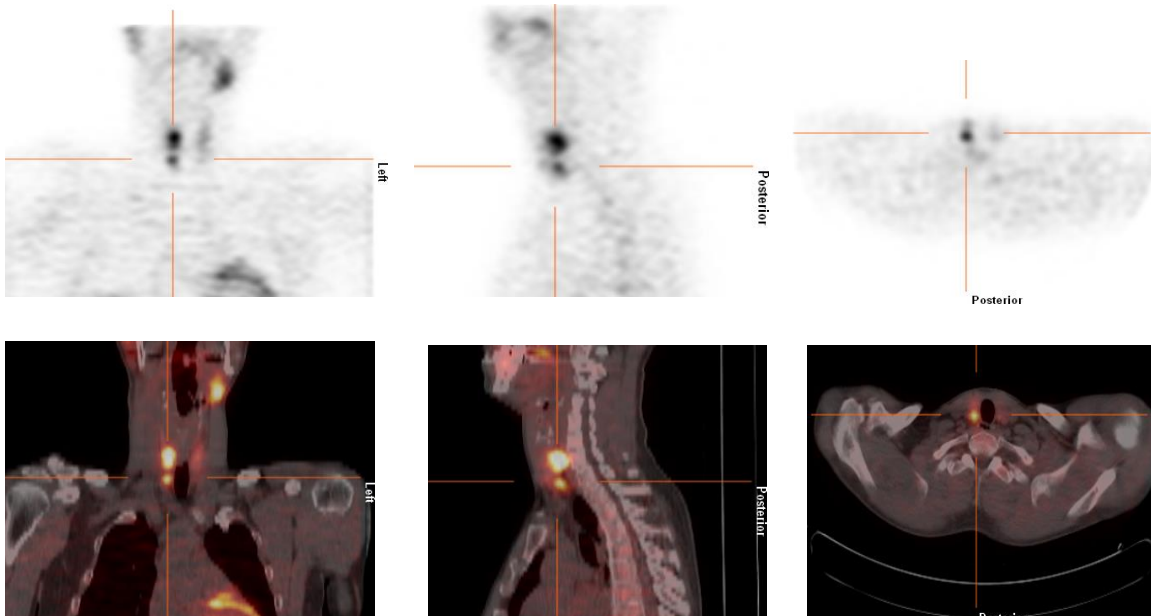


Vejledning til udredning og behandling af

**Primær hyperparathyreoidisme,
Postoperativ sekundær hyperparathyreoidisme
Postoperativ hypoparathyreoidisme**



Dansk Knoglemedicinsk Selskab 2012
www.dkms.dk

Vejledning til udredning og behandling af hyper- og hypo-parathyreoidisme er udarbejdet af en arbejdsgruppe under Dansk Knoglemedicinsk Selskab. Arbejdsgruppen har sammen med adskillige ad hoc-tilknyttede forfattere udarbejdet en række baggrundsartikler indenfor emnerne: ætiologi, patologi, undersøgelsesmetoder, diagnostik og behandling. Disse baggrundsartikler er tilgængelige på Dansk Knoglemedicinsk Selskabs hjemmeside (www.dkms.dk) og vil løbende blive opdateret. Vejledningen er udarbejdet som en oversigtsartikel baseret på den aktuelle viden om hyperparathyreoidisme, kombineret med en praktisk vejledning i diagnostik og behandling af hyperparathyreoidisme samt postoperativ sekundær hyperparathyreoidisme og hypoparathyreoidisme. Vejledningen vil blive sendt i høring hos relevante specialeselskaber og myndigheder. Kommentarer og forslag til forbedringer vil blive brugt konstruktivt i færdiggørelsen af vejledningen.

*Lars Rejnmark
Bo Abrahamsen
Anne Arveschoug
Kim Brixen
Peer Christiansen
Lars Bolvig Hansen
Lars Hyldstrup
Jens-Erik Beck Jensen
Bente Jespersen
Bente Langdahl
Lars Rolighed
Peter Schwartz
Tanja Sikjær
Lis Stilgreen
Peter Vestergaard
Leif Mosekilde*

Forsidebillede: Parathyroideaskintigrafi med tomografiske snit ved anvendelse SPECT/CT med hhv. et coronalt, sagittalt og- transverselt billede. Der ses et parathyroideaadenom kaudalt for højre thyroidealap

Forord

Diagnostik og behandling af *primær hyperparathyroidisme* (PHPT) er forbedret betydeligt gennem de sidste 15-20 år. Gennem mere rutinemæssig bestemmelse af plasma calcium og parathyreoideahormon (PTH) er der skabt gode muligheder for at identificere patienter med PHPT. Samtidig har rutinemæssig DXA skanning af hofte, columna lumbalis og underarm, radiologisk undersøgelse af columna og CT- eller ultralydsundersøgelse af nyrerne skabt mulighed for at diagnosticere evt. komplikationer til sygdommen. Billeddiagnostik i form af sestaMIBI skintigrafi og ultralydskanning af gl. parathyreoidea har ofte tilladt en præcis præoperativ lokalisering af parathyreoideaadenomer, således at disse patienter kan tilbydes et mere fokuseret operativt indgreb med færre komplikationer. Endelig er differentialdiagnostikken overfor familiær hypokalkurisk hyperkalkæmi (FHH) forbedret gennem rutinemæssig måling af calcium-kreatinin clearance ratio (CCCR) og genetisk analyse af CaSR genet i udvalgte tilfælde. Foruden udredning og behandling af PHPT, inkluderer vejledningen anbefalinger vedr. behandling af postoperativ hypokalcæmi opstået som komplikation til parathyreoideakirurgi.

Evidensniveau

Ved udarbejdelsen af vejledningen har DKMS vægtet grundlaget for anbefalingerne ud fra litteraturen på baggrund af det scoringssystem, der er udarbejdet ved Oxford Centre for Evidence-based Medicine. Det har sjældent været muligt at bygge anbefalingerne på systematiske metaanalyser eller randomiserede kliniske undersøgelser. Evidensgraderingen er her sket ud fra de enkeltstående kliniske undersøgelser. Evidensniveauet er graderet fra niveau I til IV efter følgende skala.

Evidensniveau I: Metaanalyse/systematisk oversigt over randomiserede forsøg eller randomiserede kliniske forsøg (RCT)

Evidensniveau II: Kontrolleret, ikke randomiseret forsøg. Kohorteundersøgelse. Diagnostisk test.

Evidensniveau III: Case-kontrol undersøgelse, tværsnitsundersøgelse

Evidensniveau IV: Mindre serie, kasuistik, traditionel lærebog, traditionel oversigtsartikel. Ekspertvurdering.

Dokumentation

Vejledningens enkelte punkter er detaljeret i de baggrundsartikler som denne vejledning bygger på. Baggrundsartiklerne er tilgængelige på DKMS hjemmeside (www.dkms.dk).

Forkortelser

1,25(OH) ₂ D	1,25-dihydroxyvitamin D
25OHD	25-hydroxyvitamin D
AMI	Akut myokardieinfarkt
BMD	Bone mineral density (knoglemineraltæthed)
BMI	Body mass index
Ca ²⁺	Plasma ioniseret calcium
CCCR	Kalcium-kreatinin-clearance ratio
DXA	Dual energy X-ray absorptiometry
FHH	Familiær hypokalkurisk hyperkalkæmi
GA	Generel anæstesi
HDL	High-density lipoprotein
IVU	Intravenøs urografi
LA	Lokal anæstesi
LDL	Low-density lipoprotein
LVM	Venstre ventrikel masse
KI	Konfidens interval
OR	Odds ratio
PA	Parathyreoideaadenom
PTH	Parathyreoideahormon
PTHrP	Parathyreoideahormon relateret peptid
PTX	Parathyreoidektomi
QoL	Livskvalitet
RCT	Randomiseret kontrolleret undersøgelse
SPECT	Single photon emission computed tomography
SHPT	Sekundær hyperparathyroidisme

Indholdsfortegnelse

1. Definitioner.....	8
2. Ætiologi.....	9
2.1 Sporadisk primær hyperparathyreoidisme	9
2.2 Familiære former for primær hyperparathyreoidisme.....	9
2.3 Cancer parathyreoidea.....	10
3. Patoanatomi	10
4. Epidemiologi	10
5. Symptomer og fund	11
5.1 Biokemiske fund	11
5.2 Symptomer og følgesygdomme	12
6. Udredning.....	14
6.1 Anamnese og objektiv undersøgelse	14
6.2 Biokemisk udredning	15
6.3 Supplerende paraklinisk udredning.....	16
6.3.1 Osteoporoseudredning	16
6.3.2 Sygdom i nyre og urinveje.....	16
6.3.3 Udredning for kardiovaskulær sygdom	16
6.3.4 Supplerende udredning	16
6.4 Lokalisationsdiagnostik.....	18
6.4.1 Specialiserede undersøgelsesteknikker	18
6.4.2 Udredning for tilfældig påvist mulig co-morbiditet.....	19
6.5 Differentialdiagnostisk udredning.....	19
6.5.1 Familiær hypokalkurisk hyperkalkæmi (FHH).....	19
6.5.1.1 Kalcium/kreatinin clearance ratio.....	20
6.5.2 Lithiumbehandling.....	21
6.5.3 Tertiær hyperparathyreoidisme	21
6.5.4 Udredning for arvelige endokrine neoplasier.	21
6.5.5 Cancer parathyreoidea	22
7. Opsporing og visitation af patienter med primær hyperparathyreoidisme	23
7.1 Almen praksis.....	23
7.2 Visitation	24
8. Behandling af primær hyperparathyreoidisme	25
9. Kirurgisk behandling	26
9.1 Indikation for parathyreoidectomi.....	26
9.2 Præoperativ medicinsk behandling	27
9.2.1 Antiresorptiv behandling forud for parathyreoidectomi	27
9.2.2 Tilskud med kalcium forud for parathyreoidectomi	27
9.2.3 Tilskud med D-vitamin forud for parathyreoidectomi.....	27
9.2.4 Livsstilsforhold	27
9.3 Kirurgisk parathyreoidectomi	28
9.3.1 Bilateral halseksploration	28
9.3.2 Minimal invasiv parathyreoideakirurgi.....	29
9.3.2.1 Unilateral halseksploration	29
9.3.2.2 Fokuseret parathyreoideakirurgi	29
9.3.3 Patologiske glandler i mediastinum.....	29
9.3.4 Specialiserede operationsteknikker.....	30
9.3.5 Anæstesi ved parathyreoidectomi	30
9.3.6 Peroperative procedurer	30
9.4 Reoperation for primær hyperparathyreoidisme	30
9.4.1 Hyppighed af reoperation	30
9.4.2 Tidspunkt for reoperation	31

9.4.3 Udredning forud for reoperation.....	31
9.4.4 Forventet resultat ved reoperation	31
9.5 Kirurgisk behandling af særlige patientgrupper.....	31
9.5.1 Familiære former	31
9.5.2 Lithiumbehandling.....	31
9.5.3 Patienter med svær adipositas.....	32
9.5.4 Gravide	32
9.5.5 Børn og unge.....	33
9.5.6 Kirurgisk behandling af patienter med høj alder	33
10. Komplikationer til parathyreoideakirurgi.....	34
10.1 Efterblødning og postoperative infektioner.....	34
10.2 Kramper under indgreb i lokal anæstesi.....	34
10.3 Recurrensparese	34
10.4 Postoperativ sekundær hyperparathyreoidisme (SHPT)	34
10.5 Postoperativt hypokalkæmi	35
10.5.1 Kontrol og udredning.....	35
10.5.2 Behandling.....	35
10.6 Forbigående hyperthyreoidisme.....	36
11. Opfølgning efter parathyreoidektomi	37
11.1 Indikation for (supplerende) genetisk udredning	37
11.2 Tilskud med calcium og D-vitamin	38
11.3 Behandling af osteoporose efter parathyreoidektomi.....	38
11.4 Justering af anden medicinsk behandling.....	39
11.5 Langtidsopfølgning efter parathyreoidektomi.....	39
12 Non-operativ parathyreoidectomi.....	41
12.1 Ultralydsvejledt alkoholinjektion.....	41
12.2 Eksperimentelle ikke operative teknikker	41
13. Prognose efter parathyreoidektomi.....	42
14. Medicinsk observation uden parathyreoidectomi.....	43
14.1 Antiresorptiv behandling ved medicinsk observation	44
14.2 Behandling med calcimimetika.....	45
14.3 Opfølgning hos patienter som observeres medicinsk.....	46
14.4 Ændret behandlingsstrategi	46
15. Logistik.....	47
16. Kvalitetssikring.....	47

Tabeloversigt:

Tabel 1. Forhold associeret med øget risiko for udvikling af primær hyperparathyreoidisme.

Tabel 2. Symptomer ved primær hyperparathyreoidisme

Tabel 3. Mulige organmanifestationer og metaboliske komplikationer

Tabel 4. Anamnese og objektiv undersøgelse

Tabel 5. Biokemisk udredning

Tabel 6. Paraklinisk udredning

Tabel 7. Klassifikation af postoperativ hypokalkæmi.

Tabel 8. Estimering af dagligt kalkindtag fra kosten

Faktabokse:

Faktaboks 1. Diagnostiske kriterier for primær hyperparathyreoidisme

Faktaboks 2. Biokemisk profil ved sygdom i gll. parathyreoidea

Faktaboks 3. Typiske biokemiske fund ved primær hyperparathyreoidisme

Faktaboks 4. Præoperativ lokalisering af patologiske parathyreoideaglandler

Faktaboks 5. Differentialdiagnoser ved primær hyperparathyreoidisme

Faktaboks 6. Indikation for genetisk testning

Faktaboks 7. Indikation for parathyreoidektomi

Faktaboks 8. Præoperativ medicinsk håndtering

Faktaboks 9. Indikation for bilateral halseksploration

Faktaboks 10. Medicinsk opfølgning efter parathyreoidektomi

Faktaboks 11. Dagligt tilskud med kalcium og D-vitamin efter parathyreoidektomi

Faktaboks 12. Langtidsopfølgning efter kurativ parathyreoidektomi

Faktaboks 13. Prognose efter parathyreoidektomi

Faktaboks 14. Medicinsk observation af patienter som ikke henvises til parathyreoidektomi

1. Definitioner

Hyperparathyreoidisme defineres som en øget sekretion af parathyreoideahormon (PTH) fra en eller flere gll. parathyreoideae på grund af:

- En sygelig tilstand i gll. parathyreoideae med hypersekretion af PTH. Tilstanden kan underopdeles i:
 - *Primær hyperparathyreoidisme (PHPT)*: En hyperkalkæmisk tilstand med en uforholdsmæssig høj plasma PTH-koncentration (hyperparathyreoid hyperkalkæmi). Diagnostiske kriterier for PHPT er anført i Faktaboks 1.
 - *Tertiær hyperparathyreoidisme (THPT)*: Hyperparathyreoid hyperkalkæmi opstået på baggrund af en langvarig tilstand med sekundær hyperparathyreoidisme (SHPT) som f.eks. nyreinsufficiens, nyretransplantation, langvarig svær D-vitaminmangel eller fosfatbehandlet hypofosfatæmisk vitamin D resistent rachitis. Tilstanden omtales ikke nærmere i denne vejledning.
 - *Normokalkæmisk hyperparathyreoidisme*: Begrebet anvendes til tider i litteraturen, men er svært at adskille klinisk fra refraktær sekundær hyperparathyreoidisme (1). Øger muligvis risikoen for senere udvikling af PHPT (2). Begrebet omtales ikke nærmere i denne vejledning.
- Et fysiologisk respons som stimulerer sekretionen af PTH, hvorved der opstår:
 - *Sekundær hyperparathyreoidisme (SHPT)*: En normo- eller sjældnere hypokalkæmisk tilstand, hvor PTH er forhøjet sekundært til mangel på calcium, D-vitamin, eller aktivt D-vitamin (1,25(OH)₂D). Tillige kan hyperfosfatæmi forårsage SHPT (f.eks. ved nyreinsufficiens). I denne vejledning omtales kun SHPT som forekommer efter operation for PHPT (afsnit 10.4).

Hypoparathyreoidisme (hypoPT) defineres som en hypokalkæmisk tilstand hvor PTH-koncentrationen er uforholdsmæssig lav. I denne vejledning omtales kun postoperativ hypoPT (afsnit 10.5).

Den biokemiske profil for de forskellige former for hyperparathyreoidisme samt hypoPT er anført i Faktaboks 2.

Faktaboks 1. Diagnostiske kriterier for primær hyperparathyreoidisme

Diagnosen sikres ved at der ved mindst 2 adskilte blodprøvetagninger påvises hyperparathyreoid hyperkalkæmi:

- Plasma calcium (ioniseret, total eller albuminkorrigeret) koncentration over øvre referenceinterval med *samtidigt*
- Plasma PTH koncentration i øver tredjedel, eller over øvre grænse, for referenceintervallet *

Andre årsager til hyperparathyreoid hyperkalkæmi udelukkes, jf. faktaboks 5

* Med de 2. generations assays som hyppigst anvendes vil en plasma PTH koncentration > 5 pmol/l anses for en uforholdsmæssig høj PTH koncentration, hvis der samtidigt konstateres hyperkalkæmi.

Faktaboks 2. Biokemisk profil ved sygdom i gll. parathyreoidea

	Plasma Ca^{2+}	Plasma PTH
<i>Hyperparathyreoidisme</i>		
Primær	↑	↑
Sekundær	≈ / ↓	↑
Tertiær	↑	↑
<i>Hypoparathyreoidisme</i>	↓	↓

2. Ætiologi

Afhængigt af henvisningsmønstret er mere end 95 % af tilfældene af PHPT typisk sporadisk, mens 1-5 % skyldes familiære former. PHPT pga. karcinomdannelse er meget sjældent (<1 %).

2.1 Sporadisk primær hyperparathyreoidisme

I de fleste tilfælde er ætiologien ukendt. En række forhold er associeret med en øget risiko for at udvikle PHPT (Tabel 1), men hos den enkelte patient er den konkrete betydning af sådan risikofaktorer uvist. Ved sporadisk PHPT kan somatiske mutationer i gener af betydning for celleyklus oftest påvises i adenomvævet, mens der ikke er rapporteret mutationer i selve genet for *calcium sensing receptoren* (CaSR) (3).

Ekspressionen af CaSR er dog typisk nedsat ved PHPT, hvorved *set-point* øges (4;5). En sjælden årsag til sporadisk PHPT er McCune-Albright's syndrom, hvor patienterne har en postzygotisk aktiverende mutation i GNAS1 genet (6).

Tabel 1. Forhold associeret med øget risiko for udvikling af primær hyperparathyreoidisme.

<i>Sporadisk</i>	Ekstern strålebehandling på halsregionen Langvarig D-vitaminmangel Nedsat funktion af vitamin D receptoren (VDR) Lithiumbehandling McCune-Albright's syndrom
<i>Hereditært</i>	OMIM 131100 Multipel Endokrin Neoplasi type 1 (MEN 1) OMIM 171400 Multipel Endokrin Neoplasi type 2a (MEN 2a) OMIM 607393 Familiær isoleret hyperparathyreoidisme (FIHP) OMIM 607393 Hyperparathyreoidisme-jaw tumor syndromet (HPT-JT)

2.2 Familiære former for primær hyperparathyreoidisme

Kendte familiære former nedarves autosomal dominant og er forårsaget af mutationerne i gener af betydning for celledelingen, hvor mutationen kan virke enten aktiverende eller inaktiverende på gentranskriptionen.

Den hyppigste mutation er en tabsmutation lokaliseret til MEN-1 genet (kromosom 11) med defekt transkription af tumor-supressor proteinet MENIN. Dette fører til en mindsket hæmning af hovedcellernes proliferation, hvorved der opstår hyperplasi. Mutationer i MEN-1 genet er blevet associeret med familiær isoleret hyperparathyreoidisme (FIHP), men fører som oftest til multipel endokrin neoplasi type 1 (MEN1),

hvor der tillige med PHPT også forekommer andre endokrine hyperfungerende tumorer (7). PHPT er dog den hyppigst manifestation ved MEN1, som forekommer hos mere end 80 % af de afficerede individer.

Ved aktiverende mutationer i RET proto-oncogenet, forekommer der ligeledes hyperfungerende endokrine tumorer (MEN type 2a), men det er kun en mindre andel af patienterne som udvikler PHPT. I modsætning til de fleste andre hereditære former for PHPT, kan solitære adenomer være årsag til PHPT ved MEN2a (8).

Mutationer i CDC73 (HRPT2) genet er associeret med såvel familiær isoleret hyperparathyreoidisme som *hyperparathyreoidisme-jaw tumor* syndromet (HPT-JT), hvor der tillige med PHPT forekommer multiple ossificerende kæbefibromer og evt. polycystiske nyrer og renale hamartomer (9;10). I modsætning til andre hereditære former for PHPT er mutationer i HRPT2 genet associeret med øget risiko for parathyreoideacancer som forekommer hos omkring 15 % af patienterne (11-13).

2.3 Cancer parathyreoidea

Karcinomdannelse i gll. parathyreoidea er en meget sjældent årsag til hyperparathyreoid hyperkalkæmi. Omkring 25 % af patienterne er bærere af en inaktiverende mutation i *CDC73* genet, som forårsager manglende transkription af tumor-supressor proteinet *parafibromin* (13). Endvidere er bestråling mod halsen og længerevarende SHPT blevet associeret med en øget risiko for udvikling af c. parathyreoidea (11). Se endvidere afsnit 6.5.5.

3. Patoanatomi

PHPT skyldes hos 85-90 % adenom-udvikling i en enkelt gl. parathyreoidea og hos 10-15 % hyperplasi af flere (samtlige) kirtler. Ved adenomdannelse vokser parathyreoideacellerne i et sigmoidt mønster ud fra en enkelt klon af celler, mens vækstmønstret sædvanligvis er eksponentielt ved hyperplasi. Ved de arvelige former ses oftest hyperplasi, som kan være assymmetrisk, ligesom der kan forekomme adenom-udvikling i en eller flere kirtler (3). Inddeling har intet sikkert klinisk korrelat. Ved den præoperative lokaliseringsdiagnostik forsøges dog differentiering mellem adenom og hyperplasi mhp. tilrettelæggelse af den kirurgiske intervention (afsnit 9).

4. Epidemiologi

I Danmark diagnosticeres årligt 6-700 nye tilfælde af PHPT, hvor omkring 75 % af patienterne er kvinder (14;15). Det er uvist hvorfor sygdommen er mest udbredt hos kvinder. Sygdommen kan forekomme i alle aldre, men ses hyppigst i 40-70 års alderen hvor prævalensen blandt kvinder er estimeret til ca. 2 % (14;16;17).

I Danmark er der rapporteret en øget incidens af PHPT op igennem 1980'erne og 1990'erne og parallelt hermed en øget gennemsnitsalder ved diagnosetidspunktet (fra 58 ± 17 år i 80'erne til 62 ± 16 år i 90'erne) (14). Ligeledes er det rapporteret, at plasma kalcium på diagnosetidspunktet var lavere hos danske patienter diagnosticeret i 90'erne ($2,85 \pm 0,28$ mmol/l) end hos patienter diagnosticeret i 80'erne ($3,12 \pm 0,47$ mmol/l). Dette kan sandsynligvis tilskrives en tidligere opsporing af patienterne. I dag indgår bestemmelse af plasma kalcium ofte som en del af et generelt biokemisk screeningsprogram, hvorfor mange patienter nu diagnosticeres på et tidligt tidspunkt i forløbet og forud for at de udvikler specifikke symptomer og følgetilstande til sygdommen.

5. Symptomer og fund

De fleste nydiagnosticerede patienter udviser blot en mild til moderat hyperkalkæmi (plasma $\text{Ca}^{2+} < 1,60$ mmol/l), der typisk holder sig på et stabilt niveau gennem længere tid (ækvilibriumhyperkalkæmi) (16;18-20). Hovedparten af patienterne har ingen eller kun få symptomer (21;22). I sjældne tilfælde kan der dog tilkomme en akut hyperkalkæmisk krise.

5.1 Biokemiske fund

Typiske biokemiske fund ved PHPT fremgår af Faktaboks 3.

Faktaboks 3. Typiske biokemiske profil ved primær hyperparathyreoidisme

<i>Plasma</i>	
Kalcium	↑
PTH	↑
Fosfat	↓
25OHD	↓
1,25(OH) ₂ D	↑
<i>Døgnurin kalcium:</i>	↑

- *Plasma PTH:* PHPT må mistænkes hos en patient med hyperkalkæmi og en plasma PTH koncentration som er forhøjet eller i øverste 1/3 af referenceområdet (typisk > 5 pmol/l). Dette fordi normalområdet for PTH er dårligt defineret idet der ved fastlæggelse af referenceintervallet ikke altid er taget hensyn til, at der i befolkningen er en høj prævalens af D-vitaminmangel med sekundær hyperparathyreoidisme (23-25). I diagnostisk henseende er det således ikke påkrævet at PTH koncentrationen er højere end øvre referenceinterval. Ved bestemmelse af plasma PTH anses 2. og 3. generations PTH assays for at være ligeværdige (23).
- *Plasma og urin kalcium:* I diagnostisk øjemed anbefales det at måle plasmakoncentrationen af ioniseret kalcium. Alternativt kan albuminkorrigeret total-kalcium bestemmes. Ved PHPT kan hyperkalkæmien primært tilskrives at den forhøjede PTH koncentration stimulerer reabsorption af kalcium i nyretubuli samt den aktive udpumpning af kalcium fra skelettet over blod-knoglebarrieren (26). Nettofrisætningen af kalcium fra skelettet gennem osteoklastisk resorption og den øgede intestinale kalciumabsorption er kvantitativt af mindre betydning. Trods en øget reabsorption af kalcium i nyretubuli, er døgnudskillelse af kalcium med urinen typisk øget pga en øget filtreret mængde. Som oftest indstiller der sig en ny ligevægtstilstand, hvor plasma kalcium ligger på et stabilt forhøjet niveau (*ækvilibriumhyperkalkæmi*).
- *Plasma og urin fosfat:* Mild hypofosfatæmi (plasma fosfat 0,50-0,80 mmol/l) er et hyppigt fund da PTH hæmmer den tubulære reabsorption af fosfat.
- *D-vitaminmetaboliter:* D-vitamininsufficiens forekommer hyppigere hos patienter med PHPT end i baggrundsbefolkningen (27-29). Årsagen hertil er ikke endeligt afklaret, men kan angiveligt tilskrives såvel et øget fordelingsvolumen (pga. en øget fedtmasse) som en øget katabolisering af 25OHD. Plasma 1,25(OH)₂D koncentrationen er typisk højt i referenceintervallet eller forhøjet, da PTH stimulerer den renale 1 α -hydroxylase (27-32).

Tillige med ovennævnte biokemiske karakteristika, har patienter med PHPT ofte en række metaboliske komplikationer som kan føre til abnorme biokemiske fund.

5.2 Symptomer og følgesygdomme

I de senere år er den kliniske alvorlighed af nydiagnosticerede tilfælde aftaget og sygdommen er hos de fleste patienter asymptomatisk eller oligosymptomatisk (21;33;34). Hyperkalkæmien kan give anledning til en række ofte diffuse symptomer, mens organspecifikke manifestationer kun forekommer sjældent (Tabel 2).

Tabel 2. Symptomer ved primær hyperparathyreoidisme.

Cerebralt:	Træthed, asteni, nedtrykt stemningsleje, hukommelsesbesvær
Muskulært:	Nedsat kraft (besvær ved trappegang - svært ved at rejse sig fra en stol uden brug af armene)
Kardiovaskulært:	Brystsmerter, dyspnø
Abdominalt:	Øvre abdominalsmerter, dyspepsi, obstipation
Renalt:	Polyuri, polydipsi, nyrestensmerter
Skeletalt:	Ledsmerter, rygsmerter

Som anført i Tabel 3 er PHPT associeret med en øget risiko for en række følgetilstande og sygdomme.

Table 3. Mulige organmanifestationer og metaboliske komplikationer ved primær hyperparathyreoidisme

Skelet, muskler og led:	↓ BMD ↑ Frakturrisiko ↓ Muskelkraft
Renalt:	Dehydrering, ↑ Urin kalcium ↑ Nyresten og nefrokalcinose
Kardiovaskulært:	↑ Arteriel hypertension ↑ Ødemer (inkompensation) ↑ AMI, inkompensation og apopleksi ↑ Forekomst af kalkaflejringer i myocardiet, ↑ Stenose af aorta- og mitralklap ↑ Venstresidig ventrikkelhypertrofi og diastolisk dysfunktion
Metabolisk:	↑ Vægt / BMI pga. ↑ fedtmasse ↑ Type 2 diabetes / insulinresistens ↑ Dyslipidæmi ↑ Plasma urat ↑ Arthritis urica
Gastrointestinalt	↑ Ulcus sygdom ↑ Obstipation ↑ Pancreatitis
QoL / neuropsykiatriske	Cerebral hypoperfusion bedømt ved MR-/PET-scanning ↑ Depression demens, konfusion, psykose ↓ Livskvalitet (QoL)
Malign sygdom	↑ Cancerrisiko
Mortalitet	↑/≈ Dødelighed

6. Udredning

6.1 Anamnese og objektiv undersøgelse

I anamnesen afdækkes familiære dispositioner til hyperkalkæmi samt tidligere diagnosticeret sygdom, med særligt fokus på anden endokrinologisk sygdom (MEN 1 og 2a), sygdomme der kan medføre tertiær hyperparathyreoidisme (nyreinsufficiens, fosfatbehandling) samt sygdom, der kan være opstået som en komplikation til PHPT (Tabel 4). Aktuelle symptomer beskrives med særligt fokus på gener som kan være relateret til hyperkalkæmi (Tabel 2).

Tabel 4. Anamnese og objektiv undersøgelse ved primær hyperparathyreoidisme. Der foretages fuld journaloptagelse, med særlig fokus på de i tabellen anførte forhold.

Anamnese

Familiære dispositioner

Osteoporose

Familiemedlemmer med hyperkalkæmi eller som er opereret på halsen

Tidligere / nuværende sygdom

Tidligere halsoperation / strålebehandling mod halsen

Vertebrale eller perifere frakturer i voksenalder (inkl. udløsende traume)

Nyresten

Ulccussygdom, pancreatitis

Arthritis urica anfald, kendt hyperurikæmi

Kardiovaskulær sygdom (inkl. hypertension)

Diabetes

Hyperlipidæmi.

Anden endokrinologisk sygdom (MEN 1 og 2a)

Gigtsygdom (inkl. lidelser i columna cervicalis som kan besværliggør operation)

Symptomer Hyperkalkæmiske gener (Tabel 2)

Evt. højdereduktion siden ungdomsårene (anfør antal cm)

Medicin Særligt fokus på diuretika, inkl. kombinationspræparater som indeholder diuretika)

Tilskud med calcium og/eller D-vitamin (præparatnavn og dosis)

Aktuel eller tidligere behandling med lithium

Behandling med calcimimetica (cinacalcet)

Tobaks-/alkoholforbrug

Dagligt funktionsniveau

Objektiv undersøgelse

Almentilstand inkl. bevidsthedsniveau og ernæringsstatus

Demenssymptomer, kognitive problemer

Hydreringsgrad

Højde, vægt, BMI

Blodtryk og puls

Hals: Tegn på tidligere halsoperation, struma eller tumorers

Columna: Thorakal kyfose, costa-cristaafstand < 2 fingersbredder

I medicinanamnesen vægtes særligt aktuel behandling med diuretika, aktuel eller tidligere behandling med lithium samt brug af tilskud med kalcium og/eller D-vitamin (inkl. præparatnavn og dosis).

Der udføres fuld objektiv undersøgelse idet forholdene på halsen i særdeleshed vægtes, herunder om patienten har struma, forstørrede lymfeknuder, tumorer, tegn på tidligere halsoperation eller nedsat mobilitet i columna cervicalis. Forandringer i ryggen som kan være forenelige med osteoporotiske kompressionsfrakturer samt aktuel vs. tidligere højde beskrives.

6.2 Biokemisk udredning

Diagnosen sikres ved, at der ved mindst 2 adskilte blodprøvetagninger konstateres hyperparathyreoid hyperkalkæmi (Faktaboks 1), idet andre årsager udelukkes (Faktaboks 5). Anbefalinger for den videre biokemiske udredning er anført i Tabel 5. Den biokemiske udredning har til hensigt at afklare evt. differentialdiagnoser samt at afdække mulig co-morbiditet, herunder sygdom som kan være forårsaget af PHPT.

Tabel 5. Biokemisk udredning af patienter med primær hyperparathyreoidisme^{a)}. Mest hensigtsmæssigt foretages blodprøvetagning på 2 adskilte dage hvor patienten på 2. dag afleverer en døgnurinopsamling. Det tilstræbes at evt. behandling med diuretika eller lithium seponeres 1 uge forinden.

Dag 1. Blodanalyser

- Hæmoglobin
- Sedimentationsreaktion
- kalcium, ioniseret
- PTH
- Magnesium
- Fosfat
- Natrium
- Kalium
- Kreatinin med estimeret glomerulær filtrationshastighed (eGFR)
- Urat
- Basisk fosfatase
- TSH
- 25-hydroxyvitamin D
- 1,25-dihydroxyvitamin D ^{b)}

Dag 2. Blodanalyser

- Total kalcium, ioniseret kalcium
- PTH
- Kreatinin
- Lipidstatus (total kolesterol, LDL- og HDL-kolesterol, triglycerider)
- HbA1c

Dag 2. Urinanalyser

Døgnurin opsamlet det forudgående døgn analyseres for kalcium og kreatinin udskillelse (mmol/døgn). Kalcium-kreatinin clearance ratio beregnes (afsnit 6.5.1.1)

^{a)} Ved ønske om vurdering af knogleomsætningen suppleres med bestemmelse af markør for knogleresorptionen som f.eks. faste plasma kollagen I krydsbundne C-telopeptid fragmenter (CTX) eller urin-NTX/creatinin-ratio.

^{b)} Bestemmes ved ønske om justering af dagligt kalciumindtag iht. formodet intestinal kalciumabsorption (afsnit 9.2.2).

6.3 Supplerende paraklinisk udredning

Mhp. diagnostik af mulige komplikationer til PHPT anbefales et udredningsprogram som anført i Tabel 6.

6.3.1 Osteoporoseudredning

Patienterne udredes med DXA-scanning iht. anbefalingerne fra DKMS (35). Da patienter med PHPT oftest har en uforholdsmæssig lav knoglemineraltæthed (BMD) i underarmen foretages foruden scanning af columna lumbalis og hofterregionen også scanning af distale underarm.

Ved klinisk mistanke samt hos patienter ældre end 60 år anbefales udredning for spinale frakturer med røntgen af columna thoracolumbalis (36). Dette bl.a. på baggrund af at der hos danske patienter diagnosticeret med PHPT i perioden 1994-2005 (n=226) blev påvist en eller flere kompressionsfrakturer i columna hos 15% (37). Kompressionsfrakturer i columna er i mere end 50 % af tilfældene asymptomatiske og kan derfor ikke diagnosticeres anamnestic (38). Højdereduktionen af vertebra skal være på mindst 20 % for at være diagnostisk for en kompressionsfraktur.

6.3.2 Sygdom i nyre og urinveje

PHPT en kendt risikofaktor for nyresten (39). I et nyere dansk materiale med 177 PHPT patienter undersøgt i perioden 2007-2009, der rutinemæssigt fik foretaget CT-scanning af nyrer og urinveje som led i den diagnostiske udredning, havde 25% (95% KI 19-32 %) forkalkninger i nyrer og urinveje. Intravenøs urografi (IVU) har tidligere været anset for guldstandard ved udredning for nyrestenssygdom. Nyere prospektive undersøgelser har imidlertid vist at lavdosis CT-scanning uden brug af kontrast (*tomscanning*) er at foretrække (40-42). Hos patienter med akutte flanksmerter har CT-tomscanningen en diagnostisk sensitivitet på 96 % med en specificitet på 97 % og en positiv prædiktiv værdi på 99% i forhold til diagnostik foretaget ved hjælp af multiple teknikker (42). I forhold til IVU fører en CT-scanning tillige til en bedre diagnostik af uratsten og patologiske forandringer i nyrer og fraførende urinveje, herunder hydronefrose og ektasi af ureter. Ultralydsscanning anbefales ikke som standarddiagnostisk metode pga. en relativ lav sensitivitet, men kan anvendes hvis man ønsker at undgå røntgenbestråling hos f.eks. gravide.

6.3.3 Udredning for kardiovaskulær sygdom

Som standard foretages EKG optagelse. Der er særlig grund til at være opmærksom på elektrokardiografiske tegn på ventrikelhypertrofi som forekommer med øget hyppighed hos patienter med PHPT (15). Ved mistanke om kardiell sygdom henvises til kardiologisk vurdering.

6.3.4 Supplerende udredning

Der kan være behov for supplerende organspecifik udredning ved øvre abdominal dyspepsi, symptomer på pancreatitis, demens m.v.

Tabel 6. Paraklinisk udredning af patienter med PHPT mhp. diagnostik af komplikationer og co-morbiditet samt lokaliseringsdiagnostik ved indikation for operation.

<u>Undersøgelse</u>	<u>Diagnostisk formål</u>
<i>Osteoporoseudredning</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • DXA-scanning 	T-score bestemmes i columna lumbalis, hofteregion og underarm
<ul style="list-style-type: none"> • Røntgen af columna thorakolumbalis: 	Hos alle ældre end 60 år samt ved klinisk mistanke om kompressionsfrakturer i columna. Ved fraktur beregnes højdereduktionen.
<i>Kardiovaskulær sygdom</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Elektrokardiogram (EKG) 	Arrytmi, iskæmi (tidligere myokardieinfarkt), tegn på hypertrofi.
<i>Nyresygdom</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • CT-tomscanning* af nyre og urinveje 	Diagnostik af evt. afløbshindring samt calcifikationer og andre strukturelle abnormiteter.
<i>Lokalisationsdiagnostik (ved indikation for operation)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Parathyreoideaskintigrafi • Ultralydsscanning af hals 	Begge undersøgelser anbefales mhp. at øge den diagnostiske sensitivitet. Parathyreoideaskintigrafi udføres først mhp. at kunne fokusere ultralydsundersøgelsen. Det anbefales at planar parathyreoideaskintigrafi suppleres med en SPECT undersøgelse og evt. thyreoideascintigrafi.
<i>Evt. supplerende undersøgelser:</i>	
<ul style="list-style-type: none"> • Røntgen af thorax 	Ved mistanke om hjertelungesygdom
<ul style="list-style-type: none"> • Ekkokardiografi 	Ved formodning om kardiell hypertrofi eller andre strukturelle/dynamiske (inkompensation) abnormiteter.
<ul style="list-style-type: none"> • Røntgenundersøgelse af mulig skeletaffektion 	Ved svær PHPT kan der forekomme osteoclastomer (Brown tumors), subperiosteal resorption og resorption af lamina dura, som kan visualiseres ved røntgenundersøgelse. Ved mistanke om <i>hyperparathyroidisme-jaw tumor</i> syndromet foretages røntgenundersøgelse af over- og underkæber. Diagnosen kan verificeres ved genetisk undersøgelse (CDC73 genet).

* I særlige tilfælde kan ultralydsscanning af urinveje anvendes (f.eks. hos gravide kvinder). Hos patienter uden symptomer fra urinvejene som indstilles til operation kan undersøgelsen evt. udelades.

6.4 Lokalisationsdiagnostik

Anførte metoder er detaljeret i et baggrundsnotat udarbejdet i relation til denne vejledning (www.dkms.dk).

Ved indikation for PTX foretages billeddiagnostik mhp. præoperative sidelokalisation af et evt. parathyreoideaadenom (PA) (Faktabox 4). Det anbefales at udføre både ultralydsundersøgelse af halsen og parathyreoideaskintigrafi. Skintigrafien udføres om muligt med tillæg af single photon emission computed tomography (SPECT) (43). Hvis der opnås kongruente resultater ved de 2 undersøgelser er den positive prædiktive værdi på 97 % for korrekt sidelokalisation af et PA (44). Ved overensstemmende resultater vil der oftest kunne planlægges et fokuseret operativt indgreb (afsnit 9.3).

Fejlkilder: Ingen af metoderne visualiserer normale parathyreoideaglandler, ligesom hyperplastiske glandler kun identificeres i begrænset omfang. Ultralydsundersøgelsen er særdeles observatørafhængig. Billedkvaliteten er oftest sub-optimal hos patienter med kort tyk hals.

- Falsk negative fund: Den hyppigste årsag er et lille adenom. Et negativt fund udelukker således ikke at patienten har et PA.
- Falsk positive fund: Ved både ultralydsundersøgelse og skintigrafi kan thyroideaadenom til tider fejltolkes som PA, hvilket særligt udgør et diagnostisk problem ved multinodøs struma (45;46). Ved skintigrafi kan der forekomme aktivitetsretention i såvel benigne processer (eks. reaktive lymfeknuder, sarcoidose og granulomer) som maligne tumorer og evt. lymfeknudemetastaser (43;45).

Faktaboks 4. Præoperativ lokalisation af patologiske parathyreoideaglandler

Præoperativt undersøges gll. parathyreoidea for adenomdannelse med:

1. Parathyreoideaskintigrafi (evt. med SPECT*)
2. Ultralydsundersøgelse af hals

Hvis de 2 undersøgelser giver overensstemmende resultater er den positive prædiktive værdi på 97 % for korrekt sidelokalisation af et PA

* Ved udførsel af skintigrafien med SPECT bedres muligheden for at påvise og lokalisere adenomer – dette særligt hos patienter med multinodøs struma, adenomer lokaliseret til mediastinum samt hos patienter, der tidligere er opereret. SPECT kan endvidere kombineres med en lavdosis CT-scanning uden kontrast (SPECT/CT), hvorved der opnås en mere præcis anatomisk lokalisation.

6.4.1 Specialiserede undersøgelsesteknikker

Ved ønske om præcis lokalisationsdiagnostik, som det ikke har været muligt at opnå vha. ovennævnte metoder kan der evt. forsøges supplerende diagnostik med nedenstående undersøgelser. For nævnte metoder gælder det imidlertid at de skal valideres yderligere inden deres præcise indplacering i den kliniske praksis kan afgøres.

- *11-C-Methionin PET/CT Parathyreoideaskintigrafi*
Methionin er en essentiel aminosyre som det patologiske parathyreoideavæv bruger i sin accelererede produktion af PTH. Erfaringer er endnu begrænsede, men metoden har muligvis en høj sensitivitet hos patienter hvor konventionel billeddiagnostik ikke har kunnet påvise et PA (47;48). Metoden er også anvendt ved SHPT og c. parathyreoidea (49-52).
- *MR skanning af gll. parathyreoidea*
Ved MR scanning fremtræder PA som en bløddelsmasse med høj signalintensitet på T2-vægtet

billeder, mens signalintensiteten er lav til moderat på T1- vægtet billeder. Ved gadolinium injektion kan signalintensitet af PA øges. Der er rapporteret sensitiviteter på 65-80 % ved detektion af PA. Fejlkilder omfatter bl.a. at lymfeknuder kan have samme signal karakteristika som PA (43).

- *4-dimensionel CT-scanning*
Anvendes ikke som rutineundersøgelse pga. en relativ høj stråledosis og behov for brug af kontrastvæske. Der foretages billedoptagelse med få mm tynde aksiale snit i den arterielle fase efter kontrastinjektion. Herved kan hypervaskulære PA visualiseres pga. en hurtig kontrastopladning med langsom udvaskning, som gør det muligt at adskille PA fra lymfeknuder. Metodens værdi afhænger bl.a. af, om halsen kan immobiliseres, idet synke- og respirations bevægelser fører til bevægelsesartefakter. Undersøgelsen kan især overvejes til diagnostik af ektopisk lokaliserede PA i mediastinum. I en metaanalyse blev der fundet at metoden har en sensitivitet på 89% med en positiv prædiktiv værdi på 94% (53).
- *Præoperativ venekaterisation med PTH måling*
Venekaterisation med blodprøvetagning fra specifikke vener i hals og mediastinum kan bidrage til den præoperative lokaliseringsdiagnostik, særligt ved reoperation hvor ektopisk lokaliseret glandel mistænkes (54).

6.4.2 Udredning for tilfældig påvist mulig co-morbiditet

Ved billeddiagnostik af gll. parathyreoidea visualiseres også halsregionen og gll. thyreoidea. I en prospektiv opgørelse af patienter med PHPT blev der (tilfældigt) påvist thyreoideacancer hos 2% (55). Ved gennemgang af undersøgelsesresultater bør man derfor være opmærksom på mulige kolde adenomer i gll. thyreoidea og andre fund af mulig patologisk betydning.

6.5 Differentialdiagnostisk udredning

I differentialdiagnostisk øjemed udelukkes andre mulige forklaringer på hyperparathyreoid hyperkalkæmi som anført i Faktaboks 5.

Faktaboks 5. Differentialdiagnoser ved primær hyperparathyreoidisme

Hos patienter med mulig PHPT overvejes andre årsager til hyperparathyreoid hyperkalkæmi, herunder:

- Familiær hypokalkurisk hyperkalkæmi (afsnit 6.5.1)
- Behandling med thiaziddiuretika (afsnit 6.5.1.1)
- Behandling med lithium (afsnit 6.5.2)
- Tertiær hyperparathyreoidisme (afsnit 6.5.3)
- Arvelige endokrine neoplasier (afsnit 6.5.4)
- Cancer parathyreoidea (afsnit 6.5.5)

6.5.1 Familiær hypokalkurisk hyperkalkæmi (FHH)

FHH nedarves autosomal dominant (OMIM 145980) som en inaktiverende mutation i genet for den kalciomsensitive receptor (CaSR). CaSR er lokaliseret i bl.a. parathyreoideaceller og nyretubuli. I gll. parathyreoidea fører en nedsat følsomhed for plasma kalciumpåvirkningen til en ækvilibriumhyperkalkæmi, hvor plasma PTH er normalt eller forhøjet. I nyretubuli øges den tubulær reabsorption af calcium (56). Sygdommen anses for at være asymptomatisk og kræver ikke behandling. Dog er det vigtigt at stille diagnosen hos patienter med hyperkalkæmi for at undgå unødvendig halseksploration og ekstensive diagnostiske procedurer.

- *Forekomst:* Prævalensen er 2 % blandt asymptomatiske hyperkalkæmiske patienter og 10 % blandt tidligere halseksplorerede patienter, der fortsat har hyperkalkæmi.
- *Udredning:* Alle patienter med mulig PHPT udredes præoperativt for FHH idet der foretages
 - Afklaring af mulig familieanamnese til hyperkalkæmi/operationer på halsen
 - Bestemmelse af kalcium/kreatinin-clearance ratio (se nedenfor)
 - Indikation for genetisk testning er anført i Faktaboks 6 (57;58).

Der er til dato beskrevet mere end 100 inaktiverende mutationer som kan forårsage FHH (59;60). Det er dog sandsynligt, at der findes yderligere mutationer som forhåndenværende ikke kan identificeres ved genetisk testning. Hos patienter med fænotypisk FHH (kalcium/kreatinin-clearance ratio < 0,02), hvor der ikke er påvist mutationer i CaSR-genet, anbefales screening af 1. grads familiemedlemmer med bestemmelse af plasma kalcium og kalcium/kreatinin-clearance ratio. Hvis der hos familiemedlemmer påvises biokemiske forhold som hos indekspersonen, kan det tale for en familiær form for hyperkalkæmi. Andre arvelige former for hyperkalkæmi må da overvejes, men i de fleste tilfælde vil FHH være den mest sandsynlige årsag. I sjældne tilfælde er der påvist autoantistoffer som årsag til hypokalkurisk hyperkalkæmi (61;62).

6.5.1.1 Kalcium/kreatinin clearance ratio

Ratioen bestemmes mhp. differentialdiagnostiske afklaring i forhold til FHH. Kalcium/kreatinin clearance ratio beregnes på opsamlet døgnurin og blodprøver fra samme døgn som:

$$\frac{\text{dU-kalcium (mmol)} \times \text{P-kreatinin (mmol/l)}}{\text{P-total-kalcium (mmol/l)} \times \text{dU-kreatinin (mmol)}}$$

hvor plasma kalcium er total (evt. albuminkorrigeret) kalcium.

Medicinjustering forud for urinopsamling: Behandling med lithium og diuretika samt tilskud med kalk og D-vitamin pauseres 1 uge forud for døgnurinopsamling. Hvis dette anses for uhensigtsmæssigt kan der i stedet udføres genetisk test for inaktiverende mutationer i CaSR-genet.

Fejlkilder: Behandling med lithium og thiaziddiuretika, betydelig nyrefunktionsnedsættelse samt svær D-vitaminmangel kan føre til nedsat kalcium/kreatinin clearance ratio, mens ratio øges ved behandling med loopdiuretika. Hos nogle patienter fører behandling med thiaziddiuretika tillige til en øget plasmakoncentration af kalcium og PTH [25]. Effekten af diuretikbehandling er dosisafhængig (63).

Fortolkning: Ved en ratio < 0.02 eller hvor en eller flere af ovennævnte fejlkilder kan gøre sig gældende anbefales CaSR receptor gen analyse (64).

Faktaboks 6. Indikation for genetisk testning for inaktiverende mutationer i CaSR-genet (FHH):

- Ved kalcium/kreatinin-clearance ratio < 0,02
- Hos gravide
- Hvis pausering af behandling med diuretika eller lithium er uhensigtsmæssig under opsamling af døgnurin
- Ved svær D-vitaminmangel, hvor man ikke ønsker at afvente korrektion heraf
- Ved familieanamnese med hyperkalkæmi
- Hos tidligere opererede patienter, med postoperativt hyperkalkæmi trods tilsyneladende vellykket parathyreoidektomi

6.5.2 Lithiumbehandling

Lithium virker calcilytisk på CaSR hvorved PTH-sekretionen stimuleres og den renale tubulære reabsorption af kalcium mindskes. Kalcium/kreatinin clearance ratio er typisk lav som ved FHH. Hos ca. 10-15 % af lithiumbehandlede patienter ses en mild hyperkalkæmi (plasma $\text{Ca}^{2+} < 1,45 \text{ mmol/l}$), der svinder ved seponering. Hos enkelte persisterer den hyperparathyreoide hyperkalkæmi imidlertid efter seponering af behandlingen, hvor hyperplasi forekommer med en større hyppighed ($\approx 30\%$) end det almindeligvis er tilfældet hos patienter med PHPT.

Det anbefales at evt. seponering / substitution af lithiumbehandling foretages i tæt samarbejde med den læge som forestår patientens lithiumbehandling (psykiater). Hvis det ikke er forsvarligt at seponere behandlingen, eller hvis hyperkalkæmi persistere efter ophør med lithiumbehandling må indikationen for parathyreoidectomi vurderes ud fra om det anses for sandsynligt at kliniske symptomer/manifestationer hos den konkrete patient kan tilskrives den hyperparathyreoide hyperkalkæmi (65). Procedure for præoperativ lokaliseringsdiagnostik og operation er anført i afsnit 9.5.2.

6.5.3 Tertiær hyperparathyroidisme

Diagnosen kan kun stilles ved erkendt længerevarende sekundær hyperparathyroidisme. Patogenesen er at langvarig stimulation af alle parathyreoideakirtler fører til diffus hyperplasi med autonomi af disse og dermed hyperkalkæmi. Dette ses i praksis ved

- Langvarig nyreinsufficiens, evt. med dialysebehandling og nyretransplantation.
- Hypofosfatæmisk vitamin D resistent rachitis som er behandlet med fosfattilskud, trods forebyggende behandling med 1-alphahydroxyleret D vitamin og kalcium.
- Langvarig svær D-vitaminmangel.

6.5.4 Udredning for arvelige endokrine neoplasier.

I sjældne tilfælde kan PHPT være forårsaget af en arvelige endokrine neoplasi (afsnit 2.2). På baggrund heraf anbefales det i udvalgte tilfælde at udføre genetisk testning for mutationer i MEN-1 gen, RET proto-oncogenet og/eller CDC73 gen (66;67):

- Hos patienter med PHPT som tillige har en hypofysetumor (prolactinom) eller en neuroendokrin tumor.
- Hos patienter med PHPT som har fået påvist medullært thyreoideakarcinom, phæochromocytom eller som har en marfanoid phenotype.
- Ved familiær ophobning af PHPT.
- Ved tilstedeværelse af multiple ossificerende kæbefibromer, polycystiske nyrer og/eller renale hamartomer (*hyperparathyroidisme-jaw tumor* syndromet, CDC73 gen).
- Hos yngre patienter (<50 år), hvor der ved operation er konstateret flerglandelsygdom med hyperplasi eller flere adenomer. Mutationer i RET protoonkogenet kan dog fører til at der blot et solitært adenom.

Fortolkning: Resultaterne fra genetiske tests bør fortolkes i samarbejde med klinisk genetiker eller endokrinolog med særlig viden indenfor området (68;69). Ved positive test bør der foretages familieopsporing.

6.5.5 Cancer parathyreoidea

Karcinomdannelse i gll. parathyreoidea er en meget sjælden årsag til hyperparathyreoid hyperkalkæmi. Oftest er det ikke muligt at diagnosticere sygdommen præoperativt med mindre, der er tegn på metastasering. Ved c. parathyreoidea ses oftest med svær hyperkalkæmi og deraf følgende symptomer. Med mindre der er tegn på metastasering eller kapselgennemvækst, kan det histopatologisk være vanskeligt at adskille karcinomer fra benigne adenomer, men brug af immunohistokemiske metoder kan være til hjælp, hvor manglende farvning for parafibromin tyder på maligne forandringer (11;70). Omkring 25 % af patienterne med sporadisk c. parathyreoidea er bærere af en mutation i *CDC73* genet, hvorfor genetisk testning af 1. grads slægtninge tilrådes, hvis mutationen er påvist hos indekspersonen (13).

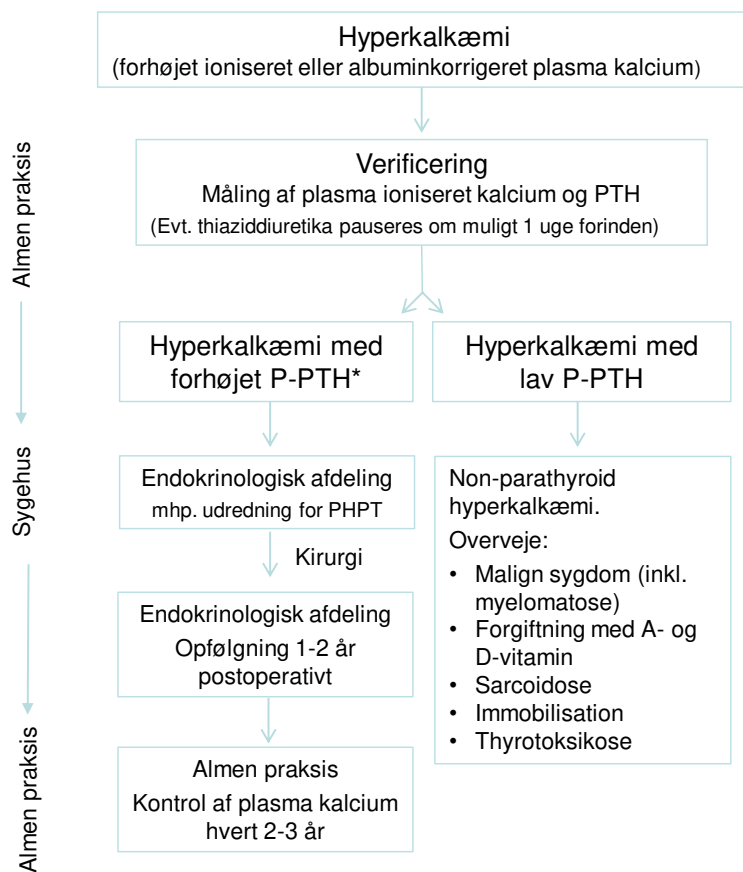
7. Opsporing og visitation af patienter med primær hyperparathyreoidisme

7.1 Almen praksis

Den hyppigste årsag til hypercalcæmi i befolkningen er PHPT. Den hyppigste årsag i et hospitalklientel er malign sygdom. De fleste patienter med PHPT bliver identificeret i almen praksis med påvisning af hyperparathyreoid hypercalcæmi. Da patienter med mild til moderat hypercalcæmi oftest kun frembyder milde (uspecifikke) symptomer kan det være vanskeligt at få mistanke om tilstedeværelse af sygdommen ud fra en klinisk vurdering. I det omfang der foretages biokemisk screening mhp. diagnostik af (ikke erkendt) sygdom anbefales det at medtage måling af plasmakoncentrationen af ioniseret eller albuminkorrigeret kalcium.

Ved hypercalcæmi gentages målingen (med bestemmelse af ioniseret kalcium) og der suppleres med måling af plasma PTH (Fig. 1). Ved hyperparathyreoid hyperkalkæmi henvises til udredning i endokrinologisk regi.

Figur 1. Patientforløb ved primær hyperparathyreoidisme



*)øverste 1/3 af referenceområdet (> 5 pmol/l)

7.2 Visitation

De fleste patienter med PHPT har en stabil ækvilibriumshyperkalkæmi og kan udredes i ambulant regi (19). Afhængig af graden af hyperkalkæmi, nyrefunktion samt symptomatologi anbefales dog et accelereret forløb ved tegn på svær sygdom, herunder:

- Akut indlæggelse med subakut operation anbefales ved *tegn på hyperkalkæmisk krise* defineret som:
 - Plasma kalcium > 4,00 mmol/l (Ca^{2+} > 2,0 mmol/l), eller
 - Plasma kalcium > 3,50 mmol/l (Ca^{2+} > 1,8 mmol/l) og eGFR < 30 ml/min, eller hyperkalkæmiske symptomer.
- Et accelereret udredningsforløb anbefales ved tegn på betydelig sygdom, herunder
 - P- Ca^{2+} > 1,60 mmol/l med samtidig eGFR < 60 ml/min og/eller hyperkalkæmiske symptomer
 - Graviditet

8. Behandling af primær hyperparathyreoidisme

Parathyreoidektomi (PTX) med elimination af den/de glandler som forårsager hyperparathyreoid hyperkalkæmi er eneste kurative behandling og bør derfor altid overvejes hos patienter med PHPT.

- Kirurgisk PTX er omtalt i afsnit 9.
- Ikke kirurgisk PTX anvendes kun sjældent – omtales i afsnit 12
- *Medicinsk observation* kan overvejes hos patienter med asymptomatisk PHPT og hos patienter hvor kurativ PTX ikke kan gennemføres – omtales i afsnit 14

9. Kirurgisk behandling

9.1 Indikation for parathyreoidektomi

Ved en international konsensus- konference i år 2009 er der udarbejdet guidelines for henvisning af patienter med asymptomatisk PHPT til PTX (71-73). I guidelines understreges det, at PTX altid bør overvejes hos patienter med PHPT, da indgrebet forventelig fører til, at sygdommen kureres hos mere end 90 % (oftest >95 %) af patienterne (74;75). I særdeleshed er der grund til at henvise patienter til PTX, hvis de opfylder et eller flere af de kriterier, som er anført i faktaboks 7.

Det bemærkes, at manglende visualisering af evt. forstørrede glandler ved præoperativ lokaliseringsdiagnostik *ikke* taler imod at der forsøges kurativ kirurgisk behandling (72).

Faktaboks 7. Indikation for parathyreoidektomi (PTX)*

- PTX er eneste kurative behandling og bør overvejes hos alle patienter med PHPT **

PTX anbefales ved:

- Ved plasma $\text{Ca}^{2+} > 1,45$ mmol/l
- Ved mild hyperkalkæmi ($\text{Ca}^{2+} < 1,45$ mmol/l) anbefales PTX *i særdeleshed* ved:
 - Alder < 50 år
 - Anamnese med lavenergifrakstur, nyrestensanfald, gastrointestinalt ulcus, AMI og pankreatitis
 - Symptomer som sandsynligvis kan tilskrives hyperkalkæmi/PHPT (Tabel 2)
 - Kreatinin clearance (eGFR) < 60 ml/min
 - BMD T-score < - 2,5 i lumbalcolumna, hofter eller distale underarm
 - Rtg. af columna: Kompressionsfraktur (lavenergi) med højdereduktion > 20 %
 - CT-skanning (eller tilsvarende us.): Nyresten eller nefrokalcinose.
 - Tilstedeværelse af sygdom, som er associeret til PHPT, kan tillige tale for at PTX foretrækkes frem for observation ***, herunder
 1. Kardiovaskulær sygdom, inkl. arteriel hypertension, artherosklerotiske manifestationer og venstresidig ventrikkelhypertrofi.
 2. Metabolisk sygdom, inkl. hyperglycæmi (type 2 diabetes), hyperlipidæmi, hyperurikæmi (arthritis urica).
 3. Neuropsykiatrisk sygdom, herunder depression.

* Modificeret på baggrund af guidelines fra *The Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism* (71-73)

** Indikationen hos ældre og svagelige styrkes hvis den præoperative lokalisation af adenom er sikker (konkordans mellem ultralyd og parathyreoideaskintigrafi) da patienten så kan tilbydes et fokuseret indgreb..

*** Nogle, men ikke alle kohortestudier med postoperativ opfølgning har vist gunstige effekter.

9.2 Præoperativ medicinsk behandling

- For patienter som henvises til PTX tilrådes forholdsregler som anført i faktaboks 8 i perioden fra diagnosen er stillet og frem til operationstidspunktet.
- Medicinsk behandling af patienter som ikke umiddelbart henvises til operation er beskrevet i afsnit 14.

9.2.1 Antiresorptiv behandling forud for parathyreoidektomi

Behandling med lægemidler som mindsker knogleomsætningen må teoretisk formodes at øge risikoen for postoperativ hypokalkæmi. Til dato er der imidlertid kun publiceret få (retrospektive) studier, som har rapporteret modstridende resultater desangående (76-78). Da de fleste antiresorptive lægemidler deponeres i knoglevævet og udøver effekt længe efter ophør af behandlingen (79), vil evt. seponering umiddelbart forud for PTX næppe være af klinisk betydning. På baggrund heraf anbefales:

- Allerede iværksat behandling af osteoporose med antiresorptive lægemidler fortsættes, men bør ikke iværksættes forud for PTX

(Evidensniveau IV)

9.2.2 Tilskud med kalcium forud for parathyreoidektomi

Et relativt højt kalciumindtag (800-1000 mg/dag) øger ikke plasma kalcium i forhold til et lavere dagligt indtag, hvorimod et lavt indtag kan føre til et øget PTH niveau og muligvis øge risikoen for nyresten (80;81). Som udgangspunkt anbefales:

- Et dagligt indtag af kalk (fra kost og kosttilskud) på omkring 800-1000 mg.

(Evidensniveau IV)

Hos patienter med en forhøjet plasmakoncentration af $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ er døgnurinudskillelsen af kalcium øget (81). Mhp. at mindske graden af hyperkalkuri, anbefales:

- Hos patienter med plasma $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ - over øvre referenceinterval tilstræbes et lavere indtag af kalcium (4-600 mg/dag).

(Evidensniveau IV)

Opmærksomheden henledes på at evt. kosttilskud med kalcium bør pauseres i relation til den biokemiske udredning

9.2.3 Tilskud med D-vitamin forud for parathyreoidektomi

D-vitamindeficiens (plasma $25\text{OHD} < 25 \text{ nmol/l}$) og insufficiens (plasma $25\text{OHD} < 50 \text{ nmol/l}$) forekommer hyppigere hos patienter med PHPT end i baggrunds-befolkningen (27-29), medens plasma $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ er højere (afsnit 5.1). Plasma PTH og kalcium koncentrationen såvel som koncentrationen af biokemiske knoglemarkører samt vægten af adenomer fjernet ved parathyreoidektomier er typisk højere hos patienter med PHPT og D-vitaminmangel end hos patienter med en sufficient D-vitaminstatus (27;82-86). Tillige er der rapporteret en invers association mellem den præoperative koncentration af 25OHD og risiko for postoperativt symptomgivende hypokalkæmi og SHPT (87;88). Hos enkelte patienter øger præoperativt tilskud med D-vitamin plasma og urin kalcium (89;90). Der foreligger ikke data fra RCT, som har undersøgt effekter af præoperativ substitutionsbehandling med D-vitamin (30;91). Det anbefales:

- D-vitamininsufficiens bør undgås hos patienter med PHPT, hvorfor et dagligt tilskud på 10-20 μg D_3 -vitamin tilrådes ved $\text{P-}25\text{OHD} < 50 \text{ nmol/l}$ (71).

(Evidensniveau II)

9.2.4 Livsstilsforhold

Dehydrering og immobilisation bør undgås da dette kan føre til forværring af hyperkalkæmi og nyrefunktionspåvirkning. På baggrund heraf tilrådes foranstaltninger som anført i faktaboks 8.

Faktaboks 8. Præoperativ medicinsk håndtering af patienter med primær hyperparathyreoidisme

På diagnosetidspunktet foretages:

- Revurdering af farmakologisk behandling:
 - Seponering af behandling med thiaziddiuretika
 - Om muligt seponeres lithiumbehandling
 - Allerede iværksat osteoporosebehandling med antiresorptive lægemidler fortsættes, men bør ikke iværksættes forud for PTX *
- Som udgangspunkt anbefales et dagligt indtag af kalk (fra kost og kosttilskud) på omkring 800-1000 mg **
- D-vitamininsufficiens bør undgås hos patienter med PHPT, hvorfor et dagligt tilskud på 10-20 µg D₃-vitamin tilrådes ved P-25OHD < 50 nmol/l
- Livsstilsforhold som øger risikoen for dehydrering og dermed forværring af hyperkalkæmi og nyrefunktionspåvirkning bør undgås, hvorfor patienter med PHPT tilrådes:
 - Et sufficient væskeindtag (2-3 liter/dag), i det dehydrering bør undgås (f.eks. ved infektioner og overbehandling med diuretika)
 - At immobilisation bør undgås

* Hos patienter hvor der planlægges medicinsk observation (uden umiddelbar henvisning til PTX), kan antiresorptiv behandling være indiceret (jf. afsnit 14.1).

** Ved en plasmakoncentration af 1,25(OH)₂D over øvre referenceinterval reduceres indtaget af kalcium til 4-600 mg/dag

9.3 Kirurgisk parathyreoidektomi

Afhængig af den præoperative lokaliseringsdiagnostik (afsnit 6.4) samt kendskab til ætiologi, planlægges et operative indgreb med den mindst mulige invasive procedure (92), som:

- Bilateral halseksploration
- Minimal invasiv parathyreoideakirurgi
 - Unilateral halseksploration
 - Et fokuseret indgreb

Patologiske kirtler fjernes skånsom *in toto*. Læderes kirtlen risikeres udsæd af patologisk væv.

9.3.1 Bilateral halseksploration

Ved proceduren foretages dobbeltsidig halseksploration med frilægning af alle fire parathyreoideakirtler gennem en hudincision på ca. 4-6 cm i midtlinjen. I udvalgte tilfælde med hyperplasi/flerglandelsygdom foretages subtotal PTX med fjernelse af 3-3½ glandel, herunder ved

- Hyperplasi (herunder ved tertiær hyperparathyreoidisme)
- Familiære former for PHPT (afsnit 2.2 og 6.5.4)
- Lithiuminduceret PHPT (afsnit 6.5.2) (93;94)

Metoden har hidtil været anset for guldstandard (95). I dag opereres dog kun en mindre andel med denne metode da adskillige studier har godtgjort at en mere målrettet (mindre invasiv) operativ teknik fører til en lige så høj succesrate (95-98).

9.3.2 Minimal invasiv parathyreoideakirurgi

Ved entydig præoperative sidelokalisation er succesraten ved et minimalt invasivt indgreb på niveau med succesraten ved bilateral halseksploration (98-103).

(Evidensniveau I)

Sammenlignet med bilateral halseksploration indebærer et minimalt invasivt indgreb tillige fordele som kortere operationsvarighed og indlæggelsestid, mindsket risiko for postoperativ hypokalkæmi, færre postoperative smerter og et forbedret kosmetisk resultat. Ved at mindske operationsområdet vil et evt. efterfølgende indgreb tillige lettere kunne gennemføres i områder hvor der ikke tidligere er opereret (95-99;103).

I en nylig dansk opgørelse som inkluderede 116 konsekutive patienter som fik foretaget PTX var den mediane operationstid for alle patienter 55 (spændvidde 15-180) min, mens den mediane operationstid for patienter som fik foretaget et fokuseret indgreb var 35 min. Patienterne var i gennemsnit indlagt i 1,05 døgn efter operationen (103).

9.3.2.1 Unilateral halseksploration

Ved proceduren visualiseres de 2 glandler på enten højre eller venstre side gennem en lille incision i enten midtlinjen eller på den side hvor et adenom mistænkes (103). Hvis der påvises adenomdannelse i blot én glandel fjernes denne. Findes et adenom ikke på den pågældende side udvides indgrebet til bilateral eksploration. Unilateral halseksploration foretrækkes:

- Hvor parathyreoideaskintigrafi har givet mistanke om adenomdannelse på den ene side af halsen uden at dette er bekræftet ved ultralydsundersøgelse. Hvis der peroperativt ikke identificeres en patologisk kirtel, udvides indgrebet til en bilateral halseksploration.
- Hvor UL-scanning og parathyreoideaskintigrafi har vist samstemmende sidelokalisation, men hvor der er tvivl om hvorvidt den syge glandel er beliggende superiort eller inferiort ved gland. thyreoidea – eller hvor 2 syge glandler på samme side mistænkes.

9.3.2.2 Fokuseret parathyreoideakirurgi

Ved proceduren laves en lille incision ud for den glandel hvor der er påvist adenomdannelse. Proceduren foretrækkes:

- Ved samstemmende resultater af UL-scanning og parathyreoideaskintigrafi tydende på en enkelt syg glandel beliggende enten superiort eller inferiort ved gland. thyreoidea.

9.3.3 Patologiske glandler i mediastinum

Patologiske glandler kan være lokaliseret anteriort/superiort i mediastinum. Patologiske kirtler i thymusrest kan sædvanligvis fjernes oppefra uden sternotomi. Til tider er det muligt at fjerne dybere liggende glandler ved en thorakoskopi, hvorved et mere invasivt indgreb i form af sternotomi kan undgås (104;105).

Faktaboks 9. Indikation for bilateral halseksploration

Ved parathyreoideakirurgi foretrækkes som udgangspunkt et minimalt invasivt indgreb - men bilateral halseksploration kan være indiceret i følgende tilfælde:

- Multiglandulær sygdom (hyperplasi)
- Lithium induceret PHPT
- Arvelige former for PHPT
- Mistanke om c. parathyreoidea
- Indikation for thyreoideakirurgi samtidigt med parathyreoidectomi
- Mangelfuld effekt af unilateral eksploration

9.3.4 Specialiserede operationsteknikker

Det er forhåndenværende ikke dokumenteret, at det kirurgiske resultat bedres ved brug af specialiserede teknikker, herunder endoskopibaseret eller videoassisteret operationsteknik (106;107), radioguidet fokuseret operation (108;109) eller injektion af blåfarvet methylen. Methylen optages i adenomer og kan dermed facilitere en visuelle identifikation, men frarådes pga. mulige neurologiske bivirkninger (54;110-112).

9.3.5 Anæstesi ved parathyreoidectomi

Parathyreoideakirurgi udføres som udgangspunkt i general anæstesi (GA). Lokal anæstesi (LA) med let sedering af patienten og anlæggelse af infiltrationsanalgesi omkring incisionslinjen er dog muligt (113). Såvel et fokuseret indgreb som (sub-)total PTX kan foretages i LA (100;113-115). I en serie af udvalgte patienter, som fik foretaget minimal invasiv parathyreoideakirurgi, blev der fundet et ligeværdigt behandlingsresultat ved LA og GA, men LA førte til færre postoperative gener i form smerter, kvalme og opkastninger (113;116). På baggrund af, at der ikke foreligger data fra randomiserede studier, anbefales:

- Som standardprocedure anvendes GA ved PTX
- LA kan overvejes hos patienter hvor GA anses for risikofyldt

(Evidensniveau IV)

9.3.6 Peroperative procedurer

Afhængig af karakteren af det kirurgiske indgreb kan der peroperativt anvendes frysemikroskopi, PTH-koncentrationsbestemmelse og identifikation af af nervus recurrens mhp. at bedre det operative resultat.

9.4 Reoperation for primær hyperparathyreoidisme

En PTX anses for at være vellykket, hvis patienten opnår normokalkæmi som vedvarer i minimum 6 måneder.

Fortsat PHPT efter intenderet kurativ PTX opdeles *konceptionelt* i (97):

- *Persisterende PHPT*: Hyperparathyreoid hyperkalkæmi som konstateres umiddelbart efter operationen eller som recidiverer inden for 6 måneder postoperativt.
- *Recidiv af PHPT*: Genkomst af PHPT efter mere end 6 måneder

9.4.1 Hyppighed af reoperation

- Hos patienter som får foretaget PTX på et højt specialiseret center, kan det forventes at 5-10 % af patienterne vil have behov for reoperation.
- Ved langtidsopfølgning af patienter med sporadisk PHPT forekommer recidiv hos op til 8 % efter 3-11 års opfølgning (97;117;118).

9.4.2 Tidspunkt for reoperation

- Reoperation kan foretages i dagene umiddelbart efter det primære indgreb.
- Hvis reoperation ikke foretages inden for 3-4 dage efter det primære indgreb, anbefales det at vente til 3-4 måneder efter det primære indgreb, idet den primære ardannelsen med fibrose herefter er mindre udtalt end i de første uger efter det primære indgreb (119).

(Evidensniveau III-IV)

9.4.3 Udredning forud for reoperation

- *Lokalisationsdiagnostik*: som minimum foretages fornyet parathyreoideaskintigrafi med SPECT og ultralydsundersøgelse. Ved negative fund eller manglende overensstemmelse anbefales supplerende lokalisationsdiagnostik (afsnit 6.4.1) og i relation hertil vurderes om patienten kan have ektopisk beliggende patologiske glandler (112;120).
- *Genetisk testning*: Hos patienter med vedvarende postoperativ hyperkalkæmi, trods en tilsyneladende vellykket operation anbefales genetisk testning for FHH uanset størrelsen af calcium-kreatinin clearance ratio (afsnit 6.5.1). Ved negativt resultat suppleres om muligt med familiescreening. Tillige overvejes supplerende genetisk testning for familiære former for PHPT (afsnit 6.5.4).

9.4.4 Forventet resultat ved reoperation

- Chancen for en vellykket operation er lidt mindre end ved førstegangskirurgi, men succesrate er oftest >90 % (75;112;114;119-121). Succesraten er i høj grad afhængig af hvorvidt det præoperativt er lykkedes at identificere det patologiske parathyreoideavæv (122).
- Reoperation er forbundet med en øget risiko for komplikationer (afsnit 10).

(Evidensniveau IV)

9.5 Kirurgisk behandling af særlige patientgrupper

9.5.1 Familiære former

- *Multiple endokrine neoplasier type 1 (MEN-1) og familiær isoleret hyperparathyroidisme (FIHP)*: Ved sygdommene ses flerglandel hyperplasi, om end fordelingen kan være uensartet således at én af kirtlerne kan fremstå som større end de øvrige og (føjagtigt) blive anset for at være udtryk for adenomdannelse. Det anbefales
 - Subtotal PTX eller total PTX med autoimplantation af 50-60 mg kirtelvæv i en muskel på overarmen eller låret. Samtidigt foretages subtotal thymektomi mhp resektion af evt. surnummererede (ektopiske) parathyreoideaglandler (123). Trods velgennemført operation kan recidiv forventes hos op til 20 % af patienterne (124;125)
- *Multiple endokrine neoplasier type 2 (MEN-2)*: PHPT er kun sjældent den primære manifestation ved MEN-2, men som oftes får patienterne udført total thyreoidectomi mhp. forebyggelse eller behandling af medullært thyreoideacarcinom. Da kun en mindre andel af patienterne (10-25%) udvikler PHPT er profylaktisk PTX ikke hensigtsmæssig (126-128).
 - Ved MEN-2 anbefales PTX kun ved tegn på manifesteret PHPT

(Evidensniveau II)

9.5.2 Lithiumbehandling

Effekter af lithium på gll. parathyreoidea samt differentialdiagnostiske overvejelser forud for evt. operation er anført i afsnit 6.5.2.

Præoperativ lokalisationsdiagnostik

- Lithiuminduceret hyperparathyroidisme fører som oftes til hyperplasi af flere glandler, omend en glandel kan fremstå som dominerende ved den præoperative billeddiagnostik (asymmetrisk hypertrofi) (94).

Operativ procedure ved PTX hos patienter i lithiumbehandling

- Hos patienter med lithiuminduceret hyperparathyroidisme er der rapporteret en høj recidivrate hvis den primære operation udføres som et unilateralt/fokuseret indgreb, hvorfor der som udgangspunkt anbefales bilateral halseksploration med subtotal PTX (93;94;128;129).

(Evidensniveau IV)

9.5.3 Patienter med svær adipositas

I forhold til baggrundsbefolkningen har patienter med PHPT en højere vægt (32). Adipositas er associeret med et højere præoperativ PTH-niveau og vægten af fjernet parathyreoideavæv er gennemsnitligt højere (130;131).

Hos patienter med svær adipositas er der rapporteret en længere gennemsnitlig operationsvarighed, men succesraten (opnåelse af normokalcæmi), forekomsten af postoperative komplikationer og risikoen for recidivsygdom er den samme som hos patienter uden adipositas (130;131). Som udgangspunkt kan patienter med svær adipositas således tilbydes PTX i lighed med patienter uden svær overvægt.

9.5.4 Gravide

Forekomsten af PHPT hos gravide er ukendt. I verdenslitteraturen er der rapporteret mindre end 300 tilfælde. Imidlertid er sygdommen angiveligt underdiagnosticeret hos gravide. En stor andel er asymptomatiske ($\approx 80\%$) eller har blot uspecifikke symptomer som træthed og kvalme der let mistolkes som graviditetsrelaterede gener (132).

I flere studier er der rapporteret en øget risiko for intrauterin væksthæmning, føtale misdannelser og postnatal hypokalcæmi pga. en relativ suppression af fosterets parathyreoideaglandler (132;133).

Hos den gravide kvinde er der en øget risiko for nyresten, udvikling af hyperkalcæmisk krise og præeklamsi (134). Den til dato største opgørelse af gravide med PHPT er et observationelt studium som omfattede 77 gravide kvinder. I studiet blev det fundet, at kvinder som fik foretaget PTX (n=15) gennemførte den resterende del af graviditeten uden at der tilstødte komplikationer. I gruppen af kvinder som blev observeret uden PTX (n=62) aborterede 48 % svarende til at risikoen for abort var øget med en faktor 3,5 (135). Risikoen for abort var særligt øget i slutningen af 1.- samt i 2. trimester. Risikoen for abort korrelerede signifikant med plasma kalcium, med størst risiko hos kvinder med en (total) plasma kalciumkoncentration $> 2,78 \text{ mmol/l}$ Sv.t $\text{Ca}^{+2} > 1,45 \text{ mmol/l}$). På baggrund heraf anbefales:

- Hos gravide med PHPT anbefales PTX tidligt i 2. trimester.
- Præoperativ lokaliseringsdiagnostik foretages med ultralyd (parathyreoideaskintigrafi er kontraindiceret hos gravide).
- Kalcium/kreatinin clearance ratio kan ikke bruges til diagnostik af FHH hos gravide. Det anbefales at alle får foretaget fremskyndet CaSR gen analyse med mindre ultralyd entydigt tyder på adenom. FHH patienter opereres ikke, da subtotal PTX ikke påvirker plasma kalcium.
- Umiddelbart postoperativt gives peroralt tilskud med kalcium i en dosis på 800-1200 mg/dag for at undgå postoperativ hypokalcæmi.
- Det er uvist hvorledes kvinder som diagnosticeres med PHPT sent i graviditeten (3. trimester) bedst behandles (136). Adskillige kasuistiske meddelelser har dog rapporteret et vellykket resultat af PTX hos gravide i 3. trimester (132).

- Hos gravide med (betydelig) symptomgivende hyperkalkæmi kan plasma calcium mindskes med i.v.-infusion af calcitonin (krydser ikke placenta) og/eller peroralt fosfat tilskud i en dosis på 1.5-2.5 g/dag (mindsker den intestinal calciumabsorption) (137).
- Børn født af kvinder med ubehandlet PHPT observeres tæt i dagene efter fødslen pga. en øget risiko for hypoparathyroid hypokalkæmi (138).

(Evidensniveau IV)

9.5.5 Børn og unge

Det er estimeret at PHPT hos børn og unge forekommer med en incidens på 2-5 per 100.000 (139). Hos børn og unge forekommer hyperplasi/flerglandel sygdom hyppigere end hos voksne. Dette kan angiveligt tilskrives at PHPT hos børn og unge i større omfang end hos voksne er forårsaget af de familiære former for PHPT (afsnit 2.2) (140). I forhold til voksne er diagnostikken af sporadisk PHPT hos børn og unge ofte forsinket, da rutinemæssig biokemisk screening med bestemmelse af plasma calcium kun anvendes i begrænset omfang hos børn. Børn diagnosticeres således typisk først, når de har udviklet betydelige symptomer (139-141). PTX kan foretages i alle aldre og med samme succesrate som hos voksne (142). Det er rapporteret at børn hurtigt opnår en normalisering af deres BMD efter PTX (143). Der foreligger ikke studier hvor børn/unge med PHPT er observeret over en længere tidsperiode uden PTX. På baggrund heraf anbefales:

- Hos børn med PHPT tilstræbes umiddelbar operation mhp. kurativ PTX.

9.5.6 Kirurgisk behandling af patienter med høj alder

Hos ældre (>70-80 år) diagnosticeres PHPT ofte på et senere tidspunkt end hos yngre, idet symptomer typisk tilskrives aetas (144). I flere studier er det fundet, at andelen af patienter med asymptomatisk PHPT falder med stigende alder (144;145). Postoperativ opfølgning har dog vist at PTX hos ældre patienter kan resultere i en betydelig symptomlindring hvad angår klager som træthed, nykturi, smerter fra bevægeapparatet, obstipation og depression (144;146;147).

Data fra USA tyder på, at ældre patienter med PHPT i mindre omfang end yngre patienter henvises til kirurgisk behandling (148). I de fleste studier er succesraten ved PTX hos ældre patienter på niveau med chancen for en vellykket operation hos yngre patienter (146;149). Risikoen for respiratoriske komplikationer ved operation i generel anæstesi er angiveligt øget hos ældre patienter (114;150).

- Ældre patienter bør i lighed med yngre vurderes mhp. PTX, hvor det er vigtigt at være opmærksom på at der findes et stort overlap mellem symptomer som oftes tilskrives aetas og symptomer betinget af hyperkalkæmi.
- Den øgede operationsrisiko hos ældre er i det væsentligste relateret til komplikationer ved generel anæstesi, hvorfor muligheden for at foretage PTX i lokal anæstesi bør overvejes.

(Evidensniveau II)

10. Komplikationer til parathyreoideakirurgi

Komplikationer til parathyreoideakirurgi forekommer relativt sjældent. I store patientserier er den overordnede forekomst af komplikationer rapporteret til 2-10 %, omfattende såvel komplikationer relateret til selve den operative procedure (inklusivt blødning, infektion, aspiration og kardiovaskulære hændelser) som komplikationer forbundet til det specifikke indgreb som recurrensparese og postoperativ hypokalkæmi. Risiko for komplikationer ved et fokuseret/unilateralt indgreb er mindre end ved bilateral halseksploration (75;96;99;114).

10.1 Efterblødning og postoperative infektioner

Forekomsten er rapporteret til <1 %, men afhængig af det operative forløb kan operationsdræn være nødvendigt.

10.2 Kramper under indgreb i lokal anæstesi

Ved PTX i LA kan der i sjældne tilfælde opstå kramper som følge af lidokainintoksikation (96).

10.3 Recurrensparese

Prævalensen af ensidig permanent recurrensparese efter førstegangs PTX er i de fleste opgørelser rapporteret til at være 0,2-1 %, om end ca. dobbelt så mange patienter får forbigående recurrensparese (96;114;151). Risikoen for recurrensparese er angiveligt den samme ved bilateral halseksploration som ved et fokuseret indgreb (96). Ved reoperation for PHPT er der rapporteret en risiko for permanent recurrensparese på mellem 1,5-10 % (121;152;153).

Ensidig recurrensparese medfører hæshed og en svækket stemmestyrke. Dobbeltidig recurrensparese ses meget sjældent efter PTX. Patienter med postoperativ recurrensparese tilbydes logopædisk behandling med stemmetræning, hvor optræning af det raske stemmebånd forsøges. I de fleste tilfælde kan der herved opnås en acceptabel stemmefunktion.

Med henblik på vurdering af bevægeligheden af plicae vocales anbefales fiberlaryngoskopi i relation til indgrebet.

10.4 Postoperativ sekundær hyperparathyroidisme (SHPT)

En postoperativ forhøjet PTH koncentration med en normalt (eller nedsat) plasma kalcium koncentration (SHPT) kan opstå hvis mængden af kalcium som retineres i skelettet overstiger den intestinale kalciumabsorption (*hungry bone syndrome*). Endvidere er der i nogle studier fundet en nedsat perifer PTH følsomhed i det postoperative forløb (154-157). I enkelte tilfælde kan der opstå symptomgivende hypokalkæmi (afsnit 10.5).

SHPT er rapporteret at forekomme hos 10-60 % af patienterne efter PTX (75;151;156;158-161).

Risikoen for postoperativ SHPT korrelerer med patientens alder og sygdommens sværhedsgrad bedømt ud fra vægten af fjernet parathyreoideavæv. Tillige øges risikoen med graden af præoperativt forhøjet PTH og biokemiske markører for knogleomsætningen. En præoperativ lav plasmakoncentrationer af 25OHD eller fosfat er også rapporteret at øge risikoen for postoperativ SHPT (88;151;155-160;162;163).

- Ved SHPT normaliseres plasma PTH som oftest inden for 8 måneder efter operationen. Postoperativt tilskud med kalcium og D-vitamin fører til en hurtigere normalisering af plasma PTH (151;156;158;159).
- Der foreligger ikke data for mulige konsekvenser af SHPT hvad angår f.eks. postoperative ændringer i BMD.

På baggrund af ovenstående og i henhold til sundhedsstyrelsens anbefalinger vedr. patienter i risiko for at udvikle osteoporose (164) anbefales:

- Postoperativt tilrådes et dagligt tilskud på 800 mg elementært kalcium i kombination med 20-40 mikrogram D₃-vitamin.
- Ved opfølgingsbesøg 1 år postoperativt revurderes indikationen for at opretholde anbefalingen

(Evidensniveau IV)

10.5 Postoperativt hypokalkæmi

Postoperativt hypokalkæmi klassificeres som anført i tabel 7 og kan tilskrives:

- *Sekundær hyperparathyroidisme (SHPT)* betinget af hungry bones (afsnit 10.4).
- *Hypoparathyroidisme*: En uforholdsmæssig lav plasma PTH koncentration hos en patient med hypokalkæmi. Tilstanden kan være forbigående, hvor den tilskrives det forhold at længerevarende hyperparathyroid hyperkalkæmi (PHPT) forårsager en relativ suppression af de raske parathyreoideaglandler, som normaliseres relativ hurtigt efter kurativ PTX. Et operativt indgreb med manipulation af de raske glandler såvel som blødning/ødemdannelse i operationsområdet kan tillige føre til en forbigående nedsat parathyreoideafunktion. I nogle tilfælde fører operationen dog til en irreversibel insuffICIENT PTH sekretion og dermed kronisk hypoparathyroidisme. Risikoen er omkring dobbelt så stor hos patienter som har gennemgået bilateral i forhold til unilateral halseksploration og er særlig hyppig efter operation for diffus hyperplasi (99). Peroperativ bioptering fra glandlerne øger risikoen for irreversible skader (75;99;114;151;158;165-170).

10.5.1 Kontrol og udredning

- Efter operation for hyperplasi anbefales kontrol af plasma kalcium hver 4. til 6. time de første 48-72 timer efter indgrebet og herefter to gange dagligt indtil niveauet er stabilt. Ved unilateral halseksploration rækker det at kontrollere plasma kalcium dagen efter operationen (tidligere ved symptomer på hypokalkæmi). Hvis der konstateres en plasma ioniseret-kalcium koncentration < 1,10 mmol/l bør plasmakoncentrationen atter kontrolleres den efterfølgende dag.
- Ved betydelig symptomgivende hypokalkæmi eller hypokalkæmi af en varighed på mere end 2 dage suppleres med måling af plasma PTH koncentrationen.

10.5.2 Behandling

Nedenstående anbefalinger gør sig gældende for patienter som har fået foretaget PTX pga. PHPT. Hos patienter med nyreinsufficiens som har fået foretaget PTX pga. tertiær hyperparathyroidisme gælder særlige forholdsregler (der henvises til speciallitteratur desangående).

- Umiddelbart postoperativt tilrådes et dagligt tilskud på 800-1000 mg elementært kalcium i kombination med 20-40 mikrogram D₃-vitamin (fordelt på 2 doser). Ved opfølgingsbesøg 1 år postoperativt revurderes indikationen for at opretholde anbefalingen (afsnit 11).
- Ved symptomer på hypokalkæmi suppleres med yderligere kalciumtilskud som f.eks. kalcium-sandoz[®] brusetablet a 500 mg x 4/dagligt samt ved behov.
- Intravenøs kalciuminfusion kan være indiceret ved:
 - Ioniseret plasma kalciumkoncentration < 1,10 mmol/l og betydelige symptomer
 - Ioniseret plasma kalciumkoncentration < 1,00 mmol/l
 - Som alternativ til kalciuminfusion kan PTH-rescue behandling overvejes, med injektion af PTH (Preotact[®]) 100 mikrogram s.c. 1-2 gange dagligt indtil behandling med alfacalcidol er effektiv.
- Alfacalcidolbehandling anbefales iværksat ved:
 - Behov for intravenøs kalciuminfusion eller PTH rescue behandling.

- Hvis der efter nogle dage er behov for et dagligt kalciumtilskud på mere end 1200-1500 mg per oralt.
- Afhængig af graden af biokemisk hypokalkæmi og hypokalkæmiske symptomer anbefales en startdosis på 1-2 (4) mikrogram alfalcidol dagligt.
- Ved iværksættelse af alfalcidolbehandling anbefales initialt hyppig kontrol (2-3 gange ugentligt) af plasma kalciumkoncentrationen
- Ved behov for langvarig behandling sigtes mod en plasma kalciumkoncentration i nedre 1/3 eller lige under nedre grænse af referenceintervallet, hvor dosis af alfalcidol reguleres således at patienten daglige tilskud af kalcium ikke overstiger 800-1200 mg.
- Da funktionen af gll. parathyreoidea kan genvindes, anbefales det med mellemrum at forsøge nedjustering af dosis.

Tablet 7. Klassifikation og hyppighed af postoperativ hypokalkæmi.

Akut postoperativ hypokalkæmi	<ul style="list-style-type: none"> • Biokemisk hypoparathyroid hyperkalkæmi forekommer hyppigt ($\approx 70\%$). • Symptomgivende hypokalkæmi forekommer hos 10-30 % af patienterne, der opereres for PHPT. I de fleste tilfælde er symptomerne milde og tilstanden normaliseres efter nogle dage. Tilstanden forekommer hyppigere efter operation for tertiær hyperparathyroidisme. • Postoperativt tilskud med kalcium mindsker risikoen for symptomer.
Forbigående postoperativ hypoparathyroidisme	<ul style="list-style-type: none"> • Betegnelsen anvendes ved en hypoparathyroid hypokalkæmi af mere end nogle dages varighed, men hvor tilstanden normaliseres inden for 6 måneder. • Forekommer hos omkring 1-2 % af patienterne efter førstegangs PTX for sporadisk PHPT.
Kronisk postoperativ hypoparathyroidisme	<ul style="list-style-type: none"> • Betegnelsen anvendes ved hypoparathyroid hypokalkæmi med en varighed på mere end 6 måneder. • Er oftest relateret til irreversibel insuffICIENT PTH-sekretion. • Risikoen er minimal ved et fokuseret/unilateralt indgreb. Hos patienter som har gennemgået førstegangs bilateral halseksploration er risikoen 0,3-1 %, mens forekomsten hos patienter som gennemgår re-operation med bilateral indgreb er væsentlig højere (10-20 %).
Sekundær hyperparathyroidism	<ul style="list-style-type: none"> • Der foreligger ikke konkrete opgørelser over tilstandens hyppighed, men længerevarende symptomgivende hypokalkæmi hos patienter med SHPT er angiveligt sjældent og kun forbundet med milde symptomer.

10.6 Forbigående hyperthyroidisme

I relation til PTX manipuleres med gll. thyreoidea, hvilket hos nogle patienter kan føre til kortvarig hyperthyroidisme.

11. Opfølgning efter parathyreoidektomi

- Hos patienter med *komplikationer* til det operative indgreb (hypokalkæmi, recurrensparæse mv) tilrettelægges opfølgningen individuelt iht. symptomatologi (afsnit 10).
- Ved tegn på *persisterende/recidiv sygdom* tilrettelægges forløbet som beskrevet i afsnit om reoperation for PHPT (afsnit 9.4). Hvis reoperation fravælges følges patienten med medicinsk observation (afsnit 14).
- Hos patienter som har gennemgået en *vellykket* PTX anbefales opfølgning:
 - *Opfølgning i kirurgisk regi*: sikring af sufficient opheling af operationsarret og normal stemme. Kontrol af plasma kalcium- og PTH-koncentrationen. Vurdering af mikroskopisvar. Ved uventet hyperplasi, flerglandel sygdom eller abnorme biokemiske fund henvises til fremskyndet medicinsk vurdering.
 - *Opfølgning i medicinsk regi*: Klinisk og paraklinisk statusvurdering foretages ca 12 måneder postoperativt med stillingtagen til videre forløb (Faktaboks 10). For patienter med tidligere hoftenær lavenergifraktur eller kompressionsfrakturer i columna foretages fremskyndet vurdering nogle uger postoperativt mhp. iværksættelse af antiresorptiv osteoporosebehandling (afsnit 11.3).

Faktaboks 10. Medicinsk opfølgning 1 år efter parathyreoidektomi *

- Biokemisk kontrol: Plasma kalcium, kreatinin, urat, PTH, 25OHD og kolesterolstatus
- DXA-scanning: Columna lumbalis, hofteregionen og underarm.
- Blodtryksskontrol
- Stillingtagen til indikation for:
 - (Supplerende) genetisk udredning (afsnit 11.1)
 - Fortsat tilskud med kalcium og D-vitamin (afsnit 11.2)
 - Antiresorptiv frakturprofylakse (afsnit 11.3)
 - Justering af *anden* medicinsk behandling (afsnit 11.4)
 - Langtidsopfølgning (afsnit 11.5)

* Ved abnorme fund umiddelbart postoperativt eller ved postoperativ kontrol i kirurgisk regi kan fremskyndet medicinsk vurdering være indiceret

11.1 Indikation for (supplerende) genetisk udredning

Hvis alder < 50 år og mikroskopi af gll. parathyreoideae har vist flerglandelsygdom anbefales genetisk udredning med undersøgelse for mutationer i MEN-1 gen, RET proto-oncogenet og CDC73 gen (afsnit 6.5.4) (66).

11.2 Tilskud med kalcium og D-vitamin

Dagligt tilskud med kalcium og D-vitamin (Faktaboks 11) anbefales som minimum til alle 1-2 år postoperativt. Forsat tilskud med kalcium og D-vitamin anbefales til:

- Patienter med sekundær hyperparathyroidisme (evt. øget dosis ved persisterende SHPT).
- Patienter i behandling for osteoporose med antiresorptive lægemidler.
- Patienter med osteopeni eller osteoporose (T-score < -1.0).
- Patienter ældre end 70 år.

(Evidensniveau I)

Faktaboks 11. Dagligt tilskud med kalcium og D-vitamin efter parathyreoidektomi

Daglig dosis af kalciumtilskud vurderes på baggrund af det habituelle kalciumindtag der let beregnes som anført i tabel 8. I henhold hertil anbefales

- Dagligt tilskud på 800 mg til patienter med et lavt kostindtag af kalcium
- Dagligt tilskud på 400 mg til patienter med et habituel højt (> 6-800 mg) kostindtag af kalcium
- Der anbefales en daglig D-vitaminsdosis på 20-40 mikrogram D₃-vitamin (cholecalciferol)

11.3 Behandling af osteoporose efter parathyreoidektomi

I det første år postoperativt stiger BMD gennemsnitlig 1,2 - 4,2 % i columna og 0,3-2,6 % i hoften, medens stigningen i underarmen er negligeabel. Stigningen svarer således til, hvad der ses ved konventionel antiresorptiv behandling. I overensstemmelse hermed har kohortestudier fundet en mindsket risiko for fraktur efter PTX (171;172).

Som udgangspunkt anbefales en *afventende holdning* det første år efter PTX inden stillingtagen til indikation for antiresorptiv behandling. Effekten af antiresorptiv behandling hos patienter efter PTX er dog aldrig undersøgt specifikt. Anbefalinger bygger derfor på resultater fra studier af patienter med osteoporose.

- Hos patienter med tidligere lavenergifraktur i proximale femur eller columna iværksættes antiresorptiv behandling umiddelbart (2-4 uger) postoperativt.
- Ved T-score < -2,5 i columna lumbalis, hofteregion eller underarm et år efter PTX anbefales antiresorptiv behandling.
- Ugetablet alendronat a 70 mg er førstevalgspræparat.

(Evidensniveau I-IV)

Table 8. Estimering af dagligt kalkindtag fra kosten - ud fra 3 simple spørgsmål (173)

- 1) Hvor mange glas mælk drikker du om dagen? _____
- 2) Hvor mange ostemadder (alle typer ost) spiser du om dagen? _____
- 3) Hvor mange portioner mælkemad (grød, surmælksprodukter) spiser du om dagen? _____

Beregning af dagligt kalkindtag:

$$\text{Kalcium (mg/døgn)} = 350 + (150 \times \text{“mælk”}) + (200 \times \text{“ostemadder”}) + (250 \times \text{“mælkemad”}).$$

11.4 Justering af anden medicinsk behandling.

I studier hvor patienter med asymptomatisk PHPT er randomiseret til enten PTX eller observation er der ikke dokumenteret sikre gavnlige effekter af PTX på sygdom som forekommer med en øget hyppighed ved PHPT. I nogle kohortestudier er der fundet remission af en række følgesygdomme efter PTX (afsnit 13). På baggrund heraf anbefales det, ved medicinsk kontrol 1 år postoperativt, at revurdere hvorvidt der er indikation for (uændret) behandling af sygdom som muligvis kan være forårsaget af PHPT. Det anbefales, evt. i samarbejde med specialister inden for de relevante specialer at revurdere indikation for behandling af

- Kardiovaskulær sygdom, inkl. arteriel hypertension
- Metabolisk sygdom, herunder hyperlipidæmi, hyperurikæmi og hyperglycæmi.
- Neuropsykiatrisk sygdom, herunder depression.

(Evidensniveau IV)

11.5 Langtidsopfølgning efter parathyreoidektomi

I de fleste opfølgninger af patienter med sporadisk PHPT er der fundet en recidivhyppighed på 3-8 % efter 3-11 års opfølgning (97;117;118). Ved flerglandel hyperplasi, herunder familiære former for PHPT er risikoen for recidiv angiveligt endnu højere (102). Uanset ætiologi er risikoen for recidiv af PHPT således øget i forhold til risikoen for sporadisk PHPT i baggrundsbefolkningen. Der foreligger ikke cost-effektivitets undersøgelser af langvarige kontrolforløb hos patienter som har fået foretaget PTX. Det anbefales:

- Langtidsopfølgning i form af kontrol af plasma kalciumkoncentrationen hver 2-3(-5) år i regi af egen læge.

(Evidensniveau IV)

Faktaboks 12. Langtidsopfølgning efter kurativ parathyroidektomi

Efter opfølgning i medicinsk ambulatorium 1 år postoperativt kan de fleste patienter afsluttes til videre kontrol hos egen læge, hvor der anbefales langtidsopfølgning i form af:

- Biokemisk kontrol med bestemmelse af plasma kalcium hvert 2-3 (-5) år
- DXA-scanning: Hos patienter med osteoporose anbefales initial kontrol 2 år efter iværksættelse af antiresorptiv behandling, dernæst hvert 3. år.
- Kontrol/behandling af kardiovaskulær og metabolisk sygdom herunder hyperlipidæmi, hypertension, diabetes, nyresygdom mv. varetages af egen læge / speciallæge iht. gældende retningslinjer for pågældende sygdomme.

12 Non-operativ parathyreoidectomi

Ingen af nedennævnte metoder kan anbefales som standardbehandling af PHPT, men kan overvejes i særlige tilfælde, hvor traditionel behandling anses for uhensigtsmæssig.

12.1 Ultralydsvejledt alkoholinjektion

Ved korrekt injektion opnås destruktion af hyperfungerende parathyreoideavæv. Succesraten er dog ikke på niveau med kirurgisk PTX og metoden er forbundet med en betydelig recidivrisiko efter 1-2 år ($\approx 66\%$). Tillige er risikoen for recurrensparese større end ved kirurgisk PTX (174-176). Alkoholinjektion kan føre til irritation i injektionsområdet som ultimativt kan udvikle sig til en toksisk larynx nekrose (177). Ved behov for kirurgisk PTX efter forsøg på ablation med alkoholinjektion er risikoen for recurrensparese angiveligt øget pga. fibrosedannelse i området. Metoden må derfor forbeholdes patienter som *ikke* kan gennemgå et operativt indgreb og som *ikke* kan behandles medicinsk på tilfredsstillende vis (95).

12.2 Eksperimentelle ikke operative teknikker

Forskellige ikke operative teknikker som perkutan laserkoagulation (178) og højfrekvent ultralyds ablation (179) er indtil videre kun afprøvet i forsøg med udvalgte patienter, hvorfor det endnu ikke er muligt at vurdere metodernes mulige indplacering som en del af standardbehandlingen af PHPT.

13. Prognose efter parathyreoidektomi

Effekten af PTX afhænger til dels af sygdommens præoperative sværhedsgrad. Hos patienter med betydelige symptomer fører PTX til umiddelbar symptomlindring hos > 90 % hvad angår f.eks. hyperkalkæmiske symptomer som polyuri, polydipsi og almensymptomer relateret til dehydratio (22;147). Hovedparten af de patienter som i dag opereres for PHPT har imidlertid kun milde (eller ingen) sygdomsmanifestationer. Hos sådan patienter kan en eklatant symptomlindring naturligvis ikke forventes. Prognosen efter PTX er belyst i adskillige kohorte-, tværsnits- og case-control studier, der som oftest har gjort brug af enten kliniske eller registerbaserede data fra patienter med alle sværhedsgrader af PHPT. Hvorvidt resultaterne fra sådan opgørelser kan appliceres på en population af patienter med asymptomatisk PHPT er uvist. Effekten af PTX i forhold til observation (uden kirurgisk intervention) hos patienter med mild sygdom er til dato kun belyst i enkelte kohorte- og randomiserede kontrollerede studier (RCT). Den forventelige effekt af PTX er opsummeret i faktaboks 13 og detaljeret i baggrundsnotat (www.dkms.dk).

Faktaboks 13. Prognose efter parathyreoidektomi

- Randomiserede studier har dokumenteret at PTX fører til:
 - Øget knoglemineraltæthed i columna lumbalis og hofteregion(Evidensniveau I)
- Data fra observationelle studier tyder på at PTX fører til:
 - Mindsket risiko for fraktur, nyresten, AMI og ulcussygdom
 - Bedre muskelstyrke
 - Mindsket tendens til obstipation
 - Bedre livskvalitet
 - En overlevelse som er på niveau med baggrundsbefolkningen
 - Remission af patologiske forandringer påvist ved parakliniske undersøgelser, herunder hyperurikæmi samt strukturelle og dynamiske ændringer i hjertemuskulaturen og arteriernes karvæg(Evidensniveau III)
- Til trods for at nogle studier har rapporteret gavnlige effekter, er det mest sandsynligt at PTX:
 - Ikke fører til en normalisering af blodtrykket hos hypertensive patienter
 - Ikke fører til en bedret metabolisk kontrol hvad angår lipid- og glukoseomsætningen
 - Ikke fører til en normalisering af kropsvægten/BMI
 - Ikke fører til en mindsket risiko for pancreatitis

14. Medicinsk observation uden parathyreoidektomi

Langtids observation uden PTX har vist, at plasma calcium og PTH samt nyrefunktionen oftest holder sig på et stabilt niveau gennem adskillige år (19;20;34;180;181). I en kohorte af patienter med hovedsagelig asymptomatisk PHPT blev der således først fundet tegn på en stigende calciumkoncentration 13 år efter at sygdommen var diagnosticeret. Ligeledes var BMD relativt uændret under de først 8 års opfølgning (19). Tilsvarende er der heller ikke fundet tegn til betydelig (eller hurtig) sygdomsprogression i RCT, hvor patienter med asymptomatisk PHPT er randomiseret til medicinsk observation eller PTX (182-184). I en nylig meta-analyse blev det dog fundet, at BMD gennemsnitligt mindskes signifikant med 0,5-1 %/år, hos patienter som observeres uden antiresorptiv behandling (185). Angiveligt fører medicinsk observation således til en fortløbende demineralisering af knoglevævet, om end denne progredierer relativt langsomt. Der foreligger ikke data som på tilstrækkelig vis kan dokumentere, hvorvidt observation også fortløbende øger risikoen for andre organmanifestationer. Skulle dette være tilfældet er der efter alt sandsynlighed tale om en ganske langsom progression (73). På baggrund heraf vurderes det, at:

- Medicinsk observation kan være et alternativ til kirurgisk PTX:
 - Hos patienter med en mild grad af PHPT uden symptomer eller afledte organmanifestationer som anført i tabel 2 og 3.
 - Hos patienter som ikke ønsker operation.
 - Hos tidligere opererede patienter, hvor reoperation anses for uhensigtsmæssig.
 - Hos patienter hvor operation i general anæstesi anses for risikofyldt og hvor PTX ikke kan gennemføres i lokal anæstesi.

Faktaboks 14. Medicinsk observation af patienter som ikke henvises til parathyroidektomi

For patienter som observeres uden parathyroidektomi anbefales

- Generelle forholdsregler ved medicinjustering, indtag af calcium og D-vitamin og livsstil som anført i faktaboks 8.
- Vurdering af indikation for antiresorptiv behandling (afsnit 14.1).
- Vurdering af indikation for behandling med calcimemetika (afsnit 14.2).
- Regelmæssig opfølgning (afsnit 14.3).

14.1 Antiresorptiv behandling ved medicinsk observation

Hos patienter med PHPT, som observeres uden PTX, er der publiceret 4 RCT som har undersøgt effekten af bisfosfonatbehandling (n=3 studier) eller postmenopausal hormonsubstitution (HRT, n=1 studium) på BMD. I en meta-analyse af nævnte studier blev det fundet, at 1-2 års antiresorptiv behandling, i forhold til placebo, øger BMD signifikant i columna lumbalis ($\approx 5\%$) og collum femoris ($\approx 3\%$) (185). BMD ændringerne under antiresorptiv behandling er således på niveau med ændringerne i BMD efter PTX (185). En meta-analyse af data fra observationelle studier har vist tilsvarende resultater (185).

- Ved PHPT øges BMD signifikant under antiresorptiv behandling med bisfosfonat eller HRT. (Evidensniveau I)

Ingen af de publicerede studier har haft en tilstrækkelig statistisk styrke til at vurdere effekten af antiresorptiv behandling ved PHPT på risiko for fraktur. Rekommandationerne er derfor hovedsagelig baseret på erfaringer vedr. osteoporose (35;186;187).

Da BMD i underarmen oftest er uforholdsmæssigt lavt ved PHPT (171) og eftersom alendronat er vist at mindske risikoen for underarmsfrakturer (188), anbefales det, at medinddrage BMD i distale underarm/forekomst af nyere underarmsfraktur som diagnostisk kriterium ved vurdering af indikation for antiresorptiv behandling.

Indikation: Ved et eller flere af nedenstående fund anbefales antiresorptiv behandling

- BMD T-score $< -2,5$ i columna lumbalis, hofte eller underarm.
- Prævalente lavenergifrakturet i columna eller proximale femur.
- Nyere (< 3 år) lavenergifraktur i underarm.

(Evidensniveau IV)

Valg af antiresorptiv behandling:

- Alendronat anbefales som førstevalgspræparat (189;190). Behandlingen kan føre til et lille fald i plasma kalcium og en stigning i plasma PTH (191).
- HRT reducerer knogleomsætningen og øger BMD, men kan ikke anbefales som antiresorptiv behandling pga. en formodet uacceptabel bivirkningsprofil.
- Der er ikke dokumenteret effekt på BMD af behandling med raloxifen eller calcitonin. Strontium og denosumab er ikke undersøgt ved PHPT.

14.2 Behandling med calcimimetika

Cinacalcet (Mimpara[®]) er et calcimimetika, der interagerer med kalcium sensing receptoren (*CaSR*) og derved øger følsomheden for ekstracellulær Ca^{2+} . Dette medfører et fald i plasma PTH og kalcium. Den mindskede kalciumkoncentration kan tilskrives dels et fald i plasma PTH og dels en direkte effekt på nyretubuli hvor reabsorptionen af kalcium mindskes (192-194).

Effekten af cinacalcet ved moderat PHPT er undersøgt i to RCT, med op til 5 år opfølgning (193;195;196). Studierne har vist at:

- Plasma kalcium normaliseres hos 70-80 % af patienterne
- PTH koncentrationen mindskes med 10-20 %.
- Effekten vedvarer under langtidsbehandling (196)
- Plasma kalcium stiger atter til udgangsniveauet hvis behandlingen seponeres (193).
- Der er ikke fundet effekt af behandlingen på BMD efter et (195) eller 5 års (196) behandling.
- Effekten af behandlingen på hyperkalkæmiske symptomer eller på hårde endepunkter som frakturer, nyresten eller kardiovaskulære komplikationer er ikke belyst i RCT.

I et nyligt publiceret observationelt studium som omfattende 70 PHPT patienter som blev sat i behandling med cinacalcet (192), blev det fundet at:

- Behandlingen måtte seponeres hos 26 % inden for de første 4 mdr. pga. bivirkninger (kvalme og opkastninger).
- 6 % fik symptomlindring mens 22 % fik symptomforværring.

Ved inoperabel c. parathyreoidea er cinacalcet vist at mindske kalciumkoncentrationen og behandlingen kan muligvis have effekt ved hyperkalkæmisk krise, men der foreligger ingen større studier hvor dette er undersøgt (197).

På baggrund af ovenstående er cinacalcet *ikke* et ligeværdigt alternativ til PTX og kan *ikke* anbefales som standardbehandling. I udvalgte tilfælde kan cinacalcet behandling evt. forsøges hos *symptomatiske patienter* på følgende indikation:

- Sygdommen ikke kan kontrolleres ved kirurgisk behandling
- Kirurgi er kontraindiceret
- Cancer parathyreoideae med hyperkalkæmiske symptomer som ikke kan kontrolleres ved kirurgi (198).

Dosis:

- Initialt 30 mg 2 gange dgl. i forbindelse med et måltid.
- Dosis justeres, afhængig af plasma kalcium og under hensyntagen til evt. bivirkninger, med 2-4 ugers mellemrum til maksimalt 90 mg 4 gange dgl.

Bivirkninger: der henvises til www.promedicin.dk for en detaljeret beskrivelse. Mest hyppigt forekommer gastrointestinal gener.

Supplerende behandling: Da cinacalcet ikke beskytter mod knogletab, bør indikation for samtidig antiresorptiv behandling vurderes iht. afsnit 14.1.

14.3 Opfølgning hos patienter som observeres medicinsk

Hos patienter som observeres medicinsk anbefales opfølgning (187;199) med:

- Biokemisk kontrol: Én gang om året anbefales kontrol af plasma kalcium, kreatinin, PTH, 25OHD.
 - Ved cinacalcet behandling anbefales initialt kontrol hver 2-4 uge mhp. dosistitrering og monitorering af evt. bivirkninger. Dernæst hver 3-6. måned.
- DXA-scanning: Initialt 1 år efter at diagnosen er stillet – dernæst hvert 2. år. BMD bestemmes i columna lumbalis, hofteregionen og distale underarm

14.4 Ændret behandlingsstrategi

- Afhængig af biokemien foretages evt. justering af anbefalinger for tilskud med kalcium og D-vitamin iht. faktaboks 11.

Følgende forhold kan tale for at en patient visiteres til PTX frem for fortsat medicinsk observation:

- En stigning i plasma kalciumkoncentrationen
- Mindsket BMD: Hvis kontrol DXA-scanning viser et fald i BMD som overstiger *least significant changes (LSC)* som typisk er på ca. 3% i columna og 5% i hofteregionen.

15. Logistik

Diagnostik og behandling af PHPT varetages bedst i et tværfagligt samarbejde med deltagelse af endokrinolog, kirurg med særlig interesse for parathyreoideakirurgi (endokrin kirurg eller øre-næse-hals kirurg), klinisk fysiolog/nuklearmediciner, radiolog, biokemiker og patolog. Udredning og behandling kan evt planlægges som i anførte på figur 1.

Selvom PHPT i endokrinologiske kredse anses for en relativ hyppig sygdom, forekommer PHPT i befolkningen med en årlig incidens på blot ca.10 per 100.000 individer (14;15). Årligt diagnosticeres omkring 600 nye tilfælde. Med 5 danske Regioner svarer dette til at der i hver Region årligt nydiagnosticeres ca. 120 tilfælde.

Med henblik at opnå de bedste behandlingsresultater bør behandlingsindsatsen samles på få centre, således at hvert center har et tilstrækkeligt stort patientantal til at kunne opretholde erfaring på et højt niveau. Udredning, behandling og efterkontrol bør følge fastlagte procedurer og kan organiseres som vist i figur 1.

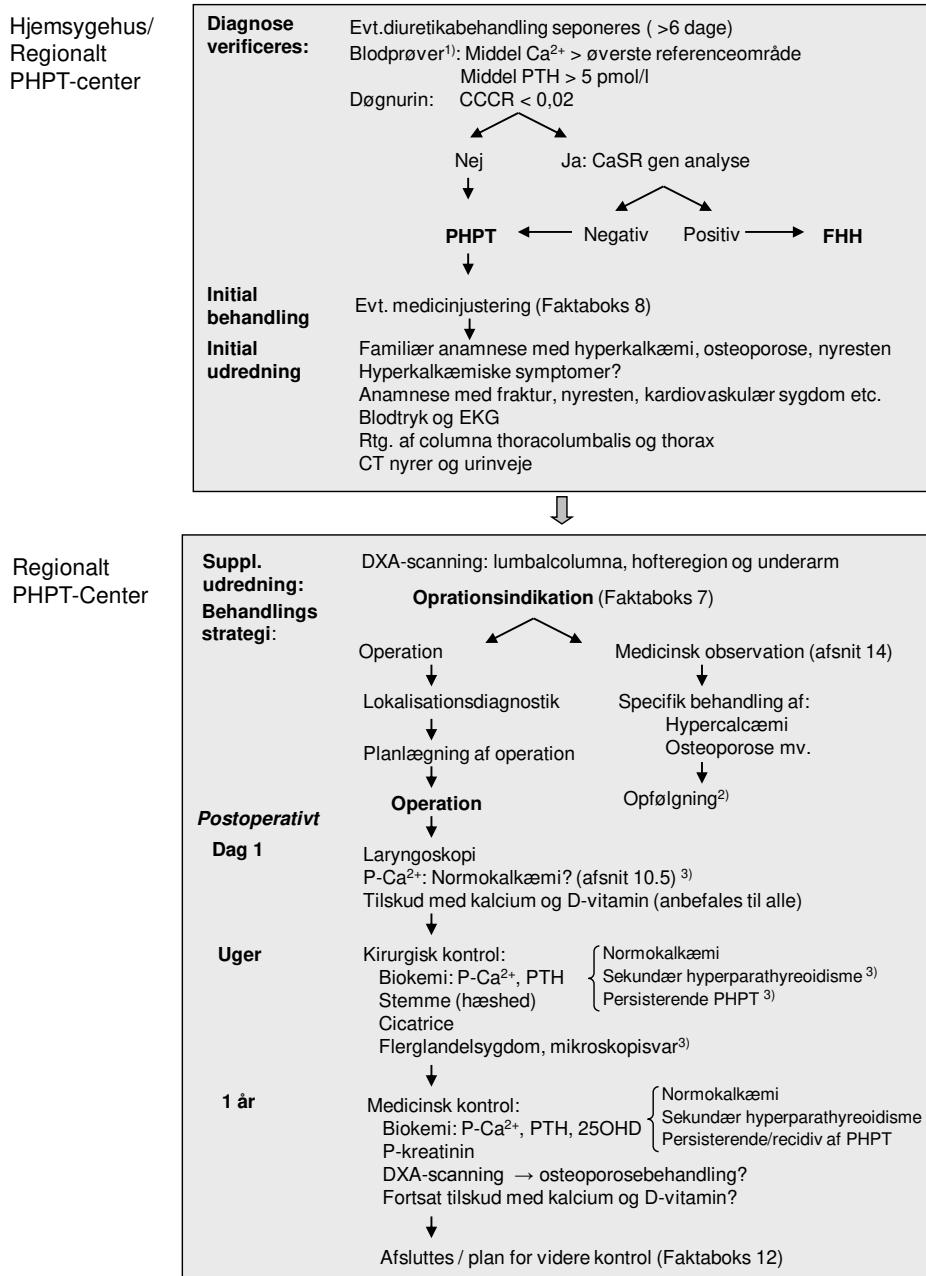
Følgende anbefales:

- Udredning og behandling organiseres med centre på regionsniveau (*regionale centre for PHPT*), hvor der er tilknyttet læger fra ovennævnte specialer med særlig interesse for parathyreoideasygdom.
- Den initiale udredning kan evt. varetages på patientens hjemsygehus.
- Behandlingsplan udarbejdes af læger / i samarbejde med læger på det regionale center for PHPT:
- I endokrinologisk regi vurderes om patienten mest hensigtsmæssigt behandles kirurgisk eller observeres medicinsk. Ved medicinsk observation vurderes behov for specifik behandling af hyperkalkæmi, osteoporose, hyperlipidæmi, hypertension mv.
- Ved indikation for operation vurderes patienten ved fælleskonference med deltagelse af endokrinologisk og kirurgisk læge.
- Ved indikation for PTX anbefales det at DXA-scanning og lokaliseringsdiagnostik foretages på det regionale center, hvor parathyreoideaskintigrafi med SPECT bør være tilgængelig. Resultaterne vurderes i et samarbejde mellem kirurg, endokrinolog, nuklearmediciner og radiolog.
- Det regionale center udarbejder plan for opfølgning, som evt. kan varetages af patientens hjemsygehus.
- Ved indikation for medicinsk observation med cinacalcet-behandling anbefales det, at denne varetages på det regionale center.
- DXA-scanning 1 år postoperativt og senere bør udføres på samme apparatur som den præoperative scanning.

16. Kvalitetssikring

Dansk Knoglemedicinsk Selskab planlægger at oprette en national database for PHPT, hvor det er hensigten at alle patientforløb registreres. Det er selskabets forhåbning at en sådan database kan genere erfaringsopsamling som kan hjælpe til at sikre en fortsat høj kvalitet i behandlingen af PHPT. Tillige vil databasen kunne fungere som forskningsredskab og dermed bidrage til fortsat vidensudvikling.

Figur 2. Udredning og behandling af patienter med primær hyperparathyroidisme.



- 1) Der foretages suppl. biokemisk udredning (Tabel 5)
- 2) Opfølgning evt. på patientens hjemsygehus i samarbejde med det regionale center.
- 3) Ved abnormt fund – evt. henvisning til fremskyndet kontrol i endokrinologisk regi

ReferencerReference List

- (1) Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic Primary Hyperparathyroidism: Further Characterization of a New Clinical Phenotype. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2007;92:3001-5.
- (2) Rejnmark L, Amstrup AK, Mollerup CL, Heickendorff L, Mosekilde L. Further Insights into the Pathogenesis of Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012.
- (3) Carlson D. Parathyroid Pathology: Hyperparathyroidism and Parathyroid Tumors. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2010;134:1639-44.
- (4) Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int*. 1997;51:328-36.
- (5) Farnebo F, Höög A, Sandelin K, Larsson C, Farnebo LO. Decreased expression of calcium-sensing receptor messenger ribonucleic acids in parathyroid adenomas. *Surgery*. 1998;124:1094-99.
- (6) Diaz A, Danon M, Crawford J. McCune-Albright syndrome and disorders due to activating mutations of GNAS1. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:853-80.
- (7) Kassem M, Kruse TA, Wong FK, Larsson C, Teh BT. Familial isolated hyperparathyroidism as a variant of multiple endocrine neoplasia type 1 in a large Danish pedigree. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:165-67.
- (8) Vestergaard P. [Multiple endocrine neoplasia type 2a and 2b]. *Ugeskr Laeger*. 1996;158:590-593.
- (9) Iacobone M, Barzon L, Porzionato A, Masi G, Macchi V, Marino F et al. Parafibromin expression, single-gland involvement, and limited parathyroidectomy in familial isolated hyperparathyroidism. *Surgery*. 2007;142:984-91.
- (10) Newey PJ, Bowl MR, Cranston T, Thakker RV. Cell division cycle protein 73 homolog (CDC73) mutations in the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome (HPT-JT) and parathyroid tumors. *Hum Mutat*. 2010;31:295-307.
- (11) Abdelgadir Adam M, Untch BR, Olson JA. Parathyroid Carcinoma: Current Understanding and New Insights into Gene Expression and Intraoperative Parathyroid Hormone Kinetics. *Oncologist*. 2010;15:61-72.
- (12) Masi G, Barzon L, Iacobone M, Viel G, Porzionato A, Macchi V et al. Clinical, genetic, and histopathologic investigation of CDC73-related familial hyperparathyroidism. *Endocrine-Related Cancer*. 2008;15:1115-26.

- (13) Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid Cancer. *Seminars in Oncology*. 2010;37:580-590.
- (14) Vestergaard P, Mosekilde L. Incidens af primær hyperparatyroidisme, hyppighed af operation og mortalitet belyst ved data fra Landspatientregistret. *Ugeskr Laeger*. 2004;166:41-45.
- (15) Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cardiovascular events before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2003;27:216-22.
- (16) Jorde R, Bønaa KH, Sundsfjord J. Primary hyperparathyroidism detected in a health screening: The Tromsø Study. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000;53:1164-69.
- (17) Siilin H, Rastad J, Ljunggren Ö, Lundgren E. Disturbances of Calcium Homeostasis Consistent with Mild Primary Hyperparathyroidism in Premenopausal Women and Associated Morbidity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2008;93:47-53.
- (18) Bolland MJ, Grey AB, Orr-Walker BJ, Horne AM, Evans MC, Clearwater JM et al. Prospective 10-year study of postmenopausal women with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *N Z Med J*. 2008;121:18-29.
- (19) Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E et al. The Natural History of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery after 15 Years. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2008;93:3462-70.
- (20) Bollerslev J, Marcocci C, Sosa M, Nordenstrøm J, Bouillon R, Mosekilde L. Evidence for recommendation of surgery, medical treatment and vitamin D repletion in mild primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol*. 2011.
- (21) Almquist M, Bergenfelz A, Måtensson H, Thier M, Nordenstrøm E. Changing biochemical presentation of primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2010;395:925-28.
- (22) Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg*. 1995;222:402-12.
- (23) Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA et al. Diagnosis of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:340-350.
- (24) Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F et al. Vitamin D Status and Redefining Serum Parathyroid Hormone Reference Range in the Elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:3086-90.
- (25) Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Determinants of plasma PTH and their implication for defining a reference interval. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:37-43.

- (26) Parks JH, Coe FL, Evan AP, Worcester EM. Clinical and laboratory characteristics of calcium stone-formers with and without primary hyperparathyroidism. *BJU International*. 2009;103:670-678.
- (27) Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Melsen F, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D status, seasonal variations, parathyroid adenoma weight and bone mineral density in primary hyperparathyroidism. *Clinical Endocrinology*. 2005;63:506-13.
- (28) Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2007;22 Suppl 2:V100-V104.
- (29) Farahnak P, Lärfars G, Sten-Linder M, Nilsson IL. Mild Primary Hyperparathyroidism: Vitamin D Deficiency and Cardiovascular Risk Markers. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96:2112-18.
- (30) Rolighed L, Bollerslev J, Mosekilde L. Vitamin D treatment in primary hyperparathyroidism. *Curr Drug Saf*. 2011;6:100-107.
- (31) Moosgaard B, Vestergaard P, Heickendorff L, Mosekilde L. Plasma 1,25-dihydroxyvitamin-D levels in primary hyperparathyroidism depend on sex, body mass index, plasma phosphate and renal function. *Clinical Endocrinology*. 2007;66:35-42.
- (32) Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Association between Primary Hyperparathyroidism and Increased Body Weight: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2005;90:1525-30.
- (33) Lundgren E, Ljunghall S, Akerstrom G, Hetta J, Mallmin H, Rastad J. Case-control study on symptoms and signs of "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1998;124:980-985.
- (34) Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-Year Prospective Study of Primary Hyperparathyroidism with or without Parathyroid Surgery. *N Engl J Med*. 1999;341:1249-55.
- (35) Rejnmark L, Abrahamsen B, Ejersted C, Hyldstrup L, Jensen JEB, Madsen OR et al. Vejledning til udredning og behandling af osteoporose. 1 ed. Dansk Knoglemedicinsk Selskab (www.dkms.dk); 2009.
- (36) Vignali E, Viccica G, Diacinti D, Cetani F, Cianferotti L, Ambrogini E et al. Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94:2306-12.
- (37) Moosgaard B, Christensen SE, Vestergaard P, Heickendorff L, Christiansen P, Mosekilde L. Vitamin D metabolites and skeletal consequences in primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68:707-15.
- (38) Cummings SR, Kelsey JL, Nevitt MC, O'Dowd KJ. Epidemiology of osteoporosis and osteoporotic fractures. *Epidemiol Rev*. 1985;7:178-208.

- (39) Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and Renal Calcifications in Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011.
- (40) Miller NL, Lingeman JE. Management of kidney stones. *BMJ*. 2007;334:468-72.
- (41) Vieweg J, Teh C, Freed K, Leder RA, Smith RH, Nelson RH et al. Unenhanced helical computerized tomography for the evaluation of patients with acute flank pain. *J Urol*. 1998;160:679-84.
- (42) Hamm M, Knöpfle E, Wartenberg S, Wawroschek F, Weckermann D, Harzmann R. Low Dose Unenhanced Helical Computerized Tomography For The Evaluation Of Acute Flank Pain. *The Journal of Urology*. 2002;167:1687-91.
- (43) Hindié E, Ugur Ö, Fuster D, O'Doherty MJ, Grassetto G, Ureña P et al. 2009 EANM parathyroid guidelines. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36:1201-16.
- (44) Rasmussen K, Larsen LP, Arveschoug A, Theil NJ, Vestergaard P, Ronning H et al. Predictive value of parathyroid scintigraphy in the preoperative evaluation of patients with primary hyperparathyroidism. *Scand J Surg*. 2006;95:199-204.
- (45) Eslamy HK, Ziessman HA. Parathyroid scintigraphy in patients with primary hyperparathyroidism: 99mTc sestamibi SPECT and SPECT/CT. *Radiographics*. 2008;28:1461-76.
- (46) Ahuja AT, Wong KT, Ching ASC, Fung MK, Lau JYW, Yuen EHY et al. Imaging for primary hyperparathyroidism - what beginners should know. *Clinical Radiology*. 2004;59:967-76.
- (47) Otto D, Boerner AR, Hofmann M, Brunkhorst T, Meyer GJ, Petrich T et al. Pre-operative localisation of hyperfunctional parathyroid tissue with ¹¹C-methionine PET . *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2004;31:1405-12.
- (48) Tang BN-T, Moreno-Reyes R, Blocklet D, Corvilain B, Cappello M, Delpierre I et al. Accurate pre-operative localization of pathological parathyroid glands using ¹¹C-methionine PET/CT. *Contrast Media Mol Imaging*. 2008;3:157-63.
- (49) Rubello D, Fanti S, Nanni C, Farsad M, Castellucci P, Boschi S et al. ¹¹C-methionine PET/CT in 99mTc-sestamibi-negative hyperparathyroidism in patients with renal failure on chronic haemodialysis. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2006;33:453-59.
- (50) Shane E. Parathyroid Carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86:485-93.
- (51) Herrmann K, Takei T, Kanegae K, Shiga T, Buck A, Altomonte J et al. Clinical Value and Limitations of [¹¹C]-Methionine PET for Detection and Localization of Suspected Parathyroid Adenomas. *Molecular Imaging and Biology*. 2009;11:356-63.

- (52) Weber T, Cammerer G, Schick C, Solbach C, Hillenbrand A, Barth TF et al. C-11 Methionine Positron Emission Tomography/Computed Tomography Localizes Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *Horm Metab Res.* 2010;42:209,214.
- (53) Cheung K, Wang T, Farrokhyar F, Roman S, Sosa J. A Meta-analysis of Preoperative Localization Techniques for Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Annals of Surgical Oncology.* 1-7.
- (54) Harrison B, Triponez F. Intraoperative adjuncts in surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2009;394:799-809.
- (55) Adler JT, Chen H, Schaefer S, Sippel RS. Does Routine Use of Ultrasound Result in Additional Thyroid Procedures in Patients with Primary Hyperparathyroidism? *Journal of the American College of Surgeons.* 2010;211:536-39.
- (56) Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Mosekilde L. Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2011.
- (57) Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Rejnmark L, Brixen K et al. Skeletal consequences of familial hypocalciuric hypercalcaemia versus primary hyperparathyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009.
- (58) Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clinical Endocrinology.* 2008;69:713-20.
- (59) Pidasheva S, D'Souza-Li L, Canaff L, Cole DEC, Hendy GN. CASRdb: calcium-sensing receptor locus-specific database for mutations causing familial (benign) hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum Mutat.* 2004;24:107-11.
- (60) Nissen PH, Christensen SE, Wallace A, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) screening for exon copy number variation in the calcium sensing receptor gene: no large rearrangements identified in patients with calcium metabolic disorders. *Clinical Endocrinology.* 2010;72:758-62.
- (61) Pallais JC, Kifor O, Chen YB, Slovik D, Brown EM. Acquired Hypocalciuric Hypercalcemia Due to Autoantibodies against the Calcium-Sensing Receptor. *New England Journal of Medicine.* 2004;351:362-69.
- (62) Pallais JC, Kemp EH, Bergwitz C, Kantham L, Slovik DM, Weetman AP et al. Autoimmune Hypocalciuric Hypercalcemia Unresponsive to Glucocorticoid Therapy in a Patient with Blocking Autoantibodies against the Calcium-Sensing Receptor. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96:672-80.
- (63) Rejnmark L, Vestergaard P, Pedersen AR, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis: a randomized, double-blinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausal osteopenic women. *Eur J Clin Invest.* 2003;33:41-50.

- (64) Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clinical Endocrinology*. 2008;69:713-20.
- (65) Broome J, Solorzano C. Lithium Use and Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2011;17:31-35.
- (66) Skandarajah A, Barlier A, Morlet-Barlat N, Sebag F, Enjalbert A, Conte-Devolx B et al. Should Routine Analysis of the *MEN1* Gene be Performed in all Patients with Primary Hyperparathyroidism Under 40 Years of Age? *World Journal of Surgery*. 2010;34:1294-98.
- (67) Marsh DJ, Gimm O. Multiple endocrine neoplasia: types 1 and 2. *Adv Otorhinolaryngol*. 2011;70:84-90.
- (68) Åkerström G, Stålberg P. Surgical Management of MEN-1 and -2: State of the Art. *Surg Clin North Am*. 2009;89:1047-68.
- (69) Chanson P, Cadiot G, Murat A. Management of patients and subjects at risk for multiple endocrine neoplasia type 1: MEN 1. GENEM 1. Groupe d'Etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples de type 1. *Horm Res*. 1997;47:211-20.
- (70) Lim S, Elston MS, Gill AJ, Marsh DJ, Conaglen JV. Metastatic parathyroid carcinoma initially misdiagnosed as parathyroid adenoma: the role of parafibromin in increasing diagnostic accuracy. *Internal Medicine Journal*. 2011;41:695-99.
- (71) Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT, Jr., on behalf of the Third International Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperthyroidism. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Third International Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2009;94:335-39.
- (72) Udelsman R, Pasiaka JL, Sturgeon C, Young JEM, Clark OH. Surgery for Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2009;94:366-72.
- (73) Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2009;94:351-65.
- (74) Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery*. 2005;132:359-72.
- (75) Bergenfelz A, Jansson S, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, Kristoffersson A et al. Scandinavian quality register for thyroid and parathyroid surgery: audit of surgery for primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2007;392:445-51.
- (76) Corsello SM, Paragliola RM, Locantore P, Ingraudo F, Ricciato MP, Rota CA et al. Post-surgery severe hypocalcemia in primary hyperparathyroidism preoperatively treated with zoledronic acid. *Hormones (Athens)*. 2010;9:338-42.

- (77) Lee IT, Sheu WH-H, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2006;24:255-58.
- (78) Davenport A, Stearns MP. Administration of pamidronate helps prevent immediate postparathyroidectomy hungry bone syndrome. *Nephrology*. 2007;12:386-90.
- (79) Fleisch HA. Bisphosphonates: preclinical aspects and use in osteoporosis. *Ann Med*. 1997;29:55-62.
- (80) Borghi L, Schianchi T, Meschi T, Guerra A, Allegri F, Maggiore U et al. Comparison of Two Diets for the Prevention of Recurrent Stones in Idiopathic Hypercalciuria. *N Engl J Med*. 2002;346:77-84.
- (81) Locker FG, Silverberg SJ, Bilezikian JP. Optimal Dietary Calcium Intake in Primary Hyperparathyroidism. *The American Journal of Medicine*. 1997;102:543-50.
- (82) Silverberg SJ, Shane E, Dempster DW, Bilezikian JP. The effects of vitamin D insufficiency in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Med*. 1999;107:561-67.
- (83) Rao DS, Honasoge M, Divine GW, Phillips ER, Lee MW, Ansari MR et al. Effect of vitamin D nutrition on parathyroid adenoma weight: pathogenetic and clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1054-58.
- (84) Ozbey N, Erbil Y, Ademoglu E, Ozarmagan S, Barbaros U, Bozbora A. Correlations between vitamin D status and biochemical/clinical and pathological parameters in primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006;30:321-26.
- (85) Beyer TD, Chen EL, Nilubol N, Prinz RA, Solorzano CC. Short-Term Outcomes of Parathyroidectomy in Patients With or Without 25-Hydroxy Vitamin D Insufficiency. *Journal of Surgical Research*. 2007;143:145-50.
- (86) Stein EM, Dempster DW, Udesky J, Zhou H, Bilezikian JP, Shane E et al. Vitamin D deficiency influences histomorphometric features of bone in primary hyperparathyroidism. *Bone*. 2011;48:557-61.
- (87) Stewart ZA, Blackford A, Somervell H, Friedman K, Garrett-Mayer E, Dackiw AP et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery*. 2005;138:1018-25.
- (88) Untch BR, Barfield ME, Dar M, Dixit D, Leight J, Olson J. Impact of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency on Perioperative Parathyroid Hormone Kinetics and Results in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Surgery*. 2007;142:1022-26.
- (89) Grubbs EG, Rafeeq S, Jimenez C, Feng L, Lee JE, Evans DB et al. Preoperative vitamin D replacement therapy in primary hyperparathyroidism: safe and beneficial? *Surgery*. 2008;144:852-58.

- (90) Isidro M, Ruano Bn. Biochemical effects of calcifediol supplementation in mild, asymptomatic, hyperparathyroidism with concomitant vitamin D deficiency. *Endocrine*. 2009.
- (91) Mikhail N. Clinical significance of vitamin D deficiency in primary hyperparathyroidism, and safety of vitamin D therapy. *South Med J*. 2011;104:29-33.
- (92) Lew JI, Solorzano CC. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism: State of the Art. *Surg Clin North Am*. 2009;89:1205-25.
- (93) Hundley JC, Woodrum DT, Saunders BD, Doherty GM, Gauger PG. Revisiting lithium-associated hyperparathyroidism in the era of intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Surgery*. 2005;138:1027-32.
- (94) Skandarajah A, Palazzo F, Henry JF. Lithium-Associated Hyperparathyroidism: Surgical Strategies in the Era of Minimally Invasive Parathyroidectomy. *World Journal of Surgery*. 2011;35:2432-39.
- (95) Christiansen P, Mollerup CL. Ny teknik ved behandling af primær hyperparatyroidisme. *Ugeskr Laeger*. 2005;167:918-24.
- (96) Udelsman R. Six hundred fifty-six consecutive explorations for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2002;235:665-70.
- (97) Irvin GL, III, Carneiro DM, Solorzano CC. Progress in the operative management of sporadic primary hyperparathyroidism over 34 years. *Ann Surg*. 2004;239:704-8.
- (98) Beyer TD, Solorzano CC, Starr F, Nilubol N, Prinz RA. Parathyroidectomy outcomes according to operative approach. *The American Journal of Surgery*. 2007;193:368-73.
- (99) Bergenfelz A, Lindblom P, Tibblin S, Westerdahl J. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: a prospective randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2002;236:543-51.
- (100) Bergenfelz A, Kanngiesser V, Zielke A, Nies C, Rothmund M. Conventional bilateral cervical exploration versus open minimally invasive parathyroidectomy under local anaesthesia for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2005;92:190-197.
- (101) Russell CFJ, Dolan SJ, Laird JD. Randomized clinical trial comparing scan-directed unilateral versus bilateral cervical exploration for primary hyperparathyroidism due to solitary adenoma. *Br J Surg*. 2006;93:418-21.
- (102) Westerdahl J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2007;246:976-80.
- (103) Trolle W, Moller H, Bennedbaek FN, Nygaard B, Sorensen CH. Minimalt invasiv operation for hyperparathyroidisme. *Ugeskr Laeger*. 2010;172:33-38.

- (104) Kumar A, Kumar S, Aggarwal S, Kumar R, Tandon N. Thoracoscopy: the preferred method for excision of mediastinal parathyroids. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2002;12:295-300.
- (105) Harrison B. What steps should be considered in the patient who has had a negative cervical exploration for primary hyperparathyroidism? *Clinical Endocrinology.* 2009;71:624-27.
- (106) Hessman O, Westerdahl J, Al Suliman N, Christiansen P, Hellman P, Bergenfelz A. Randomized clinical trial comparing open with video-assisted minimally invasive parathyroid surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg.* 2010;97:177-84.
- (107) Gracie D, Hussain SSM. Use of minimally invasive parathyroidectomy techniques in sporadic primary hyperparathyroidism: systematic review. *The Journal of Laryngology & Otology.* 2011;1:1-7.
- (108) Rubello D, Mariani G, Pelizzo MR. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy on a group of 452 primary hyperparathyroid patients: refinement of preoperative imaging and intraoperative procedure. *Nuklearmedizin.* 2007;46:85-92.
- (109) Rubello D, Giannini S, De Carlo E, Mariani G, Muzzio PC, Rampin L et al. Minimally invasive (99m)Tc-sestamibi radioguided surgery of parathyroid adenomas. *Panminerva Med.* 2005;47:99-107.
- (110) Han N, Bumpous JM, Goldstein RE, Fleming MM, Flynn MB. Intra-Operative Parathyroid Identification Using Methylene Blue in Parathyroid Surgery. *The American surgeon.* 2007;73:820-823.
- (111) Licker M, Diaper J, Robert J, Ellenberger C. Effects of methylene blue on propofol requirement during anaesthesia induction and surgery. *Anaesthesia.* 2008;63:352-57.
- (112) Bergenfelz A, Hellman P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in pHPT surgery. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2009;394:761-64.
- (113) Carling T, Donovan P, Rinder C, Udelsman R. Minimally Invasive Parathyroidectomy Using Cervical Block: Reasons for Conversion to General Anesthesia. *Arch Surg.* 2006;141:401-4.
- (114) Allendorf J, DiGorgi M, Spanknebel K, Inabnet W, Chabot J, LoGerfo P. 1112 Consecutive Bilateral Neck Explorations for Primary Hyperparathyroidism. *World Journal of Surgery.* 2007;31:2075-80.
- (115) Cheong YT, Taib NA, Normayah K, Hisham AN. Total Parathyroidectomy Under Local Anaesthesia for Renal Hyperparathyroidism. *Asian Journal of Surgery.* 2009;32:51-54.
- (116) Chau JK, Hoy M, Tsui B, Harris JR. Minimally invasive parathyroidectomy under local anesthesia: patient satisfaction and overall outcome. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;39:361-69.

- (117) Clerici T, Kull C, Sege D, Rittmann WW. [Incidence of recurrence in long-term follow-up of 100 patients after surgery for primary hyperparathyroidism]. *Helv Chir Acta*. 1992;58:767-70.
- (118) Amstrup AK, Rejnmark L, Vestergaard P, Sikjaer T, Rolighed L, Heickendorff L et al. Vitamin D status, physical performance and body mass in patients surgically cured for primary hyperparathyroidism compared with healthy controls - a cross-sectional study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74:130-136.
- (119) Sarfati E, Billotey C, Halimi B, Fritsch S, Cattani P, Dubost C. Early localization and reoperation for persistent primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 1997;84:98-100.
- (120) Hessman O, Stålberg P, Sundin A, Garske U, Rudberg C, Eriksson LG et al. High Success Rate of Parathyroid Reoperation may be Achieved with Improved Localization Diagnosis. *World Journal of Surgery*. 2008;32:774-81.
- (121) Henry JF. Reoperation for primary hyperparathyroidism: tips and tricks. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395:103-9.
- (122) Wells SA, Jr., Debenedetti MK, Doherty GM. Recurrent or persistent hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2002;17 Suppl 2:N158-N162.
- (123) Hubbard J, Sebag Fdr, Maweja S, Henry JF. Primary hyperparathyroidism in MEN 1 - how radical should surgery be? *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2002;386:553-57.
- (124) Goudet P, Cougard P, Verges B, Murat A, Carnaille B, Calender A et al. Hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type I: surgical trends and results of a 256-patient series from Groupe D'etude des Neoplasies Endocriniennes Multiples Study Group. *World J Surg*. 2001;25:886-90.
- (125) Hellman P, Skogseid B, Oberg K, Juhlin C, Akerstrom G, Rastad J. Primary and reoperative parathyroid operations in hyperparathyroidism of multiple endocrine neoplasia type 1. *Surgery*. 1998;124:993-99.
- (126) Frank-Raue K, Raue F. Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2). *European Journal of Cancer*. 2009;45, Supplement 1:267-73.
- (127) Tonelli F, Marcucci T, Giudici F, Falchetti A, Brandi ML. Surgical Approach in Hereditary Hyperparathyroidism. *Endocrine Journal*. 2009;56:827-41.
- (128) Åkerstrøm G. Symposium on Evidence-Based Endocrine Surgery (3: Hyperparathyroidism). *World Journal of Surgery*. 2009;33:2219-23.
- (129) Saunders B, Saunders E, Gauger P. Lithium Therapy and Hyperparathyroidism: An Evidence-Based Assessment. *World Journal of Surgery*. 2009;33:2314-23.
- (130) Pitt SC, Panneerselvan R, Sippel RS, Chen H. Influence of morbid obesity on parathyroidectomy outcomes in primary hyperparathyroidism. *The American Journal of Surgery*. 2010;199:410-415.

- (131) Norman J, Aronson K. Outpatient parathyroid surgery and the differences seen in the morbidly obese. *Otolaryngology -- Head and Neck Surgery*. 2007;136:282-86.
- (132) Schnatz PF, Curry SL. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: evidence-based management. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57:365-76.
- (133) Kohlmeier L, Marcus R. Calcium disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995;24:15-39.
- (134) Hultin H, Hellman P, Lundgren E, Olovsson M, Ekblom A, Rastad J et al. Association of Parathyroid Adenoma and Pregnancy with Preeclampsia. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94:3394-99.
- (135) Norman J, Politz D, Politz L. Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71:104-9.
- (136) Ficinski ML, Mestman JH. Primary hyperparathyroidism during pregnancy. *Endocr Pract*. 1996;2:362-67.
- (137) Montoro MN, Collea JV, Mestman JH. Management of hyperparathyroidism in pregnancy with oral phosphate therapy. *Obstet Gynecol*. 1980;55:431-34.
- (138) Nilsson IL, Adner N, Reihner E, Palme-Kilander C, Edstrom G, Degerblad M. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Journal of Women's Health*. 2010;19:1117-21.
- (139) Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L et al. Primary Hyperparathyroidism in Pediatric Patients. *Pediatrics*. 2005;115:974-80.
- (140) Loh KC, Duh QY, Shoback D, Gee L, Siperstein A, Clark OH. Clinical profile of primary hyperparathyroidism in adolescents and young adults. *Clinical Endocrinology*. 1998;48:435-43.
- (141) Rapaport D, Ziv Y, Rubin M, Huminer D, Dintsman M. Primary hyperparathyroidism in children. *J Pediatr Surg*. 1986;21:395-97.
- (142) Cupisti K, Raffel A, Dotzenrath C, Krausch M, R+Äher HD, Schulte KM. Primary Hyperparathyroidism in the Young Age Group: Particularities of Diagnostic and Therapeutic Schemes. *World Journal of Surgery*. 2004;28:1153-56.
- (143) Vanstone MB, Udelsman RD, Cheng DW, Carpenter TO. Rapid Correction of Bone Mass after Parathyroidectomy in an Adolescent with Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96:E347-E350.
- (144) Kebebew E, Duh QY, Clark OH. Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism in Octogenarians and Nonagenarians: A Plea for Early Surgical Referral. *Arch Surg*. 2003;138:867-71.

- (145) Chen H, Parkerson S, Udelsman R. Parathyroidectomy in the Elderly: Do the Benefits Outweigh the Risks? *World Journal of Surgery*. 1998;22:531-36.
- (146) Chigot JP, Menegaux F, Achrafi H. Should primary hyperparathyroidism be treated surgically in elderly patients older than 75 years? *Surgery*. 1995;117:397-401.
- (147) Udén P, Chan A, Duh QY, Siperstein A, Clark OH. Primary hyperparathyroidism in younger and older patients: Symptoms and outcome of surgery. *World Journal of Surgery*. 1992;16:791-97.
- (148) Wu B, Haigh PI, Hwang R, Ituarte PHG, Liu ILA, Hahn TJ et al. Underutilization of Parathyroidectomy in Elderly Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2010;95:4324-30.
- (149) Politz D, Norman J. Hyperparathyroidism in Patients Over 80: Clinical Characteristics and Their Ability to Undergo Outpatient Parathyroidectomy. *Thyroid*. 2007;17:333-39.
- (150) Thomas DC, Roman SA, Sosa JA. Parathyroidectomy in the Elderly: Analysis of 7313 Patients. *Journal of Surgical Research*. 2011;170:240-246.
- (151) Carty SE, Roberts MM, Virji MA, Haywood L, Yim JH. Elevated serum parathormone level after "concise parathyroidectomy" for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery*. 2002;132:1086-93.
- (152) Jarhult J, Nordenstrom J, Perbeck L. Reoperation for suspected primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 1993;80:453-56.
- (153) Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, Harper CM, Grant CS. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery*. 2004;136:1107-15.
- (154) Nordenstrøm E, Westerdahl J, Isaksson A, Lindblom P, Bergenfelz A. Patients with Elevated Serum Parathyroid Hormone Levels after Parathyroidectomy: Showing Signs of Decreased Peripheral Parathyroid Hormone Sensitivity. *World Journal of Surgery*. 2003;27:212-15.
- (155) Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med*. 1988;84:654-60.
- (156) Biskobing D. Significance of Elevated Parathyroid Hormone After Parathyroidectomy. *Endocrine Practice*. 2010;16:112-17.
- (157) Oltmann S, Maalouf N, Holt S. Significance of Elevated Parathyroid Hormone after Parathyroidectomy for Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2011;17:57-62.
- (158) Mandal AK, Udelsman R. Secondary hyperparathyroidism is an expected consequence of parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Surgery*. 1998;124:1021-26.

- (159) Mittendorf EA, McHenry CR. Persistent parathyroid hormone elevation following curative parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:275-79.
- (160) Beyer TD, Solorzano CC, Prinz RA, Babu A, Nilubol N, Patel S. Oral vitamin D supplementation reduces the incidence of eucalcemic PTH elevation after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007;141:777-83.
- (161) Vestergaard H, Kristensen L. Normocalcemia and persistent elevated serum concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: evidence of increased morbidity from cardiovascular disease. *World Journal of Surgery.* 2002;26:657-60.
- (162) Bergenfelz A, Valdemarsson S, Tibblin S. Persistent elevated serum levels of intact parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: evidence of detrimental effects of severe parathyroid disease. *Surgery.* 1996;119:624-33.
- (163) Stewart ZA, Blackford A, Somervell H, Friedman K, Garrett-Mayer E, Dackiw APB et al. 25-hydroxyvitamin D deficiency is a risk factor for symptoms of postoperative hypocalcemia and secondary hyperparathyroidism after minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery.* 2005;138:1018-26.
- (164) Sundhedsstyrelsen. Forebyggelse, diagnostik og behandling af D-vitaminmangel. København: Sundhedsstyrelsen; 2010.
- (165) Bergenfelz A, Valdemarsson S, Ahren B. Functional recovery of the parathyroid glands after surgery for primary hyperparathyroidism. *Surgery.* 1994;116:827-36.
- (166) Brasier AR, Wang CA, Nussbaum SR. Recovery of Parathyroid Hormone Secretion After Parathyroid Adenectomy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1988;66:495-500.
- (167) Mittendorf EA, Merlino JJ, McHenry CR. Post-parathyroidectomy hypocalcemia: incidence, risk factors, and management. *Am Surg.* 2004;70:114-19.
- (168) Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S, Tibblin S, Bergenfelz A. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg.* 2000;135:142-47.
- (169) Vasher M, Goodman A, Politz D, Norman J. Postoperative Calcium Requirements in 6,000 Patients Undergoing Outpatient Parathyroidectomy: Easily Avoiding Symptomatic Hypocalcemia. *Journal of the American College of Surgeons.* 2010;211:49-54.
- (170) Dolan JP, Norton JA. Surgery for Persistent and Recurrent Primary Hyperparathyroidism. In: Doherty GM, Skögl B, eds. *Surgical Endocrinology.* First ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 173-87.
- (171) Mosekilde L. Primary hyperparathyroidism and the skeleton. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69:1-19.

- (172) Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2000;321:598-602.
- (173) Hermann AP, Thomsen J, Vestergaard P, Mosekilde L, Charles P. Assessment of calcium intake. A quick method compared to a 7 days food diary. *Calcif Tissue Int*. 1999;64 (suppl 1):S82.
- (174) Harman CR, Grant CS, Hay ID, Hurley DL, van Heerden JA, Thompson GB et al. Indications, technique, and efficacy of alcohol injection of enlarged parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 1998;124:1011-19.
- (175) Stratigis S, Stylianou K, Mamalaki E, Perakis K, Vardaki E, Tzenakis N et al. Percutaneous ethanol injection therapy: a surgery-sparing treatment for primary hyperparathyroidism. *Clinical Endocrinology*. 2008;69:542-48.
- (176) Karstrup S, Hegedus L, Holm HH. Ultrasonically guided chemical parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993;38:523-30.
- (177) Mauz PS, Stiegler M, Holderried M, Brosch S. Complications of ultrasound guided percutaneous ethanol injection therapy of the thyroid and parathyroid glands. *Ultraschall Med*. 2005;26:142-45.
- (178) Bennedbak FN, Karstrup S, Hegedus L. Ultrasound guided laser ablation of a parathyroid adenoma. *Br J Radiol*. 2001;74:905-7.
- (179) Kovatcheva RD, Vlahov JD, Shinkov AD, Borissova AM, Hwang JH, Arnaud F et al. High-Intensity Focused Ultrasound to Treat Primary Hyperparathyroidism: A Feasibility Study in Four Patients. *Am J Roentgenol*. 2010;195:830-835.
- (180) Palmer M, Jakobsson S, Akerstrom G, Ljunghall S. Prevalence of hypercalcaemia in a health survey: a 14-year follow-up study of serum calcium values. *Eur J Clin Invest*. 1988;18:39-46.
- (181) Palmér M, Bergström R, Åkerstrøm G, Adami HO, Jakobsson S, Ljunghall S. Survival and renal function in untreated hypercalcaemia: Population-based Cohort Study with 14 Years of Follow-up. *The Lancet*. 1987;329:59-62.
- (182) Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Topping O et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1687-92.
- (183) Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G et al. Surgery or Surveillance for Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: A Prospective, Randomized Clinical Trial. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92:3114-21.

- (184) Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized Controlled Clinical Trial of Surgery Versus No Surgery in Patients with Mild Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2004;89:5415-22.
- (185) Sankaran S, Gamble G, Bolland M, Reid IR, Grey A. Skeletal Effects of Interventions in Mild Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95:1653-62.
- (186) Khan A, Grey A, Shoback D. Medical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Third International Workshop. *Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 2009;94:373-81.
- (187) Pyram R, Mahajan G, Gliwa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non-skeletal effects, diagnosis and management. *Maturitas*. 2011;70:246-55.
- (188) Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348:1535-41.
- (189) Khan AA, Bilezikian JP, Kung A, Syed ZA, Dubois SJ, Standish TI. Alendronate in Men with Primary Hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2009;1-19.
- (190) Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:3319-25.
- (191) Vestergaard P. Current pharmacological options for the management of primary hyperparathyroidism. *Drugs*. 2006;66:2189-211.
- (192) Norman J, Lopez J, Politz D. Cinacalcet (Sensipar) Provides no Measurable Clinical Benefits for Patients with Primary Hyperparathyroidism and may Accelerate Bone Loss with Prolonged Use. *Annals of Surgical Oncology*. 2011;1-6.
- (193) Shoback DM, Bilezikian JP, Turner SA, McCary LC, Guo MD, Peacock M. The Calcimimetic Cinacalcet Normalizes Serum Calcium in Subjects with Primary Hyperparathyroidism. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:5644-49.
- (194) Vestergaard P, Nielsen LR, Mosekilde L. Cinacalcet – et nyt medicinsk behandlingsprincip til sekundær hyperparatyroidisme ved uræmi, parathyroideacancer og primær hyperparatyroidisme. *Ugeskr Laeger*. 2006;168:29-32.
- (195) Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, Guo MD, Turner SA, Shoback D. Cinacalcet Hydrochloride Maintains Long-Term Normocalcemia in Patients with Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:135-41.
- (196) Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, Cheng S et al. Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94:4860-4867.

-
- (197) Carroll R, Matfin G. Review: Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2010;1:225-34.
- (198) Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, Peacock M, Shoback DM, Smallridge RC et al. Cinacalcet Hydrochloride Reduces the Serum Calcium Concentration in Inoperable Parathyroid Carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007;92:3803-8.
- (199) Iglesias P, Diez JJ. Current treatments in the management of patients with primary hyperparathyroidism. *Postgrad Med J*. 2009;85:15-23.