPTx	5 (3,3)	10 (3,3)	0 (0)	
PTx ohne SD-OP	56 (36,8)	112 (36,8)	0 (0)	0,16
PTx mit SD-OP	96 (63,2)	192 (63,2)	5 (2,6)	
Gesamt	152 (100)	304 (100)	5 (1,6)	

⁸ Prozent der gefährdeten Nerven.

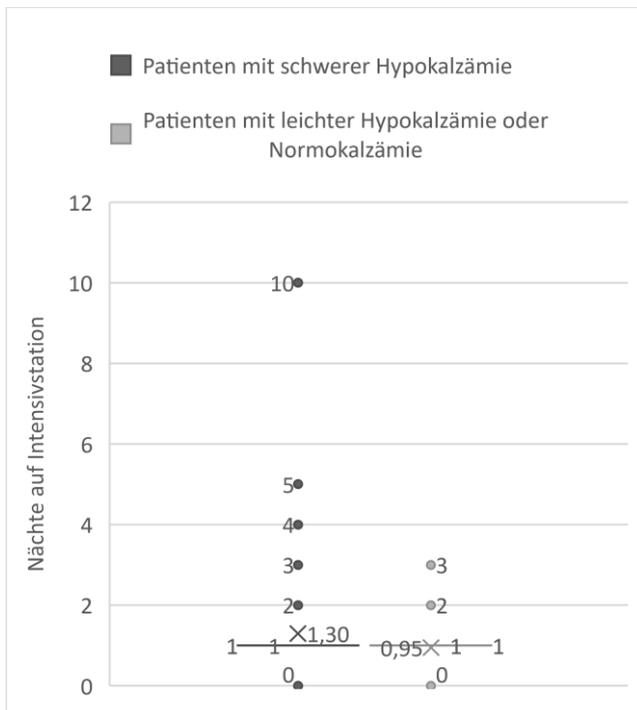
Auswirkungen der postoperativen Hypokalzämie



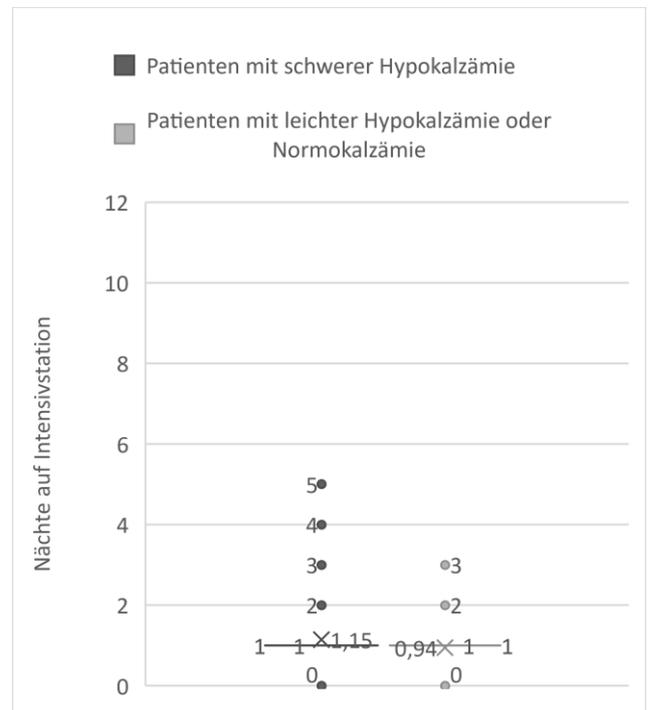
n = 158



n = 152



n = 158



n = 152

Abbildung 13: Auswirkungen der Hypokalzämie auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (oben) und die Anzahl der postoperativ auf der Intensivstation verbrachten Nächte (unten), für n = 158 (links, siehe auch Abbildung 8 und Abbildung 9 in 3.3.2) und n = 152 (rechts).

Häufigkeit unspezifischer Komplikationen

Tabelle 22: Vergleich der Auftretenshäufigkeiten von unspezifischen Komplikationen in den verschiedenen Subgruppen mit dem exakten Test nach Fisher für n = 152. Siehe Tabelle 16 in 3.3.3 für n = 158.

n = 152	Patienten n (%)	Unspezifische Komplikationen n (%)	p-Wert
Ersteingriffe	136 (89,5)	15 (11,0)	0,37
Rezidiveingriffe	16 (10,5)	0 (0)	
sPTx	147 (96,7)	13 (8,8)	0,08
tPTx	5 (3,3)	2 (40,0)	
PTx ohne SD-OP	56 (36,8)	6 (10,7)	0,79
PTx mit SD-OP	96 (63,2)	9 (9,4)	
Schwere Hypokalzämie	62 (40,8)	7 (11,3)	0,78
Keine schwere Hypokalzämie	90 (59,2)	8 (8,9)	
Gesamt	152 (100)	15 (9,9)	

Vergleich der Parathormonwerte

Tabelle 23: Anzahl der Patienten pro definiertem PTH-Zielbereich am Entlasstag nach Ersteingriffen (links) und Rezidiveingriffen (rechts) für n = 152. Siehe Tabelle 19 und Tabelle 20 in 3.4 für n = 158.

n = 152	Ersteingriff	Rezidiveingriff
Zielbereich	Patienten n (%)	Patienten n (%)
< 2,5 pg/ml	12 (8,8)	3 (18,8)
2,5 – 14,9 pg/ml	67 (49,3)	1 (6,3)
15 – 65 pg/ml	34 (25,0)	5 (31,3)
65,1 – 300 pg/ml	18 (13,2)	1 (6,3)
> 300 pg/ml	5 (3,7)	6 (37,5)
Summe	136 (100)	16 (100)

8 DANKSAGUNG

Mein herzlicher Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Heinrich Fürst für die Überlassung dieses spannenden Themas und seine große Unterstützung bei der Durchführung und Finalisierung dieser Doktorarbeit.

Besonders danken möchte ich außerdem Herrn Oberarzt Dr. Thomas Negele für die Mitbetreuung dieser Arbeit und seine ansteckende Begeisterung für die Nebenschilddrüsen. Vielen Dank für Ihre tatkräftige Unterstützung bei der Planung und Durchführung dieses Projekts, für die vielen motivierenden Gespräche im Verlauf sowie Ihre Korrekturen und Anmerkung im Zuge der Fertigstellung dieser Arbeit.

Großer Dank gebührt auch Frau Karantonis und Frau Madl für die immerwährende und unbürokratische Unterstützung und Hilfestellung bei allen organisatorischen Hürden.

9 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

„Erst- und Rezidivoperationen von Patienten mit renalem sekundärem und tertiärem Hyperparathyreoidismus - Risiken, Management und Erfolgsraten“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 15.07.2022

Lena Fürst