

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Gefäß-, Transplantations- und
Kinderchirurgie

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. C.-T. Germer

**Definition und Diagnostik des postoperativen Hypoparathyreoidismus nach
Thyreoidektomie - ein systematischer Review und Metaanalyse**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Kathrin Nagel

aus Würzburg

Würzburg, Juli 2022



Referent: Prof. Dr. med. Nicolas Schlegel
Korreferentin: Prof. Dr. med. Stefanie Hahner
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 22.12.2022

Die Promovendin ist Ärztin

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	ÄTIOLOGIE UND KLINISCHES ERSCHEINUNGSBILD DES POSTOPERATIVEN HYPOPARATHYREOIDISMUS	1
1.2	DEFINITION DES POSTOPERATIVEN HYPOPARATHYREOIDISMUS	2
1.3	ZEITPUNKT DES AUFTRETENS EINES POSTOPERATIVEN HYPOPARATHYREOIDISMUS NACH SCHILDDRÜSENOPERATION	4
1.4	FRAGESTELLUNGEN	5
2	MATERIAL UND METHODEN	7
2.1	LITERATURRECHERCHE IN MEDLINE, EMBASE UND DER COCHRANE LIBRARY	7
2.1.1	<i>Literaturrecherche in MEDLINE via PubMed</i>	7
2.1.2	<i>Literaturrecherche in Embase</i>	8
2.1.3	<i>Literaturrecherche in der Cochrane Library</i>	10
2.2	DATENANALYSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG	11
3	ERGEBNISSE	14
3.1	DEFINITION DES TRANSIENTEN POSTOPERATIVEN HYPOPARATHYREOIDISMUS.....	14
3.1.1	<i>Einteilung und Erläuterung der verwendeten Definitionen</i>	14
3.1.2	<i>Übersicht der verwendeten Calciumgrenzwerte</i>	17
3.2	ERMITTLUNG DES IDEALEN ZEITPUNKTES ZUR MESSUNG DES PTH-SPIEGELS NACH THYREOIDEKTOMIE	19
3.2.1	<i>Allgemeine Betrachtung zum Einfluss des Abnahmezeitpunktes auf die Aussagekraft der PTH-Bestimmung</i>	19
3.2.2	<i>Überblick über Patientenkohorten, Schwellenwertangaben und Substitutionsindikationen</i>	20
3.2.3	<i>Bündelung der Studien in Abhängigkeit der untersuchten Zeitpunkte</i>	23
3.2.4	<i>Vergleichbarkeit von intraoperativer mit postoperativer Parathormon-Bestimmung zur Prädiktion eines postoperativen Hypoparathyreoidismus</i>	26
3.2.4.1	Arbeiten pro Vergleichbarkeit der PTH-Abnahmezeitpunkte intraoperativ und postoperativ	27
3.2.4.2	Arbeiten mit dem Ergebnis einer besseren Vorhersagekraft der intraoperativen als der postoperativen PTH-Bestimmung	28
3.2.4.3	Arbeiten mit dem Ergebnis einer besseren Vorhersagekraft der postoperativen als der intraoperativen PTH-Bestimmung	29

3.2.4.4	Metaanalyse zum Vergleich einer intraoperativen versus einer postoperativen PTH- Abnahme	34
3.2.5	<i>Vergleichbarkeit verschiedener postoperativer Zeitpunkte</i>	36
3.2.5.1	Studien gegen Vergleichbarkeit verschiedener postoperativer Abnahmezeitpunkte	36
3.2.5.2	Arbeiten pro Vergleichbarkeit verschiedener postoperativer Abnahmezeitpunkte	37
3.2.5.2.1	Eine Stunde postoperativ versus spätere postoperative Abnahmezeitpunkte	37
3.2.5.2.1.1	Eine versus sechs Stunden postoperativ	37
3.2.5.2.1.2	Eine Stunde versus 24 Stunden postoperativ bzw. POD1	39
3.2.5.2.2	Vier versus 24 Stunden postoperativ bzw. POD1	41
3.2.5.2.3	Sechs Stunden versus spätere postoperative Zeitpunkte	42
3.2.5.3	Metaanalyse zum Vergleich einer frühen versus einer späten postoperativen PTH- Abnahme	47
3.3	DER EINFACHE SCHWELLENWERT ALS FRÜHZEITIGES DIAGNOSTIKUM EINER POSTOPERATIVEN HYPOKALZÄMIE BZW. HYPOPARATHYREOIDISMUS NACH SCHILDDRÜSENOPERATION	49
3.3.1	<i>Normwertangaben Parathormon</i>	49
3.3.2	<i>Schwellenwertermittlung Parathormon</i>	50
3.3.2.1	Betrachtung des PTH-Schwellenwertes 10 pg/ml	51
3.3.2.2	Metaanalysen zur Aussagekraft des Schwellenwertes 10pg/ml	57
3.3.2.3	Betrachtung des PTH-Schwellenwertes 15 pg/ml	59
3.3.2.4	Metaanalyse zur Aussagekraft des Schwellenwertes 15pg/ml	64
3.3.2.5	Betrachtung des Schwellenwertes 20 pg/ml	66
3.4	VERHÄLTNIS DES PTH-ABFALLS VON PRÄ- NACH INTRA- BZW. POSTOPERATIV	69
3.4.1	<i>Prozentualer Abfall des PTH-Spiegels prä- versus intra- bzw. postoperativ</i>	70
3.4.2	<i>PTH-Abnahmezeitpunkte prä- und postoperativ</i>	71
3.4.2.1	Mittlerer prozentualer Abfall bei präoperativer PTH-Abnahme vor Anästhesieeinleitung	72
3.4.3	<i>Hypokalzämiedefinitionen bei der Ermittlung des PTH-Abfalls</i>	74
3.4.4	<i>Verwendete Substitutionsindikationen und Art der Substitution bei Studien zum PTH-Abfall</i>	75
3.4.5	<i>Ergebnisse zur Aussagekraft des PTH-Abfalls hinsichtlich der Detektion einer postoperativen Hypokalzämie</i>	77
3.4.5.1	Ergebnisse der Arbeiten mit ausschließlicher Untersuchung des PTH-Abfall	79
3.4.5.2	Ergebnisse der Arbeiten mit Untersuchung sowohl des PTH-Abfall als auch eines einfachen Schwellenwertes	81
3.5	VERBESSERUNG DER PRÄDIKTIVEN AUSSAGEKRAFT DURCH KOMBINATION VON PARATHORMONSPIEGEL BZW. –ABFALL UND CALCIUMSPIEGEL	88
4	DISKUSSION	91
4.1	DEFINITION DES POSTOPERATIVEN HYPOPARATHYREOIDISMUS UND ENTSPRECHENDE SCHWELLENWERTANGABEN	91

4.2	VERGLEICHBARKEIT VERSCHIEDENER PTH-ABNAHMEZEITPUNKTE BEZÜGLICH IHRER AUSSAGEKRAFT ZUR DETEKTION EINER POSTOPERATIVEN HYPOKALZÄMIE	93
4.3	AUSSAGEKRAFT EINES EINFACHEN SCHWELLENWERTES BEZÜGLICH DER ENTWICKLUNG EINER BIOCHEMISCHEN UND/ODER SYMPTOMATISCHEN POSTOPERATIVEN HYPOKALZÄMIE.....	96
4.4.	DAS VERHÄLTNIS ZWISCHEN PRÄ- UND POST- BZW. INTRAOPERATIVEN PTH-WERTEN ZUR PRÄDIKTION DES POSTOPERATIVEN HYPOPARATHYREOIDISMUS /HYPOKALZÄMIE IM VERGLEICH ZUM EINFACHEN SCHWELLENWERT	98
4.5	OPTIMIERUNG DER PROGNOTISCHEN AUSSAGEKRAFT DURCH KOMBINATION VON PTH- UND CALCIUMMESSUNG	102
4.6	SCHLUSSFOLGERUNG UND EMPFEHLUNG FÜR EINE SUFFIZIENTE DIAGNOSTIK DES TRANSIENTEN POSTOPERATIVEN HYPOPARATHYREOIDISMUS	104
5	ZUSAMMENFASSUNG	106
6	LITERATURVERZEICHNIS.....	107
I	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	131
II	TABELLEN	133

1 Einleitung

1.1 Ätiologie und klinisches Erscheinungsbild des postoperativen Hypoparathyreoidismus

Hypoparathyreoidismus ist ein Krankheitsbild, welches sich durch eine verminderte Calciumkonzentration sowie erhöhte Phosphatkonzentration bei nicht messbarem oder inadäquat erniedrigtem Parathormonspiegel im Blut auszeichnet ¹. Die Diagnose erfolgt über die Bestimmung des ionisierten oder albumin-korrigierten Serumcalcium- sowie des Parathormonspiegels.

Das Parathormon (PTH) stellt den wesentlichen Regulator des Calcium- und Phosphatstoffwechsels dar. Es wirkt direkt an Knochen und Niere sowie indirekt über die Förderung der Konversion von 25-Hydroxyvitamin D3 ([25(OH)D]³) in 1,25 Dihydroxyvitamin D3 (alias Calcitriol) am Gastrointestinaltrakt ². Am Knochen kommt es durch eine Osteoklastenaktivierung zur Mobilisierung von Calcium- und Phosphatkristallen. Die Wirkung des Parathormons an der Niere besteht in der erhöhten Rückresorption von Calcium im distalen Tubulus sowie in der verminderten Rückresorption von Phosphat. Dieser Mechanismus führt bei Anstieg des PTH-Spiegels zu einem Abfall des Serumphosphatspiegels. Durch die Aktivierung der 1 α -Hydroxylase erfolgt die erwähnte Umwandlung von 25-Hydroxyvitamin D3 in Calcitriol, welches eine Resorptionssteigerung von Calcium im terminalen Ileum bewirkt ³.

Calcium- und Parathormonspiegel unterliegen einer gegenseitigen Steuerung, welche über calciumsensitive Rezeptoren (CaSR) reguliert wird. Sinkt die Konzentration des extrazellulären Calciums, erfolgt über die parathyreoidalen CaSR ein Anstieg der Parathormonsekretion mit konsekutivem Serumcalciumanstieg über oben beschriebene Mechanismen. Bei erfolgreichem Anstieg der Calciumkonzentration kommt es zu einer negativen Rückkopplung über die CaSR, welche wiederum einen Abfall der Parathormonsekretion zur Folge hat ⁴.

Ein erniedrigter Calciumspiegel kann sich sowohl in neuromuskulären Symptomen wie perioraler Taubheit, Kribbelparästhesien bis hin zu carpopedalen Spasmen und Tetanie als auch in kardialen Pathologien äußern. Die Hyperphosphatämie führt dagegen auf längere Sicht zu einer ektopten Mineralisation des Weichteilgewebes. Aus dieser können beispielsweise Basalganglienverkalkung oder frühzeitige Kataraktentstehung resultieren ².

Besonders in der frühen postoperativen (pOP) Phase nach Thyreoidektomie stellen die durch eine Hypokalzämie verursachten neuromuskulären Symptome eine Herausforderung dar. Die Bandbreite des Erscheinungsbildes reicht hierbei von leichten Parästhesien und Krämpfen über Tetanie und Krampfanfälle bis hin zu lebensbedrohlichen Broncho- und/oder Laryngospasmen ¹. Auch eine kardiale Beteiligung mit Rhythmusstörungen sowie verlängertem QT-Intervall ist möglich. Auf längere Sicht kann in seltenen Fällen eine Reduktion der systolischen Funktion bis hin zum Herzversagen auftreten ². Ein positives Chvostek- und/oder Trousseauzeichen im Zuge der klinischen Untersuchung bestätigen ebenfalls eine symptomatische Hypokalzämie ³.

Der permanente Hypoparathyreoidismus scheint mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung depressiver und bipolarer Störungen sowie einer erhöhten Infektanfälligkeit in Zusammenhang zu stehen. Wohingegen die Inzidenz gastrointestinaler Karzinomerkrankungen wie auch das Risiko von Frakturen der oberen Extremitäten im Vergleich zur normoparathyreoidalen Bevölkerung erniedrigt scheint ⁵.

1.2 Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus

Der postoperative Hypoparathyreoidismus (PH) stellt die häufigste Komplikation nach Thyreoidektomie dar. Dieser kann sowohl transient als auch permanent auftreten ⁶. Allerdings existiert keine klare international anerkannte Definition des transienten oder permanenten PH ⁷. Dies erklärt unter anderem die weite Bandbreite der Inzidenzangaben in der Literatur, welche für den transienten PH von 19-38% reicht ⁸.

Als eine weitere Untergruppe wird in einer Arbeit von *Lorente-Poch et al.* zudem ein protrazierter PH propagiert, der sich durch einen erniedrigten PTH-Spiegel (< 13 pg/ml) nach einem Monat postoperativ oder durch einen weiteren Substitutionsbedarf trotz normwertiger PTH- und Calciumspiegel über diesen Zeitpunkt hinaus definiert⁹. Dieses Phänomen des Substitutionsbedarfs trotz normwertiger biochemischer Parameter wird auch in weiteren Studien thematisiert, wobei es als „partieller Hypoparathyreoidismus“¹⁰ bzw. „parathyreoidale Insuffizienz“¹¹ betitelt wird.

Mehanna et al. extrahierten im Zuge einer umfassenden Literaturrecherche in einer Arbeit von 2009 zehn unterschiedliche Definitionen des postoperativen transienten Hypoparathyreoidismus aus 62 Artikeln. Anschließend wurden die einzelnen Definitionen auf eine ausgewählte Patientenkohorte (n=202) angewendet, welche innerhalb von zwei Jahren thyreoidektomiert bzw. hemithyreoidektomiert und postoperativ demselben Monitoring- und Behandlungsprotokoll unterzogen wurde. Hierbei variierte die Inzidenz eines transienten PH abhängig von der angewandten Definition zwischen 0-46%¹². Dies zeigt eindrücklich, dass die Inzidenzangaben in der Literatur aufgrund der heterogenen Definitionen des Krankheitsbildes nicht verglichen werden können.

Auf Grundlage einer umfassenden Literaturrecherche untersuchten *Harslof et al.* 89 Arbeiten bezüglich der Definition eines permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus nach totaler Thyreoidektomie. Hierbei wurden 20 verschiedene Definitionen herausgearbeitet, welche in eine Hierarchie eingeordnet wurden, die sich von einer fast korrekten Definition bis zu „keiner Definition“ erstreckt. Als korrekte Definition wurde der Konsens von amerikanischen und europäischen Experten herangezogen, welcher folgende Beschreibung des Krankheitsbildes festlegt: Beim postoperativen permanenten Hypoparathyreoidismus ist die Produktion von Parathormon sechs Monate nach Operation für die Aufrechterhaltung eines normwertigen Serumcalciumspiegels inadäquat^{13,14}. Tatsächlich wurde diese Definition in keiner der 89 einbezogenen Arbeiten verwendet¹⁵.

Die amerikanische Gesellschaft der klinischen Endokrinologen sprach sich 2015 für eine Unterscheidung in einen klinischen, entsprechend dem Auftreten von Hypokalzämiesymptomen, und einen biochemischen Hypoparathyreoidismus aus. Bei Letzterem erfolgt eine Unterscheidung in eine Hypokalzämie und eine

Hypoparathormonämie. Während eine Hypoparathormonämie als Unterschreitung der laborspezifischen Normwertuntergrenze definiert wurde, erfolgte die Festlegung des Grenzwertes zur Diagnose einer Hypokalzämie auf einen albumin-korrigierten Serumcalciumspiegel $< 8,5$ mg/dl bzw. ein ionisiertes Calcium $< 1,15$ mmol/l ⁶. Auch diese Werte werden in den meisten Laboratorien als Normwertuntergrenze angegeben.

1.3 Zeitpunkt des Auftretens eines postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenoperation

In den meisten Arbeiten wird als vornehmliches Zeitfenster für die Erstmanifestation einer Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperation die ersten 48 Stunden (h) postoperativ angegeben ¹⁶⁻¹⁹.

Eine große Gefahr stellt allerdings das protrahierte Auftreten des postoperativen Hypoparathyreoidismus dar. Mittlerweile werden Schilddrüsenoperationen zum größten Teil unter kurzstationären Bedingungen, also im Zuge einer ein- bis maximal zweitägigen stationären Behandlung, und sogar als ambulante Eingriffe durchgeführt. Daher sind Patienten mit einer verzögerten Ausbildung einer postoperativen Hypokalzämie, die somit nicht mehr in den Überwachungszeitraum fällt, besonders gefährdet. Ein spätes Auftreten einer biochemischen oder sogar symptomatischen Hypokalzämie ist jedoch keine Ausnahme. *Hosseini et al.* konnten ein mittleres Zeitintervall zwischen Operation und Auftreten von Hypokalzämiesymptomen von $41,25 \pm 11,5$ Stunden ermitteln. Hierbei trat der hypokalzämie Krampfanfall als erstes und der muskuläre Spasmus als letztes Symptom in Erscheinung. Dabei manifestierte sich eine symptomatische Hypokalzämie bei weiblichen Patienten im Mittel deutlich später als bei männlichen Betroffenen ($51,5 \pm 8,5$ vs. $36,5 \pm 9,5$ Stunden). Patienten nach Thyreoidektomie entwickelten Hypokalzämiesymptome zu einem früheren Zeitpunkt im Vergleich zu Patienten nach subtotaler Schilddrüsenresektion ($34 \pm 9,5$ vs. $46,5 \pm 10$ Stunden). 64 Stunden postoperativ war der späteste Zeitpunkt, an welchem in dieser Arbeit Hypokalzämiesymptome erstmalig auftraten ²⁰.

Das verzögerte Auftreten von Hypokalzämiesymptomen nach Schilddrüsenresektion wird in einer Vielzahl von Arbeiten beobachtet. So detektierten *Del Rio et al.* das Einsetzen der Symptome bei fünf der 101 postoperativ symptomatischen Patienten ihrer Arbeit zwischen 48 und 76 Stunden²¹. In einer Arbeit von *Lee et al.* variierte das erstmalige Auftreten von Hypokalzämiesymptomen zwischen neun und 75 Stunden postoperativ. Hierbei zeigten elf von insgesamt 54 Patienten erst nach 48 Stunden erstmalig Symptome, während der Großteil des Kollektivs (n=29) zwischen 24-48 Stunden eine Erstmanifestation der symptomatischen Hypokalzämie aufwies²².

Somit ist eine frühzeitige Detektion von Patienten, welche ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Hypokalzämie auch im späteren postoperativen Verlauf aufweisen, höchst relevant. Denn im Umkehrschluss kann hierdurch eine gefahrlose, frühzeitige Entlassung von Patienten ohne erhöhtes Hypokalzämierisiko gewährleistet werden. Die Bestimmung des Parathormonspiegels stellt dabei eine potente Option dar, da durch die geringe Halbwertszeit von etwa zwei bis vier Minuten eine verminderte Produktion zeitnah nachgewiesen werden kann²³⁻²⁵. Dies geschieht bereits standardmäßig zur Erfolgskontrolle während der operativen Behandlung eines primären Hyperparathyreoidismus.

1.4 Fragestellungen

Zusammenfassend zeigt sich eine große Heterogenität in Bezug auf die Definition des transienten postoperativen Hypoparathyreoidismus. Zudem existiert eine Vielzahl an unterschiedlichen Arbeiten und Aussagen darüber wie, mit welchen Messungen und wann ein postoperativer Hypoparathyreoidismus diagnostiziert werden sollte. Auch die Leitlinie zur operativen Therapie von Schilddrüsenerkrankungen liefert weder eine konkrete Definition des Hypoparathyreoidismus noch ein klares Zeitfenster für die empfohlene Bestimmung des Parathormonspiegels zu dessen Diagnostik²⁶. Auf die in zahlreichen Arbeiten propagierte Bestimmung des Parathormonabfalls wird genauso wenig eingegangen wie auf die Verwendung unterschiedlicher Schwellenwerte.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb eine systematische Literaturrecherche zum postoperativen Hypoparathyreoidismus durchzuführen. Anhand der damit ermittelten Daten soll im ersten Schritt die Aufarbeitung der angewendeten und äußerst heterogenen Definitionen des postoperativen transienten Hypoparathyreoidismus erfolgen. Im zweiten Schritt soll ein Überblick über die diagnostischen Möglichkeiten zur frühzeitigen Detektion eines postoperativen transienten Hypoparathyreoidismus erarbeitet werden, um diese bezüglich ihrer Aussagekraft im Kontext, soweit möglich auch als Metaanalyse, zu bewerten. Hierbei steht die Bestimmung des Parathormons im Fokus, wobei der postoperative Calciumspiegel als diagnostisches Werkzeug ebenfalls berücksichtigt wird. Insbesondere soll der Zeitpunkt der Parathormonbestimmung sowie die Aussagekraft von Absolutwerten im Vergleich zur Berechnung eines relativen post- bzw. intraoperativen (intraOP) Parathormonabfalls beleuchtet werden. Auch die Kombination von Parathormon- und Calciumspiegel zur Optimierung von Sensitivität (Sens.) und Spezifität (Spez.) der Diagnostik soll anhand dieser Daten eingeordnet werden.

2 Material und Methoden

Es wurde eine systematische, möglichst sensitive und vollständige Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed via Medline, Embase und der Cochrane Library gemäß den PRISMA-Richtlinien (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) ²⁷ durchgeführt. Der Zeitraum der Literaturrecherche erstreckte sich vom Beginn der Dokumentation in der entsprechenden Datenbank bis zum 30. November 2021, wobei alle Studien mit Zusammenfassungen in englischer Sprache berücksichtigt wurden.

2.1 Literaturrecherche in MEDLINE, Embase und der Cochrane Library

2.1.1 Literaturrecherche in MEDLINE via PubMed

Zur Vorbereitung der Literaturrecherche in MEDLINE via PubMed wurde zunächst ein passendes Modell für ein adäquates Screening der in der Datenbank verfügbaren Studien festgelegt. Da die dargelegten Fragestellungen vor allem Diagnosestudien im Bereich der klinischen Forschung adressieren ²⁸, stellten die klassischen Schemata für Interventionsstudien wie PICO, SPICE oder ECLIPSE ²⁹ keine idealen Screeningmodelle dar. Für die Aufgliederung der Fragestellung wurde daher das PICo Schema gewählt, welches vor allem für die Erarbeitung qualitativer Reviews geeignet ist ³⁰. In diesem erfolgt eine Aufgliederung in P=„**P**opulation“, I=„**P**henomenon of Interest“ und Co=„**C**ontext“. Für unsere Fragestellung stellt die „Population“ Patienten nach Schilddrüsenoperation dar. Das „Phenomenon of Interest“ ist hierbei das Auftreten eines postoperativen Hypoparathyreoidismus bzw. einer postoperativen Hypokalzämie und der für uns interessante „Context“ besteht in der Diagnostik dieser Pathologie.

Als nächster Schritt wurde eine Liste möglicher Suchbegriffe erstellt und, wie in der **Supplementären (Suppl.) Tabelle 1** im Anhang ersichtlich, in diese drei Untergruppen aufgeteilt. Mit Hilfe der Booleschen Operatoren „OR“ und „AND“ konnte somit eine sehr sensitive Suche erarbeitet werden. Dabei wurden die Begriffe in den einzelnen Spalten mit „OR“ verknüpft und die Spalten im „Advanced Search“ mit „AND“ verbunden.

Um die Sensitivität zu steigern, folgte die Suche nach entsprechenden Schlagwörtern, den „MeSH-Terms“ (Medical subject Headings). Dabei fanden sich folgende Begriffe: „**hypoparathyroidism**“, „**hypocalcemia**“, „**postoperative complications**“, „**postoperative period**“, „**thyroidectomy**“ und „**parathyroid hormone**“. Hier fiel die Wahl auf eine Verknüpfung von zwei Komponenten „PS“, wobei P für „Population“ und S für „Situation“ steht ³¹. Es erfolgte ebenfalls eine Aufteilung der gefundenen Schlagwörter in diese Kategorien (**Suppl. Tabelle 2**). Auch hier fand wiederum eine Verknüpfung der einzelnen „MeSH-Terms“ innerhalb einer Spalte mit dem Booleschen Operator „OR“ sowie die Bezugnahme der beiden Spalten untereinander mit „AND“ statt. Beide Suchstränge wurden anschließend mit „OR“ kombiniert, um mögliche Überschneidungen zu vermeiden.

Diese Suchanfrage ergab am 9.4.2019 insgesamt 6.813 Treffer, die systematisch anhand der Titel und Zusammenfassungen bezüglich der festgelegten Fragestellungen gescreent und in Untergruppen geordnet wurden. Zudem wurde in regelmäßigen Abständen die o.g. Suchanfrage wiederholt und somit neu erschienene, relevante Veröffentlichungen im Verlauf der Entstehung der Arbeit bis zum 31.11.2021 in diese eingearbeitet.

2.1.2 Literaturrecherche in Embase

In der Embase-Datenbank existiert eine eigene PICO-Suchmaske, die auch als Grundlage für das PICo-Schema herangezogen werden kann ³⁰. Hierfür wurden ebenfalls Schlagwörter im datenbankeigenen Schlagwortverzeichnis (Emtree) recherchiert. Da dieses im Vergleich zum MeSH-Term-Verzeichnis noch ausführlicher ist, konnten folgende Schlagwörter extrahiert werden:

'postoperative complication'/exp, 'thyroidectomy'/exp, 'thyroid surgery'/exp, 'postoperative period'/exp, 'hypoparathyroidism'/exp, 'hypocalcemia'/exp, 'tetany'/exp, 'muscle cramp'/exp, 'muscle spasm'/exp, 'trousseau sign'/exp, 'diagnosis'/exp, 'calcium blood level'/exp, 'parathyroid hormone'/exp

Der Anhang „/exp“ inkludiert dabei zudem Schlagwörter, welche dem vorher genannten Schlagwort untergeordnet sind, wodurch sich die Sensitivität der Suche erhöht. Als nächster Schritt wurde Emtree nach passenden Synonymen durchsucht, welche wie bereits in MEDLINE den PICO-Gruppen als Freitextsuchbegriffe zugeordnet wurden. Zusätzlich wurden die ausgewählten Schlagwörter nochmals als Freitextsuchbegriffe hinzugefügt, um auch sehr aktuelle Arbeiten, welche noch nicht in das Schlagwortverzeichnis eingearbeitet worden sind, zu detektieren. Die Auflistung dieser Begriffe sowie die den Einheiten zugeteilten Schlagwörter zeigt **Suppl. Tabelle 3**.

Aus dieser Einordnung wurde anschließend, wie bereits in MEDLINE, unter Verwendung der Booleschen Operatoren „OR“ und „AND“ der Suchstrang generiert.

Dieser ergab am 9.12.18 insgesamt 6.460 Treffer. Die Embase-Suchmaschine hat sowohl Zugriff auf die Datenbank Medline als auch auf Embase. Da jedoch die Durchsuchung von Medline bereits mit einem entsprechend angepassten Suchstrang über PubMed stattgefunden hat, erfolgte die Konzentration auf die 2.035 Treffer, die ausschließlich in Embase generiert werden konnten.

Anschließend wurden die Schlagwörter noch, soweit möglich, mit „/syn“ verknüpft, was zusätzlich zu den untergeordneten Schlagwörtern auch in Emtree enthaltene Synonyme in die Suche einbezieht³². Außerdem wurden ebenfalls die Schlagwörter „hemithyroidectomy“ und „subtotal thyroidectomy“ in die Gruppe P=Population einbezogen. Von den generierten 1.157 Treffern blieben nach Ausgliederung der Ergebnisse des bereits durchgearbeiteten PICO-Suchstrangs mit Hilfe des Booleschen Operators „NOT“ nur elf übrig, die keine weiteren relevanten Studien beinhalteten.

Des Weiteren ist es in Embase möglich, eine Suchanfrage über sogenannte „Subheadings“ zu generieren. Mit dem Befehl „/dm_di“ kann explizit im Themenbereich „disease index“ nach dem Unterbereich (Subheading) „diagnosis“ gesucht werden. Dies wurde in Kombination mit den Schlagwörtern für „hypoparathyroidism“ und „hypocalcemia“ durchgeführt und anschließend mit der Spalte „Population“ aus der PICO-Suche mit dem Booleschen Operator „AND“ verknüpft. Hierbei wurden die einzelnen Freitextsuchbegriffe und Schlagwörter, die in dieser Spalte aufgelistet sind, untereinander wieder mit „OR“ verknüpft. Mit diesem Suchstrang konnten am 14.12.2018, nach Ausschluss der Artikel aus MEDLINE, insgesamt 1.793 Treffer in

Embase generiert werden. Nach Abzug der bereits durchgesehenen Suchanfragen der PICO- und Schlagwortsuche durch die Verknüpfung mit „NOT“ ließen sich diese auf 212 Treffer reduzieren.

2.1.3 Literaturrecherche in der Cochrane Library

Die Suche in der Cochrane Library erfolgte ebenfalls auf Basis des PICO-Modells. Hierbei wurde die begriffliche Zuordnung der Medlinesuche, wie in 2.1.1 erläutert, übernommen. Zunächst erfolgte die Durchsuchung der MeSH-Terms und der entsprechenden Synonyme. Als sinnvolle MeSH-Terms konnten „postoperative complications“, „postoperative period“, „hypocalcemia“, „hypoparathyroidism“, „tetany“, „diagnosis“ und „parathyroid hormone“ identifiziert werden. Um auch hier die Suche möglichst sensitiv zu gestalten, wurden weitere Synonyme sowie die MeSH Terms als Freiwortsuche in Kombination mit der Wildcard (*), welche einen oder mehrere Buchstaben ersetzt, aufgeführt. Diese sowie die extrahierten MeSH-Terms wurden den entsprechenden Sucheinheiten zugeordnet (**Suppl. Tabelle 4**).

Die Schlagworte und Freitextsuchbegriffe wurden unter „Search manager“ einzeln eingegeben, sodass jeder Begriff für sich eine eigene Suchanfrage mit entsprechender Trefferanzahl generierte. Diese wurden von #1 bis #34 durchnummeriert.

Aus diesen Suchsträngen erfolgte nun die Zusammenführung zu einem Gesamtsuchstrang mit Hilfe der Booleschen Operatoren „OR“ und „AND“. Hierbei wurden die einzelnen Suchbegriffe innerhalb der Sucheinheiten „Population“, „Phenomenon of Interest“ und „Context“ mit „OR“ verknüpft und anschließend die Sucheinheiten mit „AND“ aneinandergeschaltet.

Dieser Suchstrang generierte 208 Ergebnisse, wovon acht „Cochrane Reviews“, drei „Cochrane Protocols“, 196 „Trials“ und einer „clinical answers“ zugeordnet wurde. Nach Durchsicht dieser 208 Treffer und Abgleichen mit den Treffern aus „Embase“ und „Medline“ konnten lediglich zwei zusätzliche „Trials“ gefunden werden, welche die

Diagnostik eines postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenoperation behandelten.

2.2 Datenanalyse und statistische Auswertung

Es wurden alle Studien, die sich mit der Diagnostik des postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenoperation befassen, in diese Promotionsarbeit eingeschlossen. Dabei wurden sowohl prospektive als auch retrospektive Arbeiten berücksichtigt. Fallberichte, Kommentare, nicht englischsprachige Artikel sowie Buchkapitel und Übersichtsarbeiten wurden ausgeschlossen. Konferenz-Abstracts und unveröffentlichte Studien wurden unter Vorbehalt berücksichtigt, wenn sie suffiziente Informationen enthielten. Wenn zwei Studien dieselbe Studienpopulation untersuchten, wurde die aktuellere Arbeit eingeschlossen.

Insgesamt konnten 13.704 Artikel identifiziert werden, von denen nach Ausschluss von Duplikaten 8.850 auf ihre Eignung zur Aufnahme in den systematischen Review überprüft wurden. Nach Ausschluss nicht geeigneter Studien mittels Überprüfung von Titel, Zusammenfassung und Volltext konnten 188 Arbeiten herausgefiltert werden, die sich mit der Diagnostik des postoperativen Hypoparathyreoidismus beschäftigten. Das Auswahlverfahren ist aus dem PRISMA-Flussdiagramm ersichtlich (**Abbildung 1**). Die so extrahierten Studien wurden in eine Exceltabelle eingetragen und in folgende Rubriken kategorisiert: PTH-Schwellenwertermittlung, Zeitpunkt der PTH-Abnahme, PTH-Abfall von prä- nach postoperativ, Kombination von Calcium- und PTH-Bestimmung, Calciumspiegel als einziges Diagnostikum, Gruppenbildung zur Optimierung der Diagnostik, Protokollevaluation und Dynamik PTH und Ca nach Thyreoidektomie. Viele Arbeiten konnten mehreren Kategorien zugeordnet werden. Desweiteren erfolgte eine tabellarische Aufstellung folgender Eigenschaften der Studien: Anzahl der Patienten und Art der durchgeführten Operationen, Jahr der Veröffentlichung, Studiendesign, Definition der postoperativen Hypokalzämie bzw. des postoperativen Hypoparathyreoidismus, Normwertgrenzen PTH des verwendeten Testverfahrens, untere Normwertgrenze des Calciumspiegels, Zeitpunkt der PTH- und Calciumabnahme, Indikation und Art der Substitutionstherapie, Kernaussage der Arbeit

und, falls untersucht, die Höhe des ermittelten PTH-Abfalls. Auf diese Weise gelang eine Zuordnung der verschiedenen Studien zu den Fragestellungen dieser Arbeit.

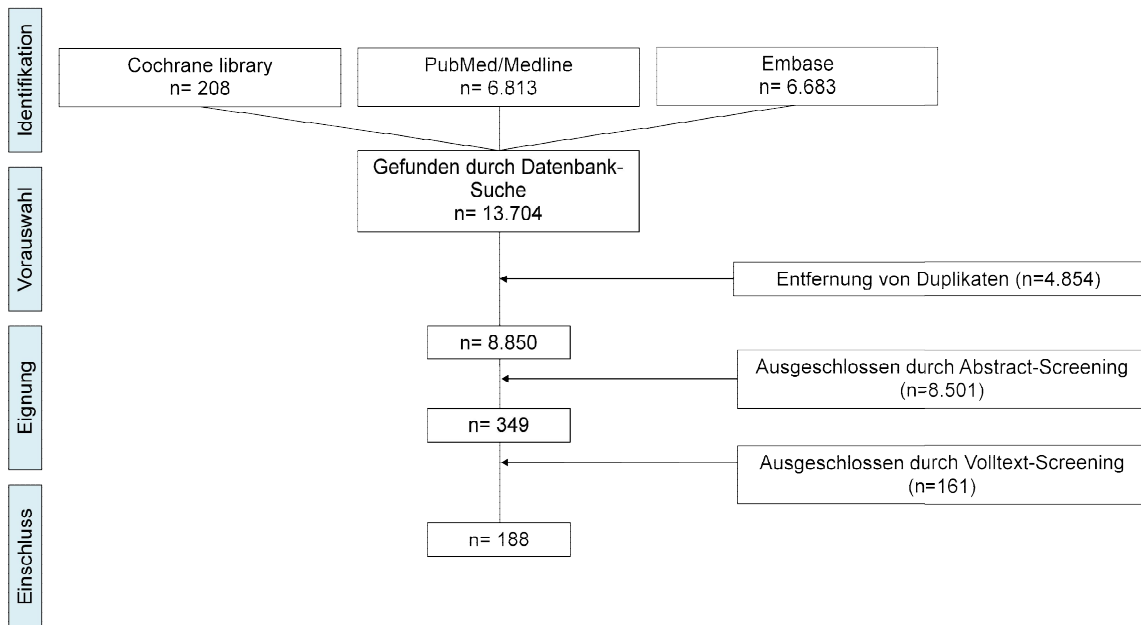


Abbildung 1: PRISMA-Flowchart zur Veranschaulichung des Auswahlprinzips der eingeschlossenen Studien

Im Anschluss wurden bei der Bearbeitung der einzelnen Themengebiete die entsprechenden Studien nochmals gesondert tabellarisiert und unter Berücksichtigung ihrer Kernaussagen zusammengefasst und verglichen. Hierbei wurde auch der Bewertung von Studienaufbau, statistischer Aussagekraft und Vergleichbarkeit eine besondere Bedeutung beigemessen.

Als Zitationsprogramm wurde Endnote20 gewählt. Die Diagramme und Tabellen wurden mit Microsoft Word, Microsoft PowerPoint und RevMan5 erstellt. Wo möglich, erfolgte eine gemeinsame statistische Aufarbeitung einzelner Daten aus vergleichbaren Arbeiten mit SPSS26 und RevMan5. Hierbei wurde eine bivariate Analyse für Sensitivität und Spezifität mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet. Die statistische Heterogenität wurde durch Berechnung der χ^2 - und I^2 -Statistiken bewertet. Die statistischen Berechnungen, sowie die Erstellung der Abbildungen 1, 5, 6, 8, 9 und 10 im Original wurden gemeinsam mit Dr. Anne Hendricks durchgeführt.

Zur Biasbewertung der nicht-randomisierten Studien, welche in die statistischen Berechnungen der Metaanalysen einfließen, wurde das ROBINS-I tool für nicht-randomisierte Interventionsstudien herangezogen ³³. Da es sich in dieser Untersuchung um Diagnosestudien handelt, wurden die Kategorien „Klassifikation der Intervention“ und „Abweichung von der geplanten Intervention“ in „Klassifikation des Diagnostikums“ und „Abweichung vom festgelegten Diagnostikum“ umgewandelt.

Tabelle 1: Angepasste Kriterien zur Biasbewertung der in die Metaanalysen eingeschlossenen Studien auf Basis des ROBINS-I tools

Störfaktoren der Ausgangslage	Patientenauswahl	Klassifikation des Diagnostikums	Abweichung vom festgelegten Diagnostikum	Fehlende Daten	Messung der Ergebnisse	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Biasrisiko insgesamt
-------------------------------	------------------	----------------------------------	--	----------------	------------------------	------------------------------------	----------------------

Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte bei Angabe des Parathormons in pmol/l eine Umrechnung in die Einheit pg/ml und bei der Angabe der Calciumkonzentration in mg/dl eine Umwandlung in mmol/l mit Hilfe der Seite unitslab.com.

3 Ergebnisse

Es erfolgte im Rahmen der systematischen Datenanalyse zunächst eine deskriptive Darstellung der einzelnen für die jeweiligen Unterkapitel relevantesten Literatur. Im zweiten Schritt erfolgte dann die Meta-Analyse vergleichbarer Arbeiten. Insgesamt wurden anhand der Ein- und Ausschlußkriterien 188 Arbeiten mit insgesamt 34.785 Patienten eingeschlossen.

3.1 Definition des transienten postoperativen Hypoparathyreoidismus

3.1.1 Einteilung und Erläuterung der verwendeten Definitionen

Insgesamt wurden die in dieser Promotionsarbeit eingeschlossenen 188 Arbeiten auf ihre verwendete Definition des postoperativen transienten Hypoparathyreoidismus untersucht. In 21 Studien war keine Definition ersichtlich und in weiteren zehn Artikeln konnte lediglich eine vage Beschreibung des Krankheitsbildes aus dem Text rekonstruiert werden, weswegen insgesamt 31 Arbeiten der Kategorie „keine klare Definition“ zugeordnet werden. Es erfolgte zunächst eine grobe Kategorisierung der Hypoparathyreoidismusdefinitionen aus den übrigen 157 Studien in vier Untergruppen abhängig von der Berücksichtigung einer Hypokalzämie, einer Hypoparathormonämie oder beider Kriterien (**Abbildung 2**).

Die Definitionsuntergruppen zwei und vier wurden anschließend ihrerseits in vier respektive drei Untereinheiten gegliedert (**Abbildung 3**). Bei den Arbeiten, in welchen eine weitgehend unabhängige Definition von Hypoparathormonämie und Hypokalzämie zu finden war, erfolgte eine Unterteilung der Hypokalzämiedefinitionen in biochemisch (n=8), symptomatisch (n=2) sowie einer Kombination aus biochemisch und symptomatisch (n=10). Die 132 Studien, welche sich auf eine ausschließliche Definition der Hypokalzämie konzentrierten, wurden einer von vier Untereinheiten zugeordnet. In 20 Arbeiten wurden ausschließlich Hypokalzämiesymptome berücksichtigt, während in 42 Studien eine Konzentration auf eine biochemische Hypokalzämie erfolgte. Allerdings dokumentierten aus dieser Gruppe zumindest 19 Arbeiten das Auftreten von Hypokalzämiesymptomen im Zuge der Datenerhebung. 63 Studien wendeten eine kombinierte Definition aus biochemischer und symptomatischer

Hypokalzämie an und sieben Arbeiten definierten ausschließlich symptomatische Patienten mit zusätzlich erniedrigtem Calciumspiegel als hypokalzäm. Die Zuordnung der einzelnen Studien in die entsprechenden Definitionsgruppen ist in **Suppl. Tabelle 5** ersichtlich.

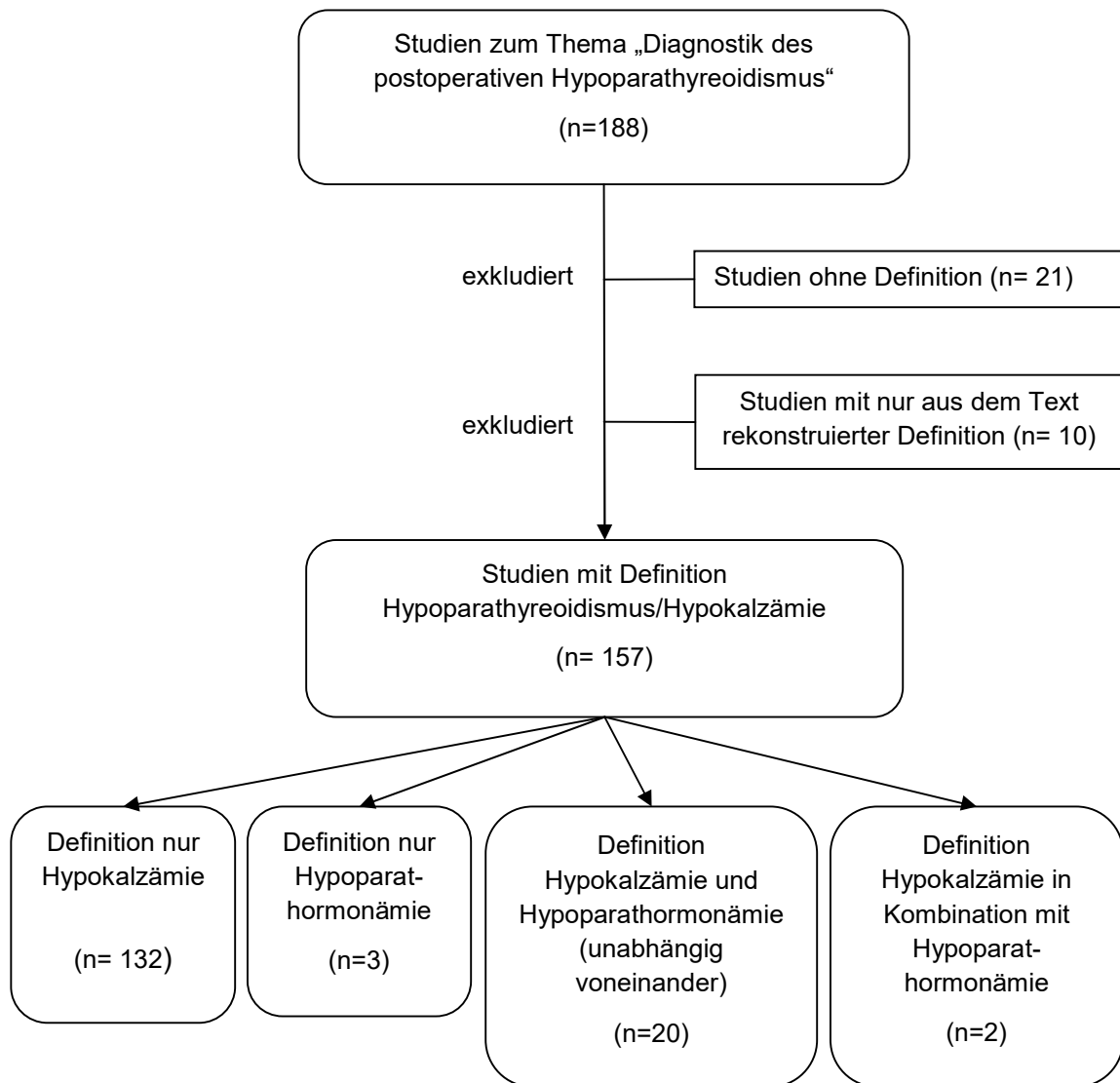


Abbildung 2: Ausschluss der Arbeiten ohne klare Definition und Aufgliederung nach Berücksichtigung von Hypokalzämie und Hypoparathormonämie in die jeweilige Definition

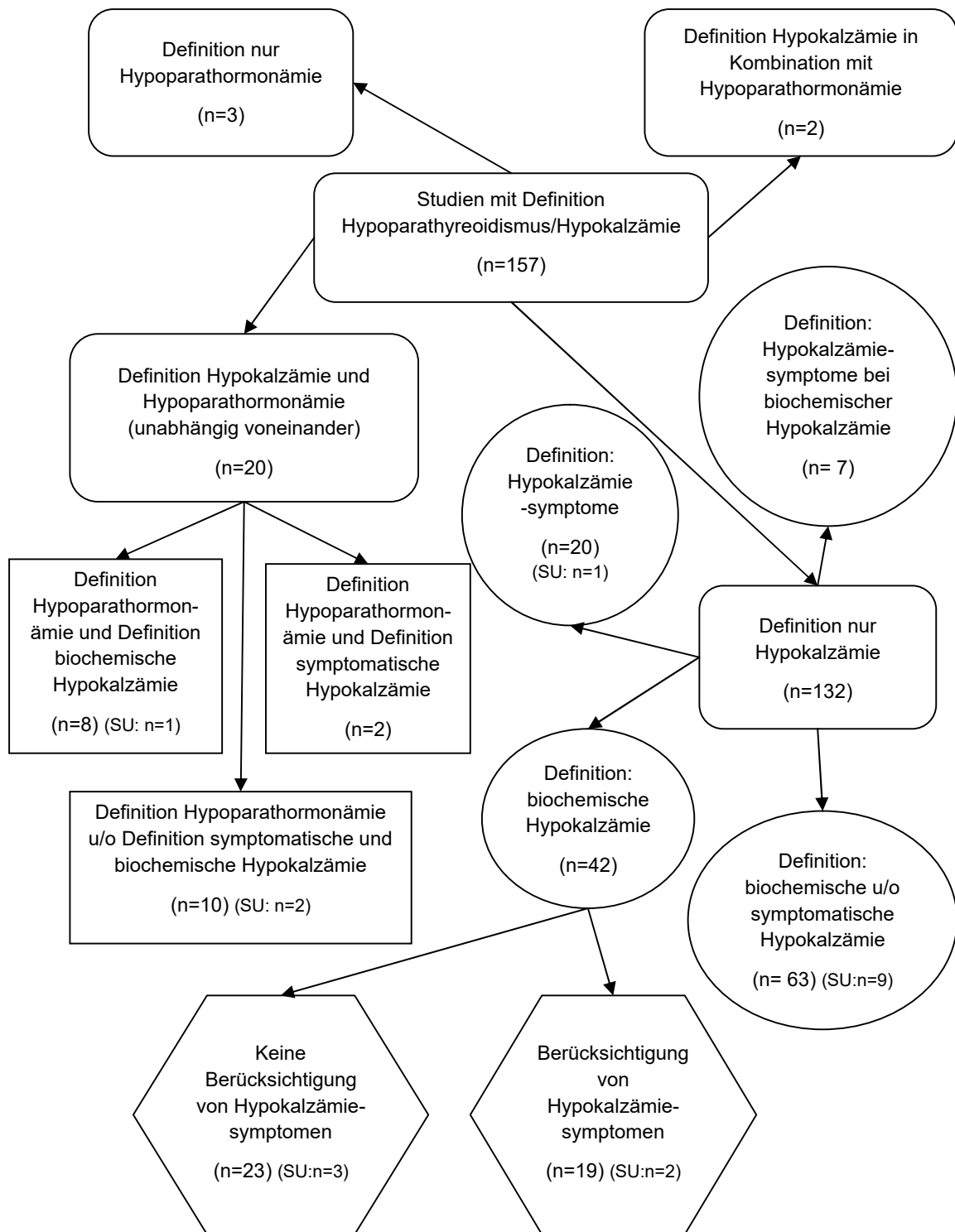


Abbildung 3: Aufschlüsselung in Definitionsuntergruppen (SU: Schweregradunterscheidung)

In 17 der insgesamt 154 Arbeiten mit Einbeziehung einer Form der Hypokalzämie in die Definition des Hypoparathyreoidismus erfolgte eine Unterscheidung derselben in verschiedene Schweregrade. In einer Studie wurde die Ausprägung der Hypoparathormonämie differenziert, sodass in insgesamt 18 Arbeiten eine Schweregradunterscheidung (SU) stattfand.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Verwendung des Begriffs Hypoparathyreoidismus sehr heterogen zur Anwendung kommt und dessen Diagnose keiner einheitlichen Definition folgt. Dies erschwert eine vergleichende Analyse der entsprechenden Arbeiten.

3.1.2 Übersicht der verwendeten Calciumgrenzwerte

Im Hinblick auf die große Bandbreite der verwendeten Calciumschwellenwerte zur Definition der biochemischen Hypokalzämie in der Literatur ³⁴, erfolgte eine Untersuchung der in diese Promotionsarbeit eingeflossenen Studien bezüglich der zur Definition festgelegten Calciumgrenzwerte. Hierfür wurden alle Calciumwerte, die in mg/dl angegeben waren in mmol/l umgerechnet (**Abbildung 4**).

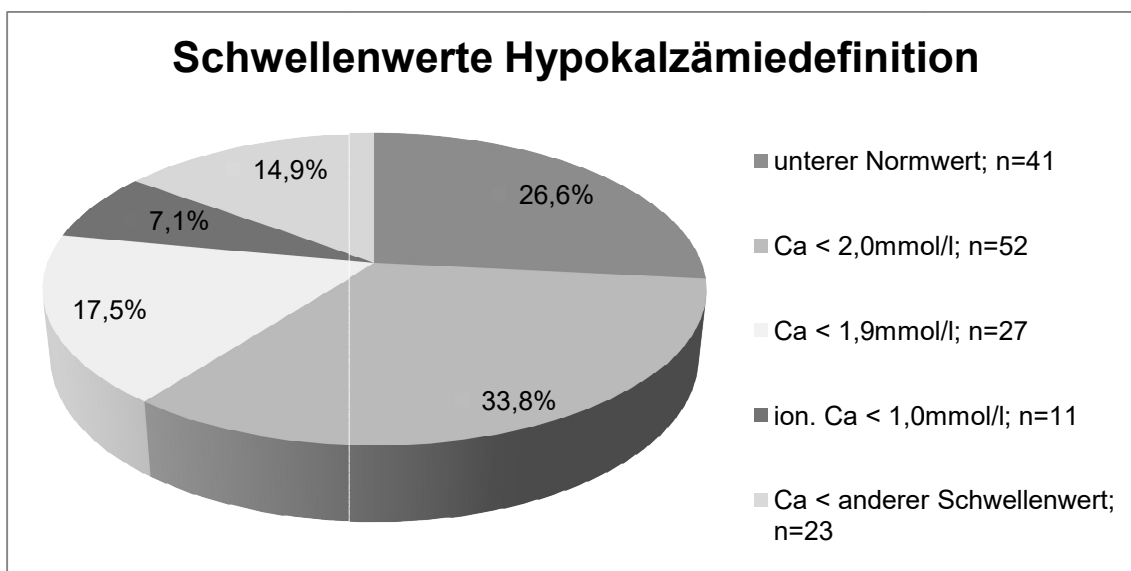


Abbildung 4: verwendete Schwellenwerte zur Definition einer biochemischen Hypokalzämie

In insgesamt 131 Arbeiten floss die biochemische Hypokalzämie in die Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus ein oder stellte sogar die einzige Definition dar.

Hiervon kamen in 23 Studien zwei Grenzwerte zur Anwendung. Dies resultiert zum einen aus der Differenzierung der biochemischen Hypokalzämie in verschiedene Schweregrade (n=16) und zum anderen in der simultanen Angabe von Serumcalciumwerten und ionisiertem Calcium in den übrigen sieben Arbeiten. Das ionisierte Calcium wurde in 26 Studien bestimmt, wovon es in 19 Artikeln als einziger Schwellenwert zur Definition der biochemischen Hypokalzämie herangezogen wurde. Des Weiteren entschieden sich die Autoren von 44 Arbeiten für eine albuminabhängige Korrektur des Serumcalciumwertes, während in den übrigen Arbeiten dieser Schritt nicht stattfand oder keine eindeutigen Angaben hierzu ersichtlich waren.

Die zur Definition verwendeten unteren Schwellenwerte reichten beim unkorrigierten Serumcalciumspiegel von 1,75 mmol/l bis zum laborspezifischen unteren Normwert und beim albuminkorrigierten Serumcalciumspiegel sogar von 1,7 mmol/l bis zur Normwertuntergrenze. Die Bandbreite der angeführten Schwellenwerte des ionisierten Calciumspiegels variierte von 0,9 mmol/l bis zum entsprechenden unteren Normwert.

Die Definition der „amerikanischen Gesellschaft der klinischen Endokrinologen“ mit dem laborspezifischen Normwert als Definitionsschwellenwert wurde 41-mal gewählt (26,6% der angegebenen Schwellenwerte). In 52 Definitionen (33,8%) hingegen fiel die Wahl auf einen Calciumspiegel < 2,0 mmol/l als Schwellenwertangabe und entsprach somit dem Vorschlag der Leitlinie der australischen endokrinen Chirurgen (AES) ¹⁹.

Ein weiterer häufig angewendeter Definitionsgrenzwert ist ein Serumcalciumspiegel < 1,9 mmol/l, welcher in insgesamt 27 Studien festgesetzt wurde. In 23 Fällen wurde ein Schwellenwert angewendet, welcher nicht den hier Erwähnten entspricht.

Bei Bezug auf das ionisierte Calcium als Definitionsgrundlage halten sich die untere Normwertgrenze und ein Schwellenwert von < 1,0 mmol/l mit Verwendung in jeweils elf Studien die Waage (jeweils 39,3% der Schwellenwertangaben für ionisiertes Calcium). Lediglich in sechs Arbeiten fiel die Wahl auf einen abweichenden Schwellenwert. Zu erwähnen ist zudem, dass in zwei Studien eine SU der biochemischen Hypokalzämie mit Anwendung von zwei verschiedenen Grenzwerten des ionisierten Calciums stattfand.

3.2 Ermittlung des idealen Zeitpunktes zur Messung des PTH-Spiegels nach Thyreoidektomie

3.2.1 Allgemeine Betrachtung zum Einfluss des Abnahmezeitpunktes auf die Aussagekraft der PTH-Bestimmung

Bisher wurde eine signifikante Korrelation zwischen dem PTH-Spiegel und dem Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie nach Schilddrüseneingriffen ermittelt ³⁵. Es wurden in verschiedenen Studiendesigns unterschiedliche Zeitpunkte für die Bestimmung des PTH-Spiegels gewählt. Der Entscheidung für den entsprechenden Zeitpunkt liegen mehrere Überlegungen zugrunde. Hierunter fallen praktische Ansatzpunkte, wie beispielsweise bestehende organisatorische Strukturen im klinischen Alltag, die einen konstanten Zeitpunkt der Blutabnahme auch bei einer großen zu untersuchenden Patientenzahl zulassen. Ein Beispiel hierfür wäre die Kontrolle des PTH-Spiegels etwa eine Stunde postoperativ im Aufwachraum ³⁶ bzw. direkt nach Hautverschluss (SC) ³⁷, wodurch ein überschaubares Zeitfenster für alle in die Studie eingeschlossenen Patienten eingehalten werden kann. Auch eine Bestimmung im Zuge einer Routineblutentnahme am ersten postoperativen Tag ³⁸ ist problemlos in den Klinikalltag integrierbar und erfordert keinen personellen oder organisatorischen Mehraufwand. Wohingegen die Festsetzung der PTH-Bestimmung auf exakt vier bzw. sechs Stunden postoperativ ^{39 40} durchaus der Schaffung einer entsprechenden organisatorischen Struktur bedarf. Allerdings ist gerade dieses Zeitfenster in mehreren Studien untersucht worden ⁴¹, da hierbei eine höhere Genauigkeit bezüglich der Aussagekraft des PTH-Spiegels im Vergleich zur Abnahme etwa im Aufwachraum oder direkt nach Hautverschluss vermutet wurde und zudem eine frühzeitige Entlassung der Patienten ohne erhöhtes postoperatives Hypokalzämierisiko erreicht werden konnte. Außerdem könnte so eine eventuell nötige Substitution potentiell gefährdeter Patienten frühzeitig begonnen und somit die Entwicklung von Hypokalzämiesymptomen verhindert werden.

Eine weitere Gruppe von Studien befasste sich auch, nach dem Vorbild der gängigen Praxis bei Operationen an den Nebenschilddrüsen, mit der Abnahme des PTH-

Spiegels intraoperativ ⁴². Hierbei wird insbesondere das Argument der operativen Handlungsfähigkeit berücksichtigt. Grundsätzlich wäre demnach der Operateur in der Lage bei kritisch abfallendem PTH-Spiegel intraoperativ nochmals die in situ dargestellten Nebenschilddrüsen zu inspizieren und diese ggf. bei einer Kompromittierung ihrer Durchblutung einer Autotransplantation zuzuführen. Ebenso könnte das Schilddrüsenresektat erneut nach unabsichtlich entfernten Nebenschilddrüsen untersucht werden, sodass auch in diesem Fall eine Autotransplantation erfolgen könnte ⁴². *Wang et al.* empfehlen sogar das weitere intraoperative Vorgehen, sprich die Durchführung einer Thyreoidektomie bei einseitigem papillärem Schilddrüsenkarzinom, von der Höhe des PTH-Abfalls bzw. des PTH-Spiegels nach Entfernung des betroffenen Schilddrüsenlappens abhängig zu machen ⁴³. Allerdings führt eine Beeinflussung des intraoperativen PTH-Spiegels auf das operative Vorgehen unweigerlich zu einer Verlängerung der Operationszeit, da in jedem Fall das Ergebnis der PTH-Bestimmung abgewartet werden müsste bevor eine Fortführung der Operation respektive ein Wundverschluss erfolgen könnte.

Die Vielzahl der untersuchten Zeitpunkte lässt einen direkten Vergleich selbst ähnlich aufgebauter Studien kaum zu. Nun wurden auch einige Arbeiten publiziert, welche sich insbesondere auf den Vergleich der prognostischen Genauigkeit verschiedener Zeitpunkte der PTH-Kontrollen bezüglich der Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie konzentrieren. Diese werden im Folgenden aufgearbeitet.

3.2.2 Überblick über Patientenkohorten, Schwellenwertangaben und Substitutionsindikationen

Die untersuchten Operationen umfassten in allen 32 Arbeiten vor allem die totale Thyreoidektomie. Lediglich in zwei Arbeiten wurden zusätzlich partielle Schilddrüsenresektionen bzw. subtotale oder „near total“ Thyreoidektomien eingeschlossen ^{44,45}. Zwei Studien beschränkten sich auf benigne Erkrankungen ^{46,47}, während in einer Arbeit ausschließlich papilläre Schilddrüsenkarzinome ohne Lymphadenektomie untersucht wurden ⁴⁸. Der Einschluss von Patienten mit und ohne Lymphadenektomie wurde explizit in drei Studien erwähnt ⁴⁹⁻⁵¹. Als Einschlusskriterium wurde in elf Arbeiten neben einer totalen Thyreoidektomie auch eine Komplettierungsoperation festgelegt ^{18,36,52-60}, wobei einmal die Lymphadenektomie explizit als Ausschlusskriterium angeführt wurde ³⁶. Eine Kontrollgruppe, die aus

Patienten mit Hemithyreoidektomie⁶¹ bzw. Lobektomie⁶² bestand, wurde in zwei Arbeiten herangezogen. Insgesamt kann somit von einer Vergleichbarkeit des Patientenkollektivs ausgegangen werden, wenn auch eine Lymphadenektomie sowie Malignität als Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie eingeordnet werden sollten⁶³⁻⁶⁵. Einen Überblick über Verteilung der verschiedenen Operationen gibt **Abbildung 5**.

Anzumerken ist, dass lediglich acht Arbeiten die untere Normwertgrenze des verwendeten Testverfahrens auch als Schwellenwert heranzogen^{17,18,45,49,56,62,66,67}, während die übrigen Arbeiten entweder Schwellenwerte mit der besten Aussagekraft für die entsprechenden Zeitpunkte ermittelten oder/und den Abfall des Parathormons als Indikator verwendeten^{17,47,50,53,57,58,60-62,68-71}. In sieben Studien wurden keine Normwertgrenzen für das verwendete Testverfahren angegeben^{48,54,57,58,60,70,72}. 14 Arbeiten orientierten sich zu den unterschiedlichen Zeitpunkten am selben Schwellenwert^{17,18,45,49,51,53,54,56,58,62,66,67,72,73}, während die übrigen Studien zu jedem Zeitpunkt eine eigene Schwellenwertberechnung durchführten oder sich bei selbiger auf einen Zeitpunkt, den die Autoren als den aussagekräftigsten ansahen^{36,55}, beschränkten. In zwei Studien wurden mit Hilfe von zwei unterschiedlichen Schwellenwerten drei Gruppen gebildet, um die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik zu erhöhen. So konnte genauer detektiert werden, welche Patienten entlassen, welche überhaupt³⁶ bzw. zusätzlich mit Vitamin D⁷² substituiert und welche noch weiter beobachtet werden sollten. Zur Erhöhung der Aussagekraft wurde in einer Arbeit der PTH-Spiegel mit dem PTH-Abfall kombiniert⁵⁰. In einer weiteren Studie erfolgte die Kombination von PTH-Spiegel und definierten Risikofaktoren für die Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie⁵¹. Drei Arbeiten verbesserten die Detektionsrate durch Berücksichtigung von einem früh postoperativ abgenommenen PTH-Schwellenwert und einem später bestimmten Calciumspiegel^{49,73,74}. In einer weiteren Studie erfolgte die Erhöhung der Spezifität (nicht der Sensitivität) durch die Kombination des intraoperativen PTH-Abfalls mit einer Calciumbestimmung 16 Stunden postoperativ⁶¹.

Auch die Substitutionsindikationen der untersuchten Arbeiten zeigten eine deutliche Heterogenität (**Abbildung 6**), welche einen Einfluss auf die Entwicklung einer biochemischen und/oder symptomatischen Hypokalzämie haben kann. So wurde in elf Studien die Definition einer biochemischen und/oder symptomatischen Hypokalzämie

als Entscheidungsgrundlage zur Initiation einer Substitutionstherapie herangezogen ^{18,36,44,50,55-57,59,61,62,68}, während einmal lediglich eine biochemische Hypokalzämie die Indikation darstellte ⁵³. *Payne et al.* kombinierten eine Substitution in Abhängigkeit zur definierten biochemischen oder symptomatischen Hypokalzämie mit einem PTH-Spiegel eine Stunde postoperativ ⁷⁵. Ausschließlich das Auftreten von Hypokalzämiesymptomen hatte in sieben Arbeiten eine Substitutionseinleitung zur Folge ^{17,47,57,67,71,72,74}, wobei in einer dieser Studien nur die Kontrollgruppe (KG) selektiv behandelt wurde, während die Studiengruppe (SG) einer routinemäßigen Substitutionstherapie zugeführt wurde ⁶⁷. In einer anderen Arbeit wurde zunächst lediglich beim Auftreten von Hypokalzämiesymptomen substituiert, allerdings wurde nach der letzten studienrelevanten Blutentnahme (48h pOP) eine Substitution aller Patienten eingeleitet ⁷². Eine weitere Studie entschied sich ebenfalls für eine prophylaktische Substitutionsbehandlung aller Patienten ⁴⁹. In drei Arbeiten diente ein definierter PTH-Spiegel als Indikator für den Behandlungsbeginn ^{54,66,69}, während acht Studien keine Angaben bezüglich der Substitutionstherapie machten ^{45,46,48,52,58,60,70} bzw. kein klares Schema für die Behandlung mit Calcium und Vitamin D festlegten ⁵¹.

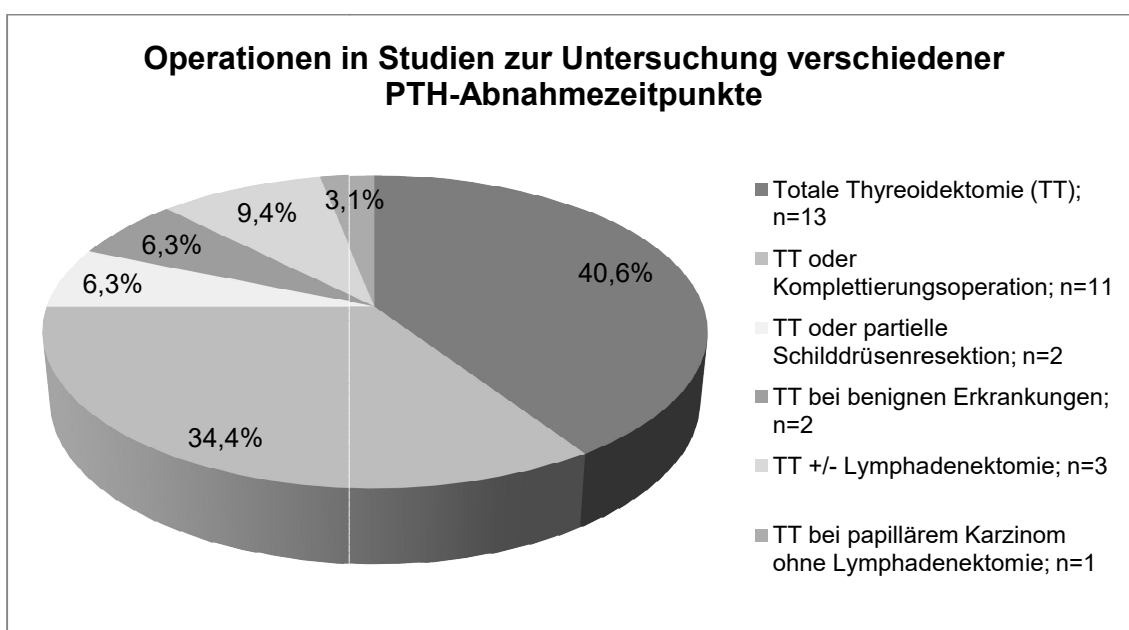


Abbildung 5: Aufschlüsselung der durchgeführten Operationen in den Studien zur Untersuchung verschiedener PTH-Abnahmezeitpunkte

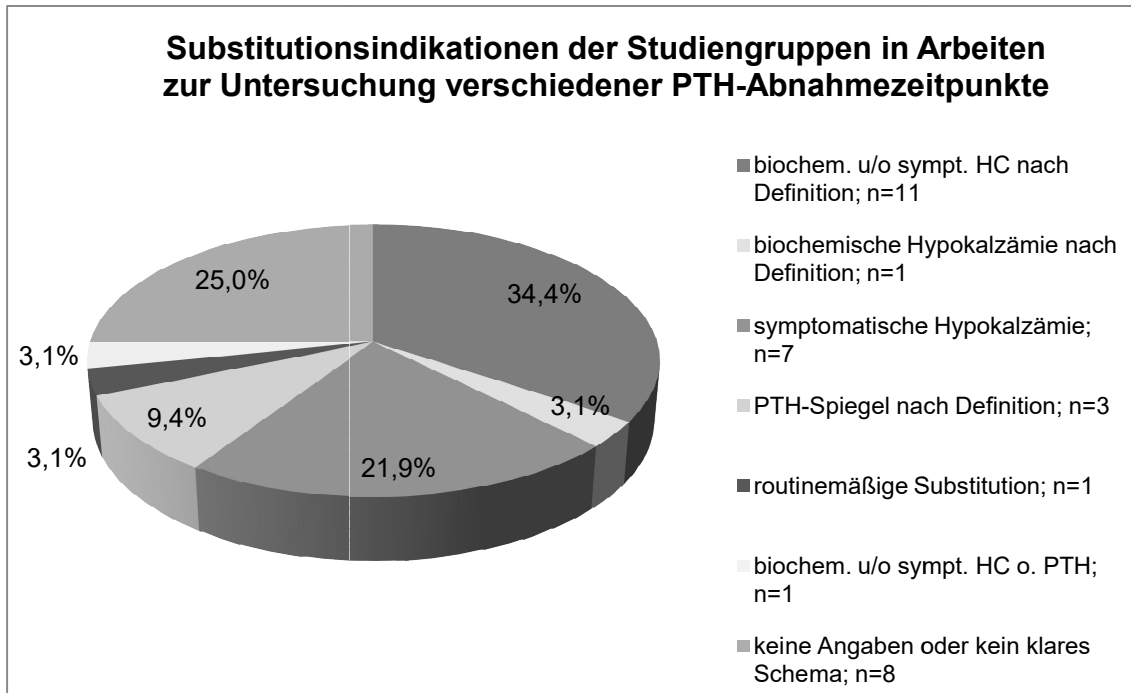


Abbildung 6: Angewendete Substitutionsindikationen in den Studiengruppen der Arbeiten, welche verschiedene PTH-Abnahmezeitpunkte untersuchten

3.2.3 Bündelung der Studien in Abhängigkeit der untersuchten Zeitpunkte

Die verschiedenen Arbeiten entschieden sich in der Wahl ihres Untersuchungsgegenstandes für eine Vielzahl von Zeitpunkten, beginnend mit einer intraoperativen PTH-Bestimmung bis hin zu einer PTH-Abnahme 48 Stunden postoperativ. Zudem variiert die Genauigkeit der Abnahmezeitpunkte, sodass vor allem bei Angaben wie „erster postoperativer Tag“ (POD1) eine exakte Festlegung einer ganz konkreten Stundenanzahl postoperativ unmöglich ist. Um dennoch plausible Rückschlüsse ziehen zu können, erfolgte zunächst die Bündelung der Arbeiten, abhängig von den verglichenen Zeitpunkten, in übergeordnete Gruppen (**Abbildung 7**).

Hierbei wurden die Studien, welche unterschiedliche postoperative Abnahmezeitpunkte miteinander verglichen, von den Arbeiten unterschieden, welche auch eine PTH-Bestimmung zum Zeitpunkt der Hautnaht (SC) bzw. intraoperativ untersuchten. Zudem erfolgte eine Unterteilung der postoperativen Zeitpunkte in folgende Untergruppen:

1. Vergleichbarkeit eine Stunde postoperativ mit späteren postoperativen Zeitpunkten
2. Vergleichbarkeit vier Stunden postoperativ mit POD1
3. Vergleichbarkeit sechs Stunden postoperativ mit späteren postoperativen Zeitpunkten

Die erstgenannte Untergruppe erfuhr noch eine weitere Differenzierung in den Vergleich der PTH-Abnahmezeitpunkte eine Stunde versus (vs.) sechs Stunden, sowie eine Stunde versus 24 Stunden bzw. POD1.

Die Zusammenfassung der Zeitpunkte „intraoperative Abnahme“ und „PTH-Bestimmung bei Anlage der Hautnaht“ erfolgte aufgrund der Tatsache, dass der erstgenannte Zeitpunkt meist als zehn Minuten nach Entfernung der kompletten Schilddrüse definiert wurde. Abhängig von Blutstillung, Operationstechnik und Erfahrung des Operateurs fällt dieser häufig auf das Ende des Eingriffs, sodass der Unterscheidung dieser beiden Zeitangaben wohl eher eine theoretische, denn eine praktische Bedeutung zukommt.

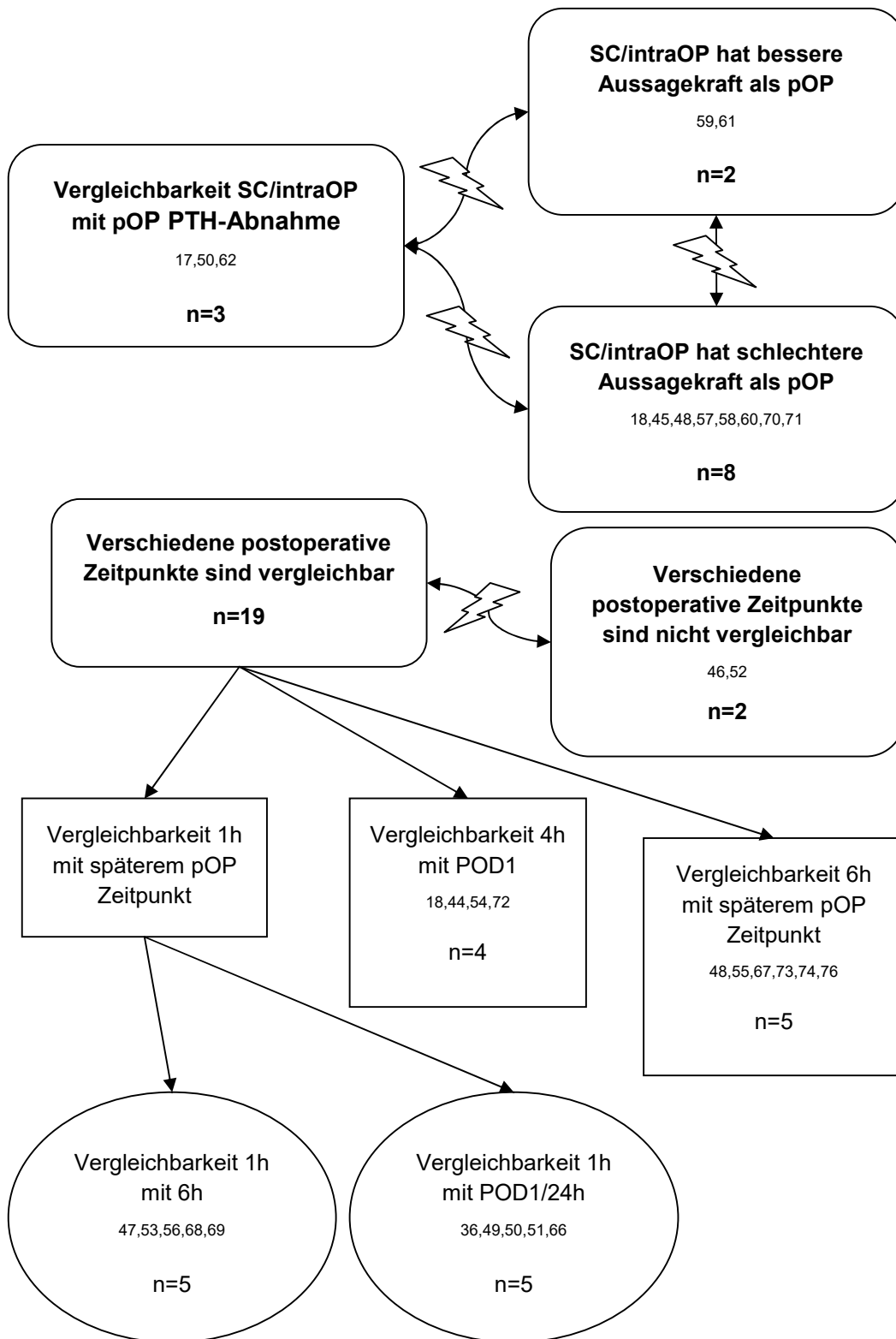


Abbildung 7: Vergleichbarkeit der PTH-Abnahmezeitpunkte (Kennzeichnung von Studiengruppen mit sich widersprechenden Ergebnissen mittels Blitz)

3.2.4 Vergleichbarkeit von intraoperativer mit postoperativer Parathormon-Bestimmung zur Prädiktion eines postoperativen Hypoparathyreoidismus

Zunächst soll überprüft werden, ob eine intraoperative bzw. eine zum Zeitpunkt des Hautverschlusses durchgeführte Bestimmung des Parathormons vergleichbar gute Aussagen bezüglich der Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus treffen kann wie eine postoperative PTH-Abnahme. Diese frühzeitige Information würde eine umgehende Substitution von Hochrisikopatienten ermöglichen und den Operateur in die Lage versetzen, sein Vorgehen anzupassen und somit das Risiko einer potentiellen postoperativen Hypokalzämie zu reduzieren. So könnte ein niedriger PTH-Wert in der Entscheidung zur Autotransplantation von kritischen Nebenschilddrüsen eine ausschlaggebende Rolle spielen.

Zur besseren Übersicht wurden, wie bereits erläutert, die beiden Zeitpunkte SC und intraoperative PTH-Abnahme zusammengefasst, wobei im Folgenden der Begriff intraoperativ die PTH-Bestimmung zum Zeitpunkt der Hautnaht inkludiert. Insgesamt stellt sich die Studienlage bezüglich der Vorhersage einer postoperativen Hypokalzämie durch Bestimmung des intraoperativen im Vergleich zum postoperativen Parathormonspiegel, wie in **Abbildung 7** ersichtlich, heterogen dar.

So vertreten drei Arbeiten die Ansicht, dass die Aussagekraft dieser unterschiedlichen Abnahmezeitpunkte durchaus miteinander vergleichbar ist ^{17,50,62}, während zehn Studien diesem Standpunkt widersprechen. Hiervon kommen zwei Artikel zu dem Schluss, dass eine intraoperative PTH-Bestimmung eine bessere Aussagekraft bezüglich der Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie liefert als eine Abnahme zu einem späteren Zeitpunkt (hier POD1 bzw. 6h) ^{59,61}, wohingegen acht Arbeiten gegensätzliche Ergebnisse erzielen und somit einen späteren Abnahmezeitpunkt präferieren ^{18,45,48,57,58,60,70,71}. Eine Übersicht der im Folgenden näher beleuchteten Studien findet sich in **Tabelle 2**. Diese ist, um einige Punkte ergänzt, zudem als **Suppl. Tabelle 6** anhängig.

3.2.4.1 Arbeiten pro Vergleichbarkeit der PTH-Abnahmezeitpunkte intraoperativ und postoperativ

Roh et al. stellten die „rapid“ PTH-Spiegel zum Zeitpunkt des Hautverschlusses den Standard-PTH-Spiegeln eine Stunde postoperativ und an POD1 gegenüber. Diese zeigten eine hohe Korrelation bei unterschiedlichen Norm- und Schwellenwerten (NW und SW). So rangierten Sensitivität und Spezifität des zum Zeitpunkt SC bestimmten „rapid PTH“ (SW 15 pg/ml) und des eine Stunde postoperativ sowie an POD1 entnommenen Standard-PTH (SW 12 pg/ml) zwischen 82% und 94% bezüglich der Vorhersage einer klinisch relevanten Hypokalzämie (Definition: $iCa < 1,0$ mmol/l und/oder Hypokalzämiesymptome). Auch wenn die postoperativen Zeitpunkte etwas stärker miteinander korrelierten, zeigte die intraoperative Abnahme ebenso statistisch signifikante Ergebnisse. Zur Optimierung der Spezifität auf 100% schlugen die Autoren eine Kombination des intraoperativen PTH-Abfalls $<70\%$ mit dem ermittelten Schwellenwert von > 15 pg/ml vor. Diese ergab einen hundertprozentigen PPV bezüglich einer Normokalzämie, sodass eine frühzeitige gefahrlose Entlassung der entsprechenden Patienten durchgeführt werden konnte. Patienten, die nur eines der Kriterien erfüllten, wurden engmaschig überwacht. Wurden beide verpasst, folgte die Initiation einer frühzeitigen Substitutionstherapie⁵⁰.

Eine PTH-Bestimmung zu den Zeitpunkten SC und vier Stunden postoperativ wurde in einer weiteren prospektiven Studie mit 200 Patienten verglichen. In dieser wurden verschiedene Schwellenwerte (10 und 15 pg/ml) sowie der 50-prozentige bzw. 70-prozentige PTH-Abfall prä- vs. postoperativ untersucht. Die beste Aussagekraft bezüglich einer biochemischen Hypokalzämieentwicklung ($Ca < 2,0$ mmol/l) zeigte sich bei einem Schwellenwert von 10 pg/ml vier Stunden postoperativ, welcher auch der Normwertuntergrenze des Testverfahrens entsprach (Sens. 95%, Spez. 99%, PPV 90%, NPV 99%, Genauigkeit 98%). Allerdings bestand kein signifikanter Unterschied beim Vergleich mit der Genauigkeit des Schwellenwertes von 10 pg/ml SC (Sens. 90%, Spez. 95%, PPV 69%, NPV 99%, Genauigkeit 95%), sodass auch dieser Wert beispielsweise als Entscheidungshilfe für eine mögliche NSD-AT herangezogen werden kann¹⁷.

2002 untersuchten *Lo et al.* die Aussagekraft einer intraoperativen „rapid“ PTH-Messung im Vergleich zu einer Standard-PTH-Messung mittels ICMA an POD1

bezüglich der Entwicklung einer symptomatischen Hypokalzämie (SG n=100 TT; KG n=20 HT). Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation der beiden Messungen mit der Entwicklung von Hypokalzämiesymptomen. Es wurde eine Sensitivität von 100%, Spezifität von 72% und Genauigkeit von 75% für einen PTH-Abfall >75% zehn Minuten nach Entfernung der Schilddrüse ermittelt. Bei Verwendung eines Absolutwertes an POD1, welcher der unteren Normwertgrenze entsprach, konnte dieselbe Sensitivität mit noch etwas höherer Spezifität festgestellt werden ⁶².

3.2.4.2 Arbeiten mit dem Ergebnis einer besseren Vorhersagekraft der intraoperativen als der postoperativen PTH-Bestimmung

Lang et al. stellten eine höhere Sensitivität und Spezifität der Vorhersage einer klinisch relevanten Hypokalzämie (cCa < 1,90 mmol/l und/oder Hypokalzämiesymptome) SC als an POD1 fest (PTH-SC: Sens. 95%, Spez. 82,4%; PTH-POD1: Sens 93%, Spez. 76,5%). Diese wurden anhand unterschiedlicher Schwellenwerte ermittelt, wobei der SC-Schwellenwert von 1,0 pmol/l näher an der Normwertuntergrenze von 1,2 pmol/l lag als der ermittelte Wert zum Zeitpunkt POD1 (0,6 pmol/l). Aussagen über eine statistische (stat.) Signifikanz des ermittelten Unterschiedes konnten dem Artikel nicht entnommen werden. Neben einem niedrigen PTH-Spiegel SC, wurde auch ein präoperativ niedriger korrigierter Calciumspiegel als unabhängige Variable zur Detektion einer postoperativen Hypokalzämie ermittelt. Eine Kombination beider Faktoren führte jedoch nicht zu einer Verbesserung der Aussagekraft ⁵⁹.

Cavicchi et al. stellten wiederum eine Signifikanz in der Detektion des postoperativen Hypoparathyreoidismus sowohl für den intraoperativen (10 min nach Schilddrüsenentfernung (SD ex)) als auch für den PTH-Abfall sechs Stunden postoperativ fest. Es zeigte sich sowohl für den Abfall als auch für den Absolutwert zu beiden Zeitpunkten eine hundertprozentige Sensitivität, wobei eine höhere Spezifität und somit auch Genauigkeit durch den intraoperativen Abfall erreicht wurde. Hierbei konnten bei einem intraoperativen PTH-Abfalls >55,7% die besten Ergebnisse generiert werden (Sens. 100%, Spez. 85%, Genauigkeit 88%). Die Erhöhung der Spezifität auf 100% gelang in dieser Arbeit durch eine Kombination des intraoperativen PTH-Abfalls mit dem Calcium-Spiegel 16 Stunden postoperativ. Die ermittelten Absolutwerte für beide Zeitpunkte zum Erreichen einer hundertprozentigen Sensitivität waren unterschiedlich (intraOP: 23,5 pg/ml; 6h: 35 pg/ml). Bei einer Orientierung an

der unteren Normwertgrenze zeigte die Sechs-Stunden-Messung etwas bessere Ergebnisse als die intraoperative PTH-Bestimmung⁶¹.

3.2.4.3 Arbeiten mit dem Ergebnis einer besseren Vorhersagekraft der postoperativen als der intraoperativen PTH-Bestimmung

Lombardi et al. zeigten in ihrer bereits erwähnten Arbeit eine Signifikanz bezüglich der Detektion einer postoperativen Hypokalzämie durch eine PTH-Bestimmung zu den Zeitpunkten SC, zwei, vier, sechs, 24 und 48 Stunden postoperativ. Allerdings konnte zum Zeitpunkt des Hautverschlusses sowie zwei Stunden postoperativ das maximale Ergebnis einer hundertprozentigen Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit, welches bezüglich der Detektion einer symptomatischen Hypokalzämie durch eine PTH-Bestimmung zu den späteren Zeitpunkten generiert wurde, nicht erreicht werden. Auch zeigte der SC-Abnahmezeitpunkt ein leichtes Defizit in der Detektion einer biochemischen Hypokalzämie ($\text{Ca} < 8,0 \text{ mg/dl}$), verglichen mit den späteren Abnahmezeitpunkten bis 24 Stunden postoperativ¹⁸. Allerdings muss auf die relativ geringen Patientenzahl ($n=53$) hingewiesen werden, welche die statistische Aussagekraft der Arbeit durchaus beeinträchtigt. Eine statistische Signifikanz dieses Unterschiedes kann somit nicht sicher belegt werden.

Eine Studie von *Kim et al.*, welche die Zeitpunkte SC, sechs, zwölf, 24, 48 und 72 Stunden postoperativ untersuchte, zeigte die beste Aussagekraft bezüglich einer symptomatischen Hypokalzämie sechs Stunden postoperativ. Auch die anderen Zeitpunkte zeigten unter Anwendung des Mann-Whitney Tests eine statistische Signifikanz, diese ließ sich in der logistischen Regressionsanalyse allerdings nur für die Abnahmezeitpunkte sechs, zwölf und 72 Stunden postoperativ bestätigen. Somit kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der früheste, signifikante PTH-Abnahmezeitpunkt sechs Stunden postoperativ ist und dieser einer intraoperativen PTH-Bestimmung überlegen ist. Der ermittelte Schwellenwert, der maximale Sensitivität (89%) und Spezifität (88%) kombinierte, lag bei $10,6 \text{ mg/dl}$ ⁴⁸.

In einer prospektiven Studie mit 82 Patienten untersuchten *Del Rio et al.* direkt postoperativ abgenommene PTH-Spiegel im Vergleich zu solchen, welche zu späteren Zeitpunkten ermittelt wurden (zwischen 5-22h, Mittel 8,5h) bezüglich der Entwicklung einer symptomatischen und hochgradig biochemischen Hypokalzämie

(cCa < 7,0 mg/dl). Es zeigte sich zum späteren Zeitpunkt sowohl für den PTH-Abfall als auch für den Absolutwert eine signifikante Aussagekraft. Diese waren deutlich besser als die direkt postoperativ generierten Ergebnisse. Die beste Aussagekraft lieferte der PTH-Abfall prä- zu einigen Stunden postoperativ (100% Sens. für PTH-Abfall von >80% bei 100% Spez. für PTH Abfall >98%). Dieses deutliche Ergebnis konnte trotz der großen Streuweite der „spät“ postoperativen Blutentnahmezeitpunkte erzielt werden. Positiv zu bewerten ist zudem die genaue Angabe der präoperativen Blutentnahme, nämlich nach Anästhesieeinleitung und vor Hautschnitt, sowie die sehr selektive Substitution der Patienten.⁵⁷

Hermann et al. verglichen intraoperative PTH-Spiegel, welche jeweils zehn Minuten nach Entnahme sowohl des ersten als auch des zweiten Schilddrüsenlappens bestimmt wurden mit dem PTH-Spiegel drei Stunden postoperativ. Hierbei zeigte sich bezüglich der Entwicklung einer transienten oder persistenten symptomatischen Hypokalzämie eine bessere Aussagekraft zum späteren Zeitpunkt der PTH-Messung. Insgesamt legte die Arbeit jedoch ihr Augenmerk vor allem auf die Kinetik der PTH-Ausschüttung peri- und postoperativ sowie die frühzeitige Detektion eines permanenten Hypoparathyreoidismus. PTH-Kontrollen an POD1 bis POD3 sowie 10-14 Tage, zwei, sechs und zwölf Monate postoperativ wurden daher ebenfalls durchgeführt. So konnte die Arbeit eine Umkehr der physiologisch negativen Abhängigkeit von PTH und Calcium postoperativ belegen. Die Entwicklung eines permanenten Hypoparathyreoidismus konnten die Autoren bei einem normwertigen PTH-Spiegel drei Stunden postoperativ in Kombination mit einem normwertigen Calciumspiegel am ersten postoperativen Tag ausschließen. Es waren keine Angaben zu Substitutionsschemata und –indikationen ersichtlich⁴⁵.

Auch bei *Essa et al.* konnte die späte PTH-Abnahme (48h pOP) mit einer hundertprozentigen Sensitivität und Spezifität einen postoperativen Hypoparathyreoidismus deutlich genauer detektieren als die PTH-Kontrolle zehn Minuten postoperativ. Zudem war der ermittelte Schwellenwert von 10 pg/ml (48h pOP) deutlich näher an der unteren Normwertgrenze von 15 pg/ml als der ideale Schwellenwert der frühen Abnahme von 23 pg/ml. Dennoch ist anzumerken, dass der zweite Abnahmezeitpunkt mit 48 Stunden sehr spät gewählt wurde und dass damit der große Vorteil der PTH-Bestimmung, nämlich die frühzeitige Detektion von Risikopatienten vor Entwicklung eines signifikanten Calciumabfalls, nicht gewährleistet

ist. Daher kommen die Autoren auch zu der Schlussfolgerung, dass die frühe PTH-Abnahme in ihrer Aussagekraft ausreichend gut ist, um Hochrisikopatienten zu erkennen und diese einer entsprechenden Behandlung zuzuführen ⁷¹.

Bei 100 Patienten verglichen *Melo et al.* den prädiktiven Wert des PTH-Spiegels und – Abfalls direkt nach Operation und an POD1 bezüglich der Entwicklung einer biochemischen Hypokalzämie. Diese war mit einem Schwellenwert von 8,8 mg/dl allerdings sehr weit gefasst, was eine sehr hohe Inzidenzrate von 60% zur Folge hatte. Insgesamt zeigten die Autoren, dass lediglich ein PTH-Abfall von >19,4% präOP/POD1 eine ausreichend gute Vorhersagekraft bezüglich der Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie bietet (Sens. 83%, Spez. 63%, Fläche unter der ROC-Kurve 0,853). Der geringe Abfall sowie die mäßige Sensitivität und Spezifität ist ebenfalls am ehesten auf die weitgefaste Hypokalzämiedefinition zurückzuführen. PTH-Absolutwerte waren zu keinem der beiden Zeitpunkte ausreichend aussagekräftig. Angaben zu Substitutionsindikation bzw. –protokoll konnten dem Artikel nicht entnommen werden ⁶⁰.

McLeod et al. stellten eine intraoperative PTH-Bestimmung einer postoperativen PTH-Abnahme im Aufwachraum (PACU) gegenüber. Sie konnten zeigen, dass ein PTH-Abfall >75% präOP/PACU die beste Aussagekraft in Bezug auf die Entwicklung einer postoperativen symptomatischen Hypokalzämie aufweist (Sens. 100%, Spez. 88%). Der genaue Zeitpunkt der präoperativen und intraoperativen Blutentnahmen, Definition und Ergebnisse eine biochemische Hypokalzämie betreffend, Normwertgrenzen von Calcium und Parathormon oder Informationen über Substitutionsindikation und –schema wurden in der Zusammenfassung nicht ausgeführt ⁵⁸.

In einem Konferenz-Abstract unterzogen *Croix et al.* die PTH-Abnahmezeitpunkte intraoperativ, sechs Stunden postoperativ und an POD1 einem Vergleich. Sie konnten zeigen, dass ein PTH-Abfall >59,5% (Sens. 85%, Spez. 82%) sowie ein Schwellenwert von 14,35 ng/l (Sens. 70,6%, Spez. 91,7%) sechs Stunden postoperativ die Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie mit der höchsten Genauigkeit detektieren kann. Leider fehlen sowohl Definition der Hypokalzämie als auch die Berechnungsergebnisse der übrigen Zeitpunkte oder Angaben zur Substitutionstherapie, sodass die Aussagekraft dieser Arbeit nicht suffizient eingeordnet werden kann ⁷⁰.

Zusammenfassend zeigt sich in der Mehrheit von acht Studien, die ein Kollektiv von 652 Patienten umfassen, die postoperative Messung des Parathormons der intraoperativen PTH-Bestimmung überlegen. Dagegen erarbeiteten drei Studien mit 392 Patienten keinen deutlichen Unterschied und nur zwei Studien mit insgesamt 223 Patienten geben einen Vorteil für die intraoperative PTH-Abnahme zur frühzeitigen Prädiktion des postoperativen Hypoparathyreoidismus an. Somit kann aus diesen Daten ein Vorteil für die postoperative Bestimmung des Parathormons abgeleitet werden.

Tabelle 2: Übersicht über Arbeiten, welche intraoperative und postoperative PTH-Bestimmungen bezüglich ihrer Aussagekraft zur Detektion einer postoperativen Hypokalzämie vergleichen

Autor	Erscheinungsjahr	Studien-design	SW=NW	Patientenzahl	Zeitpunkte	Definition HC	Vergleichbarkeit	Anmerkung
Vergleichbarkeit intraOP PTH-Bestimmung mit pOP Zeitpunkten								
Roh & Park ⁵⁰	2006	prospektiv	nein	92	SC, 1h, POD1	iCa<1,0mmol/l u/o HC-Symptome	ja (hohe Korrelation)	Vergleich SC und 1h mit Fokus auf SC
Barczyński et al. ¹⁷	2007	prospektiv	ja	200	SC, 4h	Ca<2,0mmol/l	ja (4h etwas besser, v.a. PPV)	beste Aussagekraft: SW 4h
Lo et al. ⁶²	2002	nicht angegeben	ja	100 (SG: TT) +20 (KG: HT)	intraOP (direkt und 10min nach SD ex), POD1	cCa<1,7mmol/l u/o HC-Symptome	ja	intraOP Abfall und pOP SW wohl 100% Sens.
intraOP PTH-Bestimmung mit besserer Aussagekraft als pOP Zeitpunkte								
Lang et al. ⁵⁹	2012	prospektiv	nein	117	SC, POD1	cCa<1,90mmol/l u/o HC-Symptome	SC etwas besser als POD1	PTH-Spiegel insg. POD1<SC
Cavicchi et al. ⁶¹	2008	prospektiv	nein	106 (SG: TT) 28 (KG: HT)	intraOP (10min nach SD ex), 6h	cCa<1,90mmol/l u/o HC-Symptome	intraOP: besser als 6h-Abfall (SW umgekehrt)	Spez. Kombi am besten, aber Sens. schlechter als Abfall!
intraOP PTH-Bestimmung mit schlechterer Aussagekraft als pOP Zeitpunkte								
Lombardi et al. ¹⁸	2004	prospektiv	ja	53	SC, 2, 4, 6, 24, 48h	Ca<8,0mg/dl u/o HC-Symptome	SC bei biochem u. sympt. HC schlechter	auch 2h bez. bioch. u. 48h bez. sympt. HC schlechter
Kim JP et al. ⁴⁸	2013	prospektiv	keine NW-Angaben	108	SC, 6, 12, 24, 48, 72h	HC-Symptome	SC etwas schlechter	Fokus auf 6h in der SW-Berechnung
Del Río et al. ⁵⁷	2011	prospektiv	keine NW-Angaben	82	SC, 8am oder 8pm pOP (5-22h)	cCa<7,0mg/dl u/o Chvostek-, Trousseauzeichen	späterer Zeitpunkt genauer als SC	späterer Zeitpunkt variiert stark (5-22h)
Hermann et al. ⁴⁵	2008	prospektiv	ja	402	intraOP (je 10min nach SD-Lappen ex), 3h, POD1-3	HC-Symptome	3h genauer als intraOP	negative Korrelation Ca/PTH pOP
Essa et al. ⁷¹	2021	prospektiv	nein	100	10min pOP, 48h	Ca<8,5mg/dl u/o HC-Symptome	späterer Zeitpunkt genauer als SC	sehr späte pOP Messung (48h)
Melo et al. ⁶⁰	2015	prospektiv	keine NW-Angaben	100	direkt nach OP, POD1	Ca<8,8mg/dl PTH<9pg/ml	PTH-Abfall POD1 am Besten	sehr weit gefasste HC-Definition
McLeod et al. ⁵⁸	2006	prospektiv	keine NW-Angaben	60	intraOP, PACU	HC-Symptome	PTH-Abfall PACU am Besten	nur Abstract: fehlende Angaben
Croix et al. ⁷⁰	2014	prospektiv	keine NW-Angaben	101	intraOP (nach SD ex), 6h, POD1	keine klare Definition	6h SW und PTH-Abfall am Besten	nur Konferenz-Abstract: fehlende Angaben

3.2.4.4 Metaanalyse zum Vergleich einer intraoperativen versus einer postoperativen PTH-Abnahme

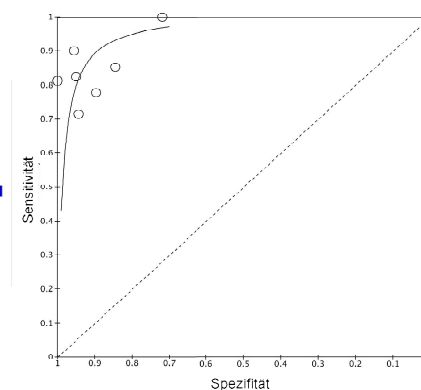
Um die Schlussfolgerung des höheren prädiktiven Wertes der postoperativen im Vergleich zur intraoperativen PTH-Bestimmung zu untermauern, erfolgte eine Metaanalyse geeigneter Arbeiten. Zur statistischen Auswertung wurden Forest plots angefertigt (**Abbildung 8**). Hierbei muss jedoch erwähnt werden, dass in die Berechnung neben allen drei Arbeiten, die beide Zeitpunkte als vergleichbar einstufen^{17,50,62}, auch beide Studien eingeflossen sind, welche prinzipiell eine intraoperative Abnahme präferiert hatten^{59,61}. Dagegen konnten lediglich aus zwei der acht Arbeiten, welche der postoperativen PTH-Abnahme den Vorzug gaben, Daten für die Metaanalyse extrahiert werden^{18,58}. Da sich jedoch die Untersuchung auf einen einfachen Schwellenwert als Diagnostikum konzentrierte, ist in diesem Fall die Studie von *Cavicchi et al.* letzterer Gruppe zuzurechnen⁶¹. Ein gewisser Selektionsbias ist allerdings aufgrund dieser eingeschränkten Verfügbarkeit der entsprechenden Daten aus der Gruppe der Arbeiten pro postoperative Abnahme für die Metaanalyse abzuleiten. Die Studien, welche in diese Berechnungen einfließen, wurden mit Hilfe des ROBINS-I Tools³³ einer Biasbewertung unterzogen (**Suppl. Tabelle 7**).

Die Metaanalyse ergab eine Sensitivität von 80% (95%-KI von 0,66 bis 0,90) und eine Spezifität von 92% (95%-KI von 0,85 bis 0,96) für die Detektion eines postoperativen Hypoparathyreoidismus durch eine intraoperative PTH-Abnahme. Mit einer Sensitivität von 87% (95%-KI von 0,81 bis 0,93) und einer Spezifität von 95% (95%-KI von 0,89 bis 0,98) scheint eine postoperative PTH-Bestimmung der intraoperativen Messung überlegen zu sein. Dies unterstützt trotz des erwähnten Bias zugunsten einer Vergleichbarkeit der beiden Zeitpunkte die zuvor geschlussfolgerte Präferenz einer postoperativen PTH-Abnahme. Allerdings kann, bei entsprechender Indikation, eine intraoperative PTH-Bestimmung für die Entscheidung des weiteren operativen Vorgehens herangezogen werden.

A intraoperative PTH-Abnahme

Studie	KP	FP	FN	KN	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)
Barczynski 2007	18	8	2	172	0.90 [0.68, 0.99]	0.96 [0.91, 0.98]		
Cavicchi 2008	14	9	4	78	0.78 [0.52, 0.94]	0.90 [0.81, 0.95]		
Lang 2012	14	5	3	95	0.82 [0.57, 0.96]	0.95 [0.89, 0.98]		
Lo 2002	11	25	0	64	1.00 [0.72, 1.00]	0.72 [0.61, 0.81]		
Lombardi 2004	13	0	3	37	0.81 [0.54, 0.96]	1.00 [0.91, 1.00]		
McLeod 2006	5	3	2	50	0.71 [0.29, 0.96]	0.94 [0.84, 0.99]		
Roh, Park 2006	29	9	5	49	0.85 [0.69, 0.95]	0.84 [0.73, 0.93]		

Bivariate Zusammenfassung:
 Sensitivität 0.8017 [0.6581, 0.8946]
 Spezifität 0.922 [0.8502, 0.961]



B postoperative PTH-Abnahme

Studie	KP	FP	FN	KN	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)
Barczynski 2007	19	2	1	178	0.95 [0.75, 1.00]	0.99 [0.96, 1.00]		
Cavicchi 2008	17	8	3	78	0.85 [0.62, 0.97]	0.91 [0.82, 0.96]		
Lang 2012	13	7	4	93	0.76 [0.50, 0.93]	0.93 [0.86, 0.97]		
Lo 2002	11	16	0	73	1.00 [0.72, 1.00]	0.82 [0.72, 0.89]		
Lombardi 2004	15	0	1	37	0.94 [0.70, 1.00]	1.00 [0.91, 1.00]		
McLeod 2006	7	4	0	49	1.00 [0.59, 1.00]	0.92 [0.82, 0.98]		
Roh, Park 2006	28	3	6	55	0.82 [0.65, 0.93]	0.95 [0.86, 0.99]		

Bivariate Zusammenfassung:
 Sensitivität 0.8793 [0.808, 0.9265]
 Spezifität 0.9466 [0.8909, 0.9747]

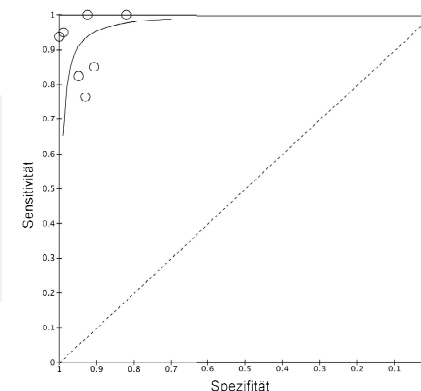


Abbildung 8: Forest Plots für Studien, welche eine intraoperative mit einer postoperativen PTH-Abnahme vergleichen; FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, KN: korrekt negativ, KI: Konfidenzintervall, KP: korrekt positiv

3.2.5 Vergleichbarkeit verschiedener postoperativer Zeitpunkte

Insgesamt fanden sich 19 Arbeiten die eine Vergleichbarkeit verschiedener postoperativer Zeitpunkte der PTH-Bestimmung zur Detektion einer postoperativen Hypokalzämie unterstützen. Ihnen stehen zwei Arbeiten entgegen, die dieser Hypothese widersprechen, wobei es sich hierbei lediglich um Konferenz-Abstracts handelt. Somit ist es nicht möglich genaue Testverfahren sowie die statistische Auswertung der Studien nachzuvollziehen. Auch fehlen Normwertangaben sowie Informationen über die Substitutionsindikationen und -schemata der Patienten. In diesem Kontext ist ihre wissenschaftliche Aussagekraft nicht suffizient zu bewerten. Dennoch sollen sie hier im Rahmen der Einbeziehung auch „grauer Literatur“ zur möglichst sensitiven Durchleuchtung des Themas Erwähnung finden.

3.2.5.1 Studien gegen Vergleichbarkeit verschiedener postoperativer Abnahmezeitpunkte

Bove et al. untersuchten PTH-Spiegel-Bestimmungen eine, sechs und 24 Stunden postoperativ und kamen zu dem Ergebnis, dass nur der PTH-Spiegel eine Stunde postoperativ mit einem Schwellenwert von 40 pg/ml eine statistisch signifikante Aussage bezüglich der Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie liefert. Allerdings ist das untersuchte Kollektiv mit 65 Patienten relativ klein ⁴⁶. Bei 211 retrospektiv untersuchten Patienten mit PTH-Kontrollen SC, vier Stunden postoperativ und an POD1 kamen *Ma et al.* zu dem Schluss, dass Sensitivität und Genauigkeit deutlich steigen, je mehr Zeit zwischen Operation und Blutentnahme liegen, während die Spezifität im Verlauf sinkt. Diese ist somit zum Zeitpunkt des Hautverschlusses am höchsten. Da das Ziel jedoch eine möglichst sensitive und genaue Detektion potentiell gefährdeter Patienten ist, wurde eine PTH-Bestimmung an POD1 empfohlen ⁵². Aussagen über eine statistische Signifikanz der ermittelten Unterschiede können der Zusammenfassung nicht entnommen werden. Die Kernaussagen beider Arbeiten stehen sich somit konträr gegenüber, da *Bove et al.* eine frühe (1h pOP) Abnahme empfehlen, während *Ma et al.* eine PTH-Kontrolle an POD1 präferieren. Zu beiden Studien liegen jedoch nur Konferenz-Abstracts vor, was keine genaue statistische und qualitative Bewertung der Arbeiten zulässt.

3.2.5.2 Arbeiten pro Vergleichbarkeit verschiedener postoperativer Abnahmezeitpunkte

Eine übersichtliche Zusammenfassung der Arbeiten, welche eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen postoperativen Zeitpunkte unterstützen, findet sich in **Tabelle 3**. Auch diese Übersicht wurde um einige Punkte ergänzt und als **Suppl. Tabelle 8** angehängt.

3.2.5.2.1 Eine Stunde postoperativ versus spätere postoperative Abnahmezeitpunkte

Zehn der 19 Studien beschäftigten sich mit dem Vergleich einer PTH-Kontrolle eine Stunde postoperativ mit einer Abnahme zu einem späteren Zeitpunkt. Hiervon konzentrierte sich die Hälfte auf eine PTH-Bestimmung sechs Stunden postoperativ^{47,53,68,69}, während die andere Hälfte eine Abnahme an POD1 bzw. 24 Stunden postoperativ untersuchte^{36,49-51,66}. In einer Arbeit wurden die Zeitpunkte eine, sechs und 24 Stunden verglichen⁵⁶. Sie wurde in der Übersicht der erstgenannten Gruppe zugeordnet. Acht Arbeiten bedienten sich eines prospektiven Studiendesigns. Eine bezog sich auf eine retrospektive Datenerhebung⁴⁹ und eine weitere Studie machte hierzu widersprüchliche Angaben⁵⁶.

3.2.5.2.1.1 Eine versus sechs Stunden postoperativ

Bei einer relativ kleinen Kohorte (n=40) zeigten *Lam et al.* bereits 2003, dass der mittlere PTH-Spiegel bei Patienten mit postoperativer Hypokalzämie sowohl eine Stunde, als auch sechs Stunden postoperativ signifikant geringer ist als bei normokalzämen Patienten. Allerdings entsprach der ermittelte PTH-Schwellenwert nicht der Normwertuntergrenze, wenngleich er für beide Zeitpunkte verwendet wurde. Die weiteren statistischen Berechnungen konzentrierten sich dann auf den PTH-Spiegel eine Stunde postoperativ und ergaben für den PTH-Schwellenwert 8 ng/l zur Detektion einer Hypokalzämie (iCa < 0,9 mmol/l) eine Sensitivität und Spezifität von 100%⁵³.

Schlottmann et al. untersuchten bei 106 Patienten die PTH-Abnahme-Zeitpunkte eine, drei und sechs Stunden postoperativ. Es zeigte sich hierbei kein statistisch signifikanter

Unterschied in Sensitivität und Spezifität der verschiedenen Zeitpunkte, allerdings scheint die Aussagekraft für die späteren Zeitpunkte geringfügig größer zu sein (Fläche unter der ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristics) für 1h: 0,89, für 3h: 0,9 und für 6h 0,91). Die Autoren entschieden sich im Hinblick auf eine frühzeitige Festlegung des Procedere bei möglichst hoher Genauigkeit der Vorhersagekraft einer symptomatischen oder biochemischen, postoperativen Hypokalzämie für die genauere Untersuchung des Zeitpunktes drei Stunden postoperativ ⁶⁸.

2014 untersuchten *Al Dhahri et al.* auf Grundlage der Ergebnisse einer Arbeit von 2010 ⁵⁵ 168 Patienten bezüglich der Aussagekraft des PTH-Abfalls prä- vs. postoperativ als Entscheidungskriterium für die Einleitung einer frühzeitigen Substitutionstherapie. Hierbei wurde der PTH-Abfall prä- zu einer Stunde postoperativ mit prä- zu sechs Stunden postoperativ verglichen, wobei beide Untersuchungsgegenstände eine ähnlich große Fläche unter der ROC-Kurve zeigten (0,96). Der PTH-Abfall erzielte hierbei eine deutlich bessere Aussagekraft als die Verwendung eines Schwellenwertes. Die Autoren entschieden sich daraufhin zur näheren Untersuchung des präoperativ zu einer Stunde postoperativen PTH-Abfalls, da hierbei eine noch frühzeitigere Entscheidung bezüglich des patientenspezifischen Procedere gefällt werden kann ⁶⁹.

Sieniawski et al. verglichen ebenfalls die PTH-Abnahmezeitpunkte eine und sechs Stunden postoperativ. Weder in der Aussagekraft des PTH-Absolutwertes noch bei der Auswertung des PTH-Abfalls zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Messzeitpunkten. Auch bestand kein statistisch signifikanter Unterschied in der Aussagekraft zwischen PTH-Absolutwert und –Abfall. Dennoch ist der sechs Stunden Zeitpunkt vor allem im Hinblick auf die Sensitivität des Absolutwertes etwas genauer (80% Sens. 1h vs. 92% 6h pOP). Zu Erwähnen ist allerdings, dass sich die ermittelten Schwellenwerte zu beiden Zeitpunkten sowohl beim PTH-Abfall (1h: 63,9% PTH-Abfall vs. 6h: 64,8% PTH-Abfall) als auch beim PTH-Absolutwert (1h: 1,12 pmol/l vs. 6h: 1,57 pmol/l) unterschieden ⁴⁷.

Die Entwicklung des PTH-Spiegels eine, sechs und 24 Stunden postoperativ und dessen Korrelation mit einer biochemischen Hypokalzämie 24 Stunden postoperativ wurde von *AlQahtani et al.* in einer Arbeit mit 149 Patienten untersucht. Hierbei zeigte sich eine relative Stabilität des PTH-Spiegels innerhalb dieses Zeitraumes mit geringfügiger Sensitivitätssteigerung bei jedem späteren Abnahmezeitpunkt. Allerdings

bestand bereits eine Stunde nach der Operation bei einem PTH-Spiegel $< 1,5$ pmol/l (entspricht Normwertuntergrenze) eine Sensitivität von 89% sowie eine Spezifität von 100% bezüglich der Vorhersagekraft einer biochemischen Hypokalzämie 24 Stunden postoperativ. Spätere Calciummessungen wurden allerdings nicht durchgeführt, sodass über eine nach dem ersten postoperativen Tag einsetzende Hypokalzämie keine Aussagen getroffen werden können ⁵⁶.

3.2.5.2.1.2 Eine Stunde versus 24 Stunden postoperativ bzw. POD1

Eine Interventionsstudie von *Yetkin et al.* untersuchte insgesamt 274 Patienten (Studiengruppe n=202 vs. Kontrollgruppe n=72) bezüglich einer frühzeitigen Calcium- und Vitamin D Substitution von Patienten mit PTH < 15 pg/ml eine Stunde postoperativ zur Prophylaxe einer postoperativen Hypokalzämie. In der Studiengruppe erfolgte außerdem der Vergleich der PTH-Spiegel eine Stunde postoperativ versus POD1. Hierbei ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den PTH-Spiegelmessungen zu diesen beiden Zeitpunkten ⁶⁶. Allerdings muss festgestellt werden, dass durch die frühzeitige Substitutionseinleitung gefährdeter Patienten, auf Grundlagen des PTH-Spiegels eine Stunde postoperativ, eine Verzerrung der Ergebnisse stattgefunden haben könnte.

In einer retrospektiven Studie mit 112 Patienten zeigten *Kim et al.*, dass die PTH-Spiegel sowohl eine Stunde postoperativ als auch an POD1 bei Patienten mit symptomatischer Hypokalzämie statistisch signifikant niedriger waren. Kein Patient mit einem PTH-Spiegel ≥ 10 pg/ml an einem der beiden Messzeitpunkte entwickelte eine symptomatische Hypokalzämie. Allerdings war es nicht möglich durch den PTH-Spiegel zu einem der beiden Zeitpunkte frühzeitig eine biochemische Hypokalzämie zu detektieren. Diese konnte jedoch durch eine Messung des ionisierten Calciumspiegels am ersten postoperativen Tag mit hoher Genauigkeit vorhergesagt werden. Es sollte erwähnt werden, dass alle Patienten routinemäßig mit Calcium substituiert wurden, was die Aussagekraft insbesondere der Calcium-Messungen nicht unerheblich einschränkt ⁴⁹.

Eine Arbeit mit großer Patientenzahl (n=196) wurde 2016 von *White et al.* veröffentlicht. In dieser wurde ebenfalls die Aussagekraft der PTH-Spiegel eine Stunde bzw. ein Tag postoperativ insbesondere bezüglich der Entwicklung einer

symptomatischen Hypokalzämie untersucht. Es zeigte sich eine äquivalente Aussagekraft der PTH-Spiegel zu diesen beiden Zeitpunkten. Die Genauigkeit ließ sich zudem durch die Berücksichtigung von Risikofaktoren (RFs) erhöhen. Ein PTH-Wert < 10 pg/ml an einem dieser beiden Zeitpunkte kombiniert mit einer zentralen Lymphknotendissektion (LND) und/oder einer Nebenschilddrüsenautotransplantation (NSD-AT) stellte somit ein hohes Risiko für die Entwicklung einer biochemischen und/oder symptomatischen Hypokalzämie dar (NPV: 98%)⁵¹. Kritisch zu sehen ist allerdings die extrem heterogene Substitution der Patienten, welche nicht nach einem speziellen Schema, sondern nach Einschätzung des Operateurs durchgeführt wurde. Es wurden 181 Patienten (92,3%) in unterschiedlicher Form substituiert, teilweise auch ohne Anhalt auf eine biochemische oder symptomatische Hypokalzämie. Dies macht eine Verzerrung der Inzidenzrate einer postoperativen Hypokalzämie sehr wahrscheinlich und somit eine Vergleichbarkeit des Studienergebnisses problematisch.

In einer prospektiven Studie mit 199 Patienten zeigten *Vescan et al.* sowohl eine Signifikanz des PTH Spiegels eine Stunde postoperativ als auch an POD1 bezüglich der Detektion einer postoperativen Hypokalzämie. Allerdings wurde nur erstgenannter Abnahmezeitpunkt genauer statistisch aufgearbeitet, da hier eine frühzeitige Entscheidung bezüglich des Procedere gefällt werden kann. Neben der unteren Normwertgrenze (1,6 pmol/l), die als Schwellenwert zur Entlassung nicht gefährdeter Patienten herangezogen wurde (95% der Patienten mit PTH 1h pOP $> 1,6$ pmol/l blieben normokalzäm), legten die Autoren einen weiteren Schwellenwert fest. 99% der Patienten mit einem PTH-Spiegel eine Stunde postoperativ $< 1,1$ pmol/l entwickelten eine postoperative Hypokalzämie, weswegen eine frühzeitige Substitution dieser Patienten in Erwägung gezogen werden sollte. Aufgrund der relativ großen Kohorte und der sehr selektiven Substitution (nur Patienten mit $iCa < 0,95$ mmol/l und/oder Hypokalzämiesymptomen) sowie der beiden Schwellenwerte zur Optimierung der Sensitivität und Spezifität, zeichnet sich die Arbeit durch eine fundierte Aussagekraft aus³⁶.

2006 verglichen *Roh et al.* eine intraoperative PTH-Bestimmung mit den Abnahmezeitpunkten eine Stunde postoperativ und POD1. Es zeigte sich hierbei eine starke Korrelation und eine signifikante Aussagekraft aller drei Zeitpunkte bezüglich der Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie ($iCa < 1,0$ mmol/l u/o Hypokalzämiesymptome). Allerdings korrelierten eine Stunde postoperativ und POD1

etwas stärker miteinander als die intraoperative Abnahme mit den postoperativen Zeitpunkten. Dabei sollte jedoch erwähnt werden, dass intraoperativ ein anderes Testverfahren verwendet wurde. Auch lagen die ermittelten Schwellenwerte bei beiden Testverfahren oberhalb der unteren Normwertgrenzen. Eine statistische Aufarbeitung fand vor allem im Vergleich der intraoperativen Abnahme zur PTH-Bestimmung eine Stunde postoperativ statt. Zur Optimierung der Aussagekraft wurde letztendlich eine Kombination aus Schwellenwert und PTH-Abfall intraoperativ empfohlen⁵⁰.

3.2.5.2.2 Vier versus 24 Stunden postoperativ bzw. POD1

Filho et al. veröffentlichten 2018 eine prospektive Studie mit 101 Patienten, in der die Untersuchung der PTH-Abnahmezeitpunkte vier Stunden postoperativ und POD1 im Zentrum stand. Allerdings variierte die erste PTH-Abnahme zwischen einer und vier Stunden, wobei der Mittelwert der Abnahmen bei vier Stunden lag. Abhängig vom Zeitpunkt der Operation variierte der zweite Abnahmezeitpunkt zwischen 16-22 Stunden postoperativ. Der Vergleich der ROC-Kurven beider Zeitpunkte zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied in ihrer Aussagekraft bezüglich der Entwicklung einer Hypokalzämie ($cCa < 8,0$ mg/dl u/o Hypokalzämiesymptome). Gleichwohl wurden unterschiedliche Schwellenwerte ermittelt. Beim ersten Abnahmezeitpunkt lag dieser bei 19,55 pg/ml und beim zweiten bei 14,35 pg/ml. Somit befand sich der Schwellenwert an POD1 näher an der Normwertuntergrenze von 15 pg/ml des verwendeten Testverfahrens⁴⁴.

Eine retrospektive Arbeit von 2014 untersuchte explizit die Vergleichbarkeit der PTH-Abnahmezeitpunkte vier Stunden postoperativ versus POD1 (6 Uhr morgens) bezüglich der frühzeitigen Identifikation von Patienten, die postoperativ eine Hypokalzämiesymptomatik entwickelten. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede in der Sensitivität und im negativen Vorhersagewert (NPV) beider Zeitpunkte (98% respektive 95%). Lediglich die Spezifität vier Stunden postoperativ war marginal besser (90% vs. 86%), was jedoch keine statistische Signifikanz aufwies. Zu bemängeln wäre allerdings, dass alle Patienten mit einem PTH-Spiegel < 10 pg/ml an mindestens einem der Messzeitpunkte mit Calcium substituiert wurden, was das Auftreten von Hypokalzämiesymptomen möglicherweise verhindert und somit die Ergebnisse verfälscht haben könnte⁵⁴.

Lombardi et al. untersuchten 2004 in einer Arbeit mit 53 Patienten die PTH-Spiegel zu den Zeitpunkten SC, zwei, vier, sechs, 24 und 48 Stunden postoperativ und ermittelten deren Aussagekraft bezüglich der Entwicklung einer biochemischen ($\text{Ca} < 8,0 \text{ mg/dl}$) und/oder symptomatischen Hypokalzämie. Es zeigte sich zu allen Zeitpunkten ein verminderter PTH-Spiegel in der Gruppe der hypokalzämischen Patienten. Ein iPTH-Spiegel (intakter PTH-Spiegel) $< 10 \text{ pg/ml}$ vier, sechs, 24 und 48h pOP war 100% sensitiv, spezifisch und genau für das Auftreten einer symptomatischen Hypokalzämie. Allerdings war die Aussagekraft bezüglich einer biochemischen Hypokalzämie vier und sechs Stunden postoperativ am höchsten. Für einen Schwellenwert von 10 pg/ml bestand eine Sensitivität, Spezifität und Genauigkeit von 94%, 100% und 98%¹⁸. Zu bemängeln ist allerdings die kleine Patientenzahl. Zudem ist anzumerken, dass eine große prospektive Folgestudie 2006 mit 523 Patienten diese guten Ergebnisse der vier Stunden PTH-Messung nicht bestätigen konnte.⁴¹

2007 veröffentlichten *Sywak et al.* eine Studie, in welcher prospektiv 100 Patienten bezüglich der Vorhersagekraft einer biochemischen Hypokalzämieentwicklung ($\text{cCa} < 2,0 \text{ mmol/l}$) durch Messungen der PTH-Spiegel vier und 23 Stunden postoperativ untersucht wurden. Die Patienten wurden bis zum zweiten postoperativen Tag nur bei Symptomentwicklung substituiert. Obgleich die Vier-Stunden-Abnahme eine etwas höhere Sensitivität zeigte, bestand kein signifikanter Unterschied in der Genauigkeit der beiden Messzeitpunkte. Zur Optimierung der Sensitivität und Spezifität erfolgte die Festlegung von zwei Schwellenwerten, wobei der Obere (10 ng/l) als Grenze für die frühzeitige sichere Entlassung wenig gefährdeter Patienten fungierte, während der Untere (3 ng/l) als Indikator zur Einleitung einer zusätzlichen Substitution mit Vitamin D diente. Normwerte wurden in diesem Artikel nicht angegeben. Zudem ist kritisch zu betrachten, dass alle Patienten nach der letzten Blutentnahme standardmäßig mit Calcium substituiert wurden⁷².

3.2.5.2.3 Sechs Stunden versus spätere postoperative Zeitpunkte

Mehrere aufeinander aufbauende Arbeiten von *Payne et al.* erarbeiteten eine Vergleichbarkeit der PTH- und Calcium-Spiegel sechs und zwölf Stunden postoperativ. Insgesamt wurde in der ersten Arbeit festgestellt, dass ein PTH Schwellenwert $\geq 28 \text{ ng/ml}$ in Kombination mit einem Calcium-Spiegel $> 2,14 \text{ mmol/l}$ abgenommen zwölf Stunden postoperativ eine sichere Identifikation der Patienten gewährleistet,

welche nicht gefährdet sind eine postoperative Hypokalzämie zu entwickeln ⁷⁶. Anschließend wurde auf Grundlage dieser Erkenntnisse ein neues Protokoll eingeführt, in welchem zudem eine frühzeitige Substitution gefährdeter Patienten in Abhängigkeit zum eine Stunde postoperativ abgenommenen PTH-Spiegel stattfand. Dieses Protokoll wurde mit einer Kontrollgruppe vor Einführung desselben verglichen (jeweils 60 Patienten in Studien- und Kontrollgruppe). Es konnte gezeigt werden, dass mit dem neuen Protokoll eine sichere, frühzeitige Entlassung eines Großteils der Patienten möglich war und zudem durch die zeitnahe Substitution gefährdeter Patienten die postoperative Hypokalzämierate sank ⁷⁷. In einer weiteren Arbeit wurden nun diese Kriterien bei 70 Patienten zu einem Abnahmezeitpunkt sechs Stunden postoperativ untersucht. Hierunter konnte eine hundertprozentige Spezifität und ein positiver prädiktiver Wert (PPV) von 100% bezüglich der Detektion von Patienten ohne postoperative Hypokalzämie erreicht werden, sodass diese noch am Operationstag entlassen werden konnten ⁷³. Im selben Jahr wurde eine weitere Studie veröffentlicht, welche diese Kriterien erneut mit einer PTH-Messung eine Stunde postoperativ kombinierte. In dieser Arbeit indizierte ein PTH-Spiegel eine Stunde postoperativ $\leq 8,0$ ng/l den frühzeitigen Beginn einer Substitution mit Calcium und Vitamin D. Dieses Protokoll wurde ebenfalls mit einer Kontrollgruppe verglichen, bei welcher Entscheidungen bezüglich der Behandlung und Entlassung der Patienten ausschließlich unter Einbeziehung von Calciummessungen sechs, zwölf und 20 Stunden postoperativ gefällt wurden (n=46 in Kontroll- bzw. Studiengruppe). Es zeigte sich eine niedrigere Hypokalzämierate, ein kürzerer stationärer Aufenthalt, weniger Blutentnahmen und eine Kostenreduktion in der Studiengruppe ⁷⁵. So konnten *Payne et al.* belegen, dass der von ihnen ermittelte PTH-Schwellenwert in Kombination mit dem Calciumspiegel sowohl sechs als auch zwölf Stunden postoperativ nicht hypokalzämiegefährdete Patienten sicher detektieren kann und diese beiden Zeitpunkte somit vergleichbar sind.

Al-Dhahri et al. verglichen in einer retrospektiven Arbeit mit 79 Patienten PTH-Messungen sechs, zwölf, 20, 32 und 44 Stunden postoperativ und belegten keinen signifikanten Unterschied in der Genauigkeit der Vorhersagekraft einer symptomatischen postoperativen Hypokalzämie zu den unterschiedlichen Zeitpunkten. Sie entschieden sich daher für die genauere Untersuchung der Sechs-Stunden-Messung, um auf Grundlage des Ergebnisses frühzeitig eine Substitutionstherapie respektive sichere Entlassung der Patienten durchführen zu können. Hierbei lag der

ermittelte Schwellenwert mit 1,7 pmol/l nur knapp über der Normwertuntergrenze von 1,6 pmol/l. Durch eine Kombination mehrerer PTH-Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten konnte keine Verbesserung der Aussagekraft erreicht werden ⁵⁵.

Arer et al. konnten zeigen, dass alle drei untersuchten Zeitpunkte (6, 12, 24h) eine postoperative Hypokalzämie suffizient vorhersagen, wobei bei zwölf und 24 Stunden postoperativ eine bessere Aussagekraft ohne statistisch signifikante Unterschiede zur Sechs-Stunden-Messung festgestellt wurde ⁶⁷. Dies scheint vor allem in Bezug auf die Entwicklung einer symptomatischen Hypokalzämie relevant zu sein. Zu bemerken ist, dass diese serienmäßigen PTH-Kontrollen nur in der Kontrollgruppe (n=53) durchgeführt wurden. Die Studiengruppe (n=53) wurde routinemäßig ohne weitere Laborkontrollen in der frühen postoperativen Phase mit Calcium substituiert und erst am siebten postoperativen Tag ambulant laborchemisch und klinisch untersucht.

2013 erarbeiteten *Kim et al.* an einer Gruppe von 108 Patienten die Aussagekraft der PTH-Spiegel präoperativ, SC, sechs, zwölf, 24, 48 und 72 Stunden postoperativ bezüglich der Entwicklung von Hypokalzämiesymptomen. Mit Ausnahme der präoperativen und SC-Messung konnte bei allen weiteren Messungen eine statistische Signifikanz bezüglich der Vorhersage einer symptomatischen Hypokalzämie gefunden werden. Zur Berechnung des Schwellenwertes konzentrierten sich die Autoren auf den ersten signifikanten Zeitpunkt (6h), da hierbei frühzeitig das weitere Vorgehen festgelegt werden kann ⁴⁸.

Eine Arbeit mit 112 Patienten von *Pisanu et al.* propagiert einen Sechs-Stunden-PTH-Spiegel in Kombination mit einem 24-Stunden-Calciumspiegel als aussagekräftigsten Indikator einer postoperativen biochemischen Hypokalzämie (Sens. und Spez. 100%). Hierbei wurde zudem 24 und 48 Stunden postoperativ eine PTH- und Calcium-Messung durchgeführt. Die Sensitivität war mit 84,8% zu beiden Zeitpunkten (6 und 24h) identisch, während die Spezifität sechs Stunden postoperativ geringfügig höher lag (93,7% vs. 91,1%). Der ermittelte Schwellenwert sechs Stunden postoperativ lag näher an der Normwertuntergrenze von 12 pg/ml (6h: 12,1 pg/ml; 24h: 13,7 pg/ml). Die sehr selektive Substitution von ausschließlich symptomatischen Patienten mit einem Calciumspiegel < 8,0 mg/dl ist zudem positiv anzumerken ⁷⁴.

Zusammenfassend zeigen von den 21 Studien, die hier analysiert wurden, 19 Arbeiten (90,5%) keinen relevanten Unterschied bezüglich der Vorhersagekraft der postoperativen Parathormonbestimmung zur Detektion eines postoperativen Hypoparathyreoidismus. Diese waren in 15 Fällen (79%) prospektiv angelegt und umfassen ein Gesamtkollektiv von 2.212 Patienten. Die beiden Arbeiten, die dieser Einschätzung entgegenstehen, liegen lediglich als Konferenz-Abstracts vor und können somit ihre Ergebnisse nicht nachhaltig belegen. Damit erscheint eine Bestimmung des Parathormonspiegels bereits in den ersten sechs postoperativen Stunden gleichwertig verglichen mit einer PTH-Abnahme am ersten postoperativen Tag bzw. nach 24 Stunden (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Übersicht über die Arbeiten, welche eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Zeitpunkte postoperativer PTH-Bestimmungen untereinander zur Detektion einer postoperativen Hypokalzämie unterstützen

Autor	Erscheinungsjahr	Studien-design	Patientenzahl	Zeitpunkte der Messung	Definition HC	SW=NW	Anmerkung
Lam & Kerr ⁵³	2003	prospektiv	40	1, 6h	iCa<0,9mmol/l	nein	Konzentration auf 1h
Schlottmann et al. ⁶⁸	2015	prospektiv	106	1, 3, 6h	iCa<1,09mmol/l oder HC-Symptome	/	je später, desto genauer; Fokus: 3h
Al-Dhahri et al. ⁶⁹	2014	prospektiv	168	1,6h	cCa<2,0mmol u/o HC-Symptome	nein	hoher Anteil von Pat. mit Vitamin D Mangel
Sieniawski et al. ⁴⁷	2016	prospektiv	142	1, 6h	PTH<NW + Ca<2,0mmol/l o. HC-Symptomen	nein	Fokus auf 6h, da etwas genauer ohne stat. sign.
AlQahtani et al. ⁵⁶	2014	nicht klar	149	1, 6, 24h	iCa<1,1mmol/l HC-Symptome	ja	etwas genauer je später der Zeitpunkt
Yetkin et al. ⁶⁶	2016	prospektiv	202 (SG) +72 (KG)	1, 24h	Ca<8,0mg/dl u/o HC-Symptome	ja	frühzeitige Substitution der Studiengruppe!
J. H. Kim, Chung, & Son ⁴⁹	2011	retrospektiv	112	1h, POD1	iCa<1,05mmol/l u/o HC-Symptome	ja	1h PTH bessere Sens. für sympt. HC als POD1
White et al. ⁵¹	2016	prospektiv	196	1h, POD1	Fokus: HC-Symptome (auch: Ca<8,0mg/dl)	nein	sehr heterogene Substitution
Vescan et al. ³⁶	2005	prospektiv	199	1h, POD1	iCa<0,95mmol/l u/o HC-Symptome	Gruppenbildung	Fokus: 1h; Def. HC über Substitution
Roh & Park ⁵⁰	2006	prospektiv	92	SC, 1h, POD1	iCa<1,0mmol/l u/o HC-Symptome	nein	Vergleich SC und 1h mit Fokus auf SC
Filho et al. ⁴⁴	2018	prospektiv	101	1-4h (Median: 4h), POD1	cCa<8,0mg/dl u/o HC-Symptomatik	nein	SW POD1 näher am NW
Carr et al. ⁵⁴	2014	retrospektiv	77	4h, POD1	HC-Symptome	keine NW-Angaben	Substitution abhängig vom PTH-Spiegel ->Verfälschung
Lombardi et al. ¹⁸	2004	prospektiv	53	SC, 2, 4, 6, 24, 48h	Ca<8,0mg/dl u/o HC-Symptome	nein	keine Verifizierung des 4h-Ergebnis bei großer Kohorte ⁴¹
Sywak et al. ⁷²	2007	prospektiv	100	4, 23h	cCa<2,0mmol/l	Gruppenblg. ohne NW-Angaben	Entscheidung Vit D Subst. als Untersuchungsgegenstand
Payne et al. ^{73,76}	2003; 2005	prospektiv	2003: 54 2005: 70	2003: 12h 2005: 6h	cCa<1,9mmol/l u/o HC-Symptome	nein	gleiche SW für 2 Zeitpunkte in 2 Studien
Al-Dhahri et al. ⁵⁵	2010	retrospektiv	79	6, 12, 20, 32, 44h	cCa<1,9mmol/l u/o HC-Symptome	nein	keine Verbesserung der Aussagekraft bei Kombination der Zeitpunkte
Arer et al. ⁶⁷	2017	randomisiert prospektiv	106	6, 12, 24h	HC-Symptome	ja	Randomisierung bezüglich prophylaktischer Ca-Subst.
J.P. Kim et al. ⁴⁸	2013	prospektiv	108	SC, 6, 12, 24, 48, 72h	HC-Symptome	nein (keine NW-Angaben)	Fokus auf 6h in der SW-Berechnung
Pisanu et al. ⁷⁴	2013	prospektiv	112	6, 24, 48h	Ca<8,0mg/dl +/- HC-Symptome	nein	6h etwas besser und früher; zudem SW näher am NW

3.2.5.3 Metaanalyse zum Vergleich einer frühen versus einer späten postoperativen PTH-Abnahme

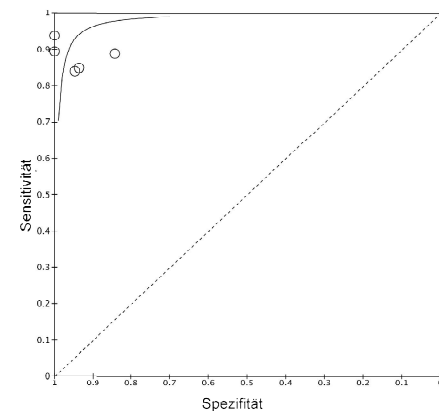
Um die Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Abnahmezeitpunkte statistisch zu belegen, wurden auch hier, mit den Rohdaten ausgewählter Arbeiten, Forest plots für die in den Studien verglichenen postoperativen Abnahmezeitpunkte durchgeführt. In der statistischen Analyse wurde eine späte PTH-Abnahme, welche 24 Stunden postoperativ bzw. an POD1 stattfand, mit einer frühen PTH-Kontrolle zwischen ein bis sechs Stunden nach der Operation verglichen. Hierfür konnten die Daten aus fünf Arbeiten ^{18,44,56,72,74} extrahiert und durch Berechnung mittels Forest plots verglichen werden (**Abbildung 9**). Eine Biasbewertung der inkludierten Arbeiten geht aus **Suppl. Tabelle 9** hervor.

Hierbei zeigte sich für das frühe Zeitfenster eine Gesamtsensitivität von 88% (95%-KI von 0,81 bis 0,92) und eine Spezifität von 97% (95%-KI von 0,87 bis 1,00) bezüglich der Detektion eines postoperativen Hypoparathyreoidismus. Die Analyse des späten Abnahmezeitpunktes errechnete eine Gesamtsensitivität von 89% (95%-KI von 0,81 bis 0,94) und eine Spezifität von 98% (95%-KI von 0,86 bis 1,00). Somit konnten für beide Zeiträume bei der Detektion des postoperativen Hypoparathyreoidismus nahezu gleich hohe Sensitivitäts- und Spezifitätswerte mit kleinen 95%-KI-Bereichen ermittelt werden, was die in Kapitel 3.2.5 dargelegte Schlussfolgerung der Vergleichbarkeit der unterschiedlichen postoperativen Zeitpunkte schon ab einer Stunde postoperativ auch statistisch belegt. Die daraus resultierende frühzeitige Erkennung einer potenziellen Hypokalzämie ermöglicht eine zeitnahe Substitution gefährdeter Patienten, sodass insbesondere die Entwicklung von Hypokalzämiesymptomen verhindert oder zumindest abgemildert werden kann. Die bereits dargelegten zehn Artikel, welche den prädiktiven Wert einer PTH-Messung eine Stunde postoperativ im Vergleich zu späteren Kontrollen untersuchten, stützen diese Erkenntnis ebenfalls ^{36,47,49-51,53,56,66,68,69}.

A PTH-Abnahme 1-6 Stunden postoperativ

Studie	KP	FP	FN	KN	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)
AlQahtani 2014	34	0	4	111	0.89 [0.75, 0.97]	1.00 [0.97, 1.00]		
Filho 2018	21	4	4	72	0.84 [0.64, 0.95]	0.95 [0.87, 0.99]		
Lombardi 2004	15	0	1	37	0.94 [0.70, 1.00]	1.00 [0.91, 1.00]		
Pisanu 2013	28	5	5	74	0.85 [0.68, 0.95]	0.94 [0.86, 0.98]		
Sywak 2007	16	13	2	69	0.89 [0.65, 0.99]	0.84 [0.74, 0.91]		

Bivariate Zusammenfassung
 Sensitivität 0.8763 [0.805, 0.924]
 Spezifität 0.9726 [0.8741, 0.9945]



B PTH-Abnahme 24 Stunden postoperativ / erster postoperativer Tag (POD1)

Studie	KP	FP	FN	KN	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)
AlQahtani 2014	36	0	2	111	0.95 [0.82, 0.99]	1.00 [0.97, 1.00]		
Filho 2018	22	1	3	75	0.88 [0.69, 0.97]	0.99 [0.93, 1.00]		
Lombardi 2004	14	0	2	37	0.88 [0.62, 0.98]	1.00 [0.91, 1.00]		
Pisanu 2013	28	7	5	72	0.85 [0.68, 0.95]	0.91 [0.83, 0.96]		
Sywak 2007	15	14	3	68	0.83 [0.59, 0.96]	0.83 [0.73, 0.90]		

Bivariate Zusammenfassung
 Sensitivität 0.8865 [0.8048, 0.9368]
 Spezifität 0.9819 [0.8586, 0.9979]

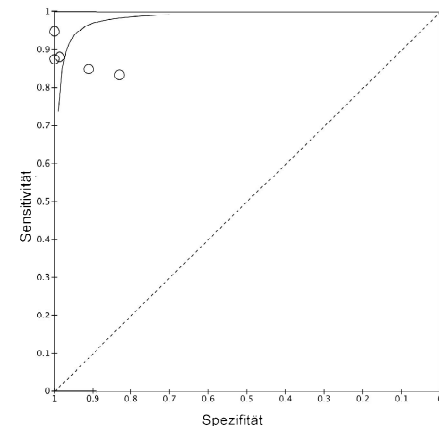


Abbildung 9: Forest Plots für Studien, welche eine frühe PTH-Abnahme vs. einer späten PTH-Bestimmung vergleichen; FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, KN: korrekt negativ, KI: Konfidenzintervall, KP: korrekt positiv

3.3 Der einfache Schwellenwert als frühzeitiges Diagnostikum einer postoperativen Hypokalzämie bzw. Hypoparathyreoidismus nach Schilddrüsenoperation

Nachdem im vorherigen Kapitel der Einfluss der verschiedenen Abnahmezeitpunkte des PTH-Spiegels diskutiert wurde, soll nun auf die unterschiedliche Höhe der ermittelten Schwellenwerte und deren Aussagekraft bezüglich der Detektion einer postoperativen Hypokalzämie eingegangen werden. Diese stellen somit die Grundlage für die Indikationsstellung einer Substitutionstherapie dar. Bei Verwendung verschiedener Testverfahren mit unterschiedlichen Normwertgrenzen in den einzelnen Arbeiten, was somit einen Einfluss auf die Höhe des jeweils errechneten Schwellenwertes hat, soll zunächst ein kurzer Überblick über die entsprechenden Normwertuntergrenzen (NWUG) vermittelt werden.

3.3.1 Normwertangaben Parathormon

Da in den unterschiedlichen Untersuchungen eine Vielzahl von Testverfahren zur PTH-Bestimmung Verwendung fanden, ist erwartungsgemäß die Angabe der NWUG sehr heterogen (**Abbildung 10**). Zudem fanden sich in 91 der 188 näher untersuchten Arbeiten keine klaren Normwertangaben. In zwei Studien wurden jeweils zwei verschiedene Testverfahren mit unterschiedlichen Normwertgrenzen untersucht^{37,50}. Zur Detektion eines postoperativen Hypoparathyreoidismus ist vor allem die NWUG interessant, weswegen die obere Normwertgrenze im folgenden Überblick vernachlässigt wird.

Insgesamt fanden 10pg/ml und 15 pg/ml in jeweils 25 Arbeiten am häufigsten als untere Normwertgrenze Verwendung. Der Wert 1,6 pmol/l, der umgerechnet etwa 15 pg/ml entspricht, wurde in zehn Studien als NWUG festgelegt, während 12 pg/ml ebenfalls relativ häufig, nämlich in 14 Arbeiten als NWUG angegeben wurde. Bei sechs Studien betrug die NWUG 14 pg/ml und bei weiteren vier Arbeiten 11 pg/ml. Weitere seltene untere Normwertgrenzen waren 7 pg/ml, 8 pg/ml und 13 pg/ml mit Verwendung in jeweils zwei Studien, sowie 6 pg/ml, 9,5 pg/ml, 14,9 pg/ml, 17 pg/ml, 25 pg/ml,

1,0 pmol/l, 1,2 pmol/l, 1,3 pmol/l und 1,5 pg/ml, welche in jeweils einer Arbeit angeführt wurden.

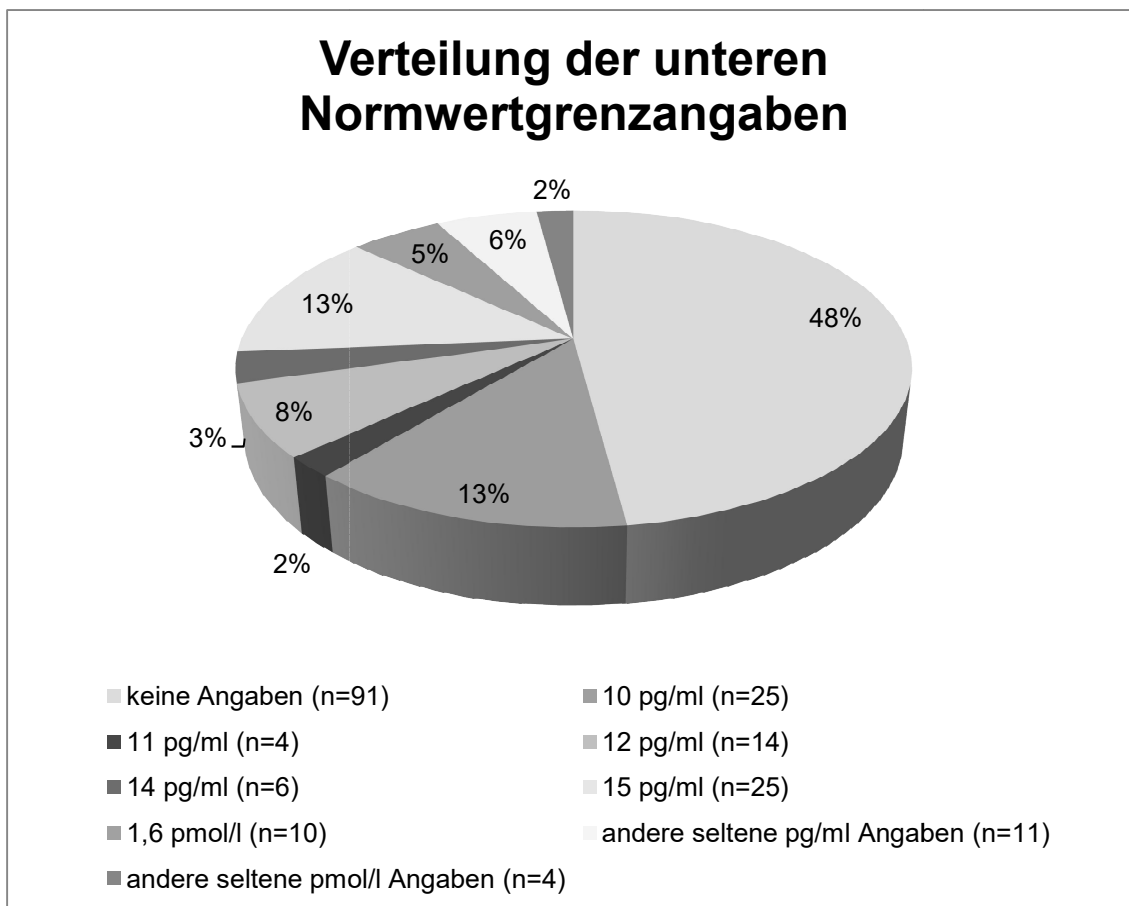


Abbildung 10: Angaben der unteren Normwertgrenze in den hier untersuchten Arbeiten

3.3.2 Schwellenwertermittlung Parathormon

Es konnten 81 Arbeiten selektiert werden, in welchen versucht wurde einen möglichst idealen Schwellenwert des PTH-Spiegels zur Detektion eines postoperativen Hypoparathyreoidismus zu ermitteln. Hierbei lag jedoch bei neun Studien nur die Zusammenfassung vor. In lediglich acht Arbeiten entsprach der postulierte PTH-Schwellenwert der im Testverfahren angegebenen unteren Normwertgrenze, wobei in einer Arbeit bei einer NWUG von 12 pg/ml, 12,1 pg/ml als Schwellenwert angegeben wurde⁷⁴, weshalb sie ebenfalls dieser Kategorie zugeordnet wurde.

Wie in **Suppl. Tabelle 10** aufgelistet, wurden somit in den untersuchten Arbeiten insgesamt 40 verschiedene Schwellenwerte ermittelt. Es sollte jedoch erwähnt werden,

dass 14 Studien zwei Schwellenwerte festlegten. Dies geschah dreimal aufgrund der Ermittlung unterschiedlicher Schwellenwerte zu zwei verschiedenen Zeitpunkten^{44,47,71}. In einer weiteren Arbeit wurden die Messungen durch zwei verschiedene Testverfahren mit dementsprechend unterschiedlichen Schwellenwervergebnissen durchgeführt⁵⁰. Desweiteren erfolgte in zehn Studien die Festlegung von zwei Schwellenwerten, welche durch Risikogruppenbildung zur Optimierung der Aussagekraft beitrugen^{36,53,72,78-84}. In zwei weiteren Arbeiten wurden sogar vier Schwellenwerte ermittelt. Bei *Galy-Bernadoy et al.* wurden sowohl zwei verschiedene Testverfahren verwendet, als auch eine Risikogruppenbildung zur Optimierung der Aussagekraft für jedes dieser Messsysteme durchgeführt³⁷. Bei *Nourelidine et al.* wurde im Zuge der Risikogruppenbildung zur Optimierung der Aussagekraft zusätzlich zwischen Männern und Frauen unterschieden und entsprechende Schwellenwerte ermittelt⁴⁰. Zuletzt untersuchte eine weitere Studie zwei Schwellenwerte, die jedoch beide laut Autoren keine ausreichend guten Ergebnisse lieferten, sodass keine Festlegung auf einen Wert stattfand⁸⁵.

Wie durch den Überblick der ermittelten Schwellenwerte gut nachvollziehbar, kann unter Berücksichtigung der Gesamtzahl der Arbeiten kein bestimmter Schwellenwert als eindeutiger Indikator zur Detektion einer postoperativen Hypokalzämie festgelegt werden. Von den insgesamt 40 verschiedenen Schwellenwerten waren die Werte 10 pg/ml (n=17), 15 pg/ml (n=10) und 20 pg/ml (n=7) insgesamt 34mal zumindest Teil des Ergebnisses. Unter Hinzunahme der Arbeiten, welche zwar nicht explizit den aussagekräftigsten Schwellenwert bestimmten, aber einen dieser drei Schwellenwerte als Untersuchungsgegenstand festlegten, wurde die konkrete Aussagekraft eines einfachen Schwellenwertes näher untersucht. Hierbei fanden sich 29 Studien, welche den SW 10 pg/ml, 19, die den SW 15 pg/ml und 7, die den SW 20 pg/ml beleuchteten.

3.3.2.1 Betrachtung des PTH-Schwellenwertes 10 pg/ml

Unter den 29 Arbeiten, welche sich auf einen Schwellenwert (SW) von 10 pg/ml beriefen, wurde dieser in 17 Studien direkt ermittelt. In zehn Arbeiten entsprach der untersuchte SW von 10 pg/ml der NWUG.

In sieben Arbeiten wurden zwei Schwellenwerte zur Optimierung der Aussagekraft durch Risikogruppenbildung angegeben. Hiervon entsprach jeweils ein SW 10 pg/ml

38,54,72,82-84,86. Bei *Nourelidine et al.* wurden sogar vier Schwellenwerte ermittelt, da die Risikogruppen nochmals nach Geschlecht unterschieden wurden ⁴⁰.

Grodski et al. untersuchten ein Substitutionsprotokoll unter Einbeziehung von zwei PTH-SWs und Calciumspiegel ⁸⁷. Drei weitere Studien erreichten eine Optimierung der Risikoeinschätzung durch Kombination des frühpostoperativen PTH-Spiegels (SW 10 pg/ml) mit dem Calciumspiegel an POD1 ^{41,49,88}. Eine Kombination von PTH-Spiegel mit PTH-Abfall prä- versus postoperativ erzielte in zwei Arbeiten die besten prognostischen Ergebnisse ^{89,90}, während *Warren et al.* den postoperativen PTH-Spiegel im Aufwachraum mit einem PTH-Anstieg von intra- nach postoperativ kombinierten ⁹¹.

Es beschäftigten sich 16 der 28 Studien, in denen der SW 10 pg/ml Verwendung fand, auch explizit mit dessen alleiniger Aussagekraft bezüglich des Risikos eine postoperative Hypokalzämie zu erleiden. Einen entsprechenden Überblick zeigt **Tabelle 4.**

Vier Arbeiten sind aufgrund einer standardmäßigen Calciumsubstitution aller Patienten in der Studiengruppe ^{86,92,93} bzw. durch eine äußerst heterogene, sehr breite und nicht nach einem klaren Schema durchgeführte Substitution durch den jeweiligen Chirurgen ⁵¹ als nicht vergleichbar einzustufen. Insbesondere kann eine Verschleierung potentieller Hypokalzämien durch die unselektierte Substitution aller Patienten nicht ausgeschlossen werden. Dennoch bleibt anzumerken, dass alle vier Arbeiten die Aussagekraft des Schwellenwertes 10 pg/ml bezüglich der Detektion einer postoperativen Hypokalzämie als suffizient einordneten. *White et al.* empfahlen allerdings weitere Risikofaktoren (Lymphadenektomie und Nebenschilddrüsentransplantation) in die Bewertung einfließen zu lassen ⁵¹. *Riaz et al.* attestierten dem SW 10 pg/ml ebenfalls eine gute Aussagekraft in der Detektion einer postoperativen Hypokalzämie ⁹⁴. Da allerdings weder eine klare Definition der Hypokalzämie noch das verwendete Substitutionsschema angegeben wurde, entzieht sich dieses Ergebnis ebenfalls einem Vergleich mit anderen Arbeiten.

Insgesamt konnten nach den erläuterten Einschränkungen o.g. Studien elf Arbeiten für den SW 10 pg/ml miteinander verglichen werden. Hiervon vertraten acht Studien die Einschätzung, dass der alleinige SW 10 pg/ml eine ausreichend gute Prognose

bezüglich des postoperativen Hypokalzämierisikos treffen kann ^{17,18,49,78,95-98}, während drei Arbeiten dieser Aussage widersprachen ^{41,85,99}. Der Zeitpunkt der PTH-Abnahme variierte in den aufgeführten Studien zwischen der Anlage der Hautnaht und dem ersten postoperativen Tag, wobei der Großteil eine Abnahme zwischen einer und sechs Stunden postoperativ durchführte. Untersucht wurden sowohl das Auftreten von Hypokalzämiesymptomen, als auch das einer biochemischen Hypokalzämie, meist definiert als $\text{Ca} < 2,0 \text{ mmol/l}$ bzw. $< 8,0 \text{ mg/dl}$, sowie die Kombination aus biochemischer und symptomatischer HC.

Vier Arbeiten konzentrierten sich auf das Auftreten von Hypokalzämiesymptomen, was eine gewisse Vergleichbarkeit untereinander zulässt. *Gentileschi et al.* konnten in einer prospektiven Studie mit 119 Pat. bei Anwendung des Schwellenwertes 10 pg/ml eine Sensitivität von 100% bei der Detektion von Patienten mit Hypokalzämiesymptomen verzeichnen ⁹⁷. Diese Aussage bestätigten *Kim et al.* in einer retrospektiven Arbeit mit 112 Patienten ⁴⁹. Allerdings zeigte der PTH-SW eine Stunde postoperativ eine schlechtere Vorhersagekraft für eine biochemische Hypokalzämie als der Calciumspiegel an POD1. Zwei weitere Studien zeigten ebenfalls gute Ergebnisse ohne jedoch alle Patienten mit Hypokalzämiesymptomen detektieren zu können. *Richards et al.* kamen in ihrer prospektiven Arbeit bei jedoch recht kleiner Kohorte von 30 Patienten auf eine Sensitivität von 80% ⁹⁵, während *Cayo et al.* aufzeigten, dass 46% der Patienten mit PTH-Spiegeln $< 10 \text{ pg/ml}$ an POD1 Hypokalzämiesymptome entwickelten ⁷⁸. Dem standen 10% der Patienten entgegen, welche trotz PTH-Spiegel $> 10 \text{ pg/ml}$ eine symptomatische Hypokalzämie aufwiesen, welche jedoch in allen Fällen leicht und mit ambulanter Calciumsubstitution zu therapieren war. Es erfolgte zudem eine Randomisierung der Substitution in Abhängigkeit vom POD1 PTH-Spiegel.

Eine gute Vorhersagekraft bezüglich einer biochemischen Hypokalzämie (Serumcalcium $< 2,0 \text{ mmol/l}$) konnten *Barczyński et al.* in einer prospektiven Arbeit mit 200 Patienten und einem PTH-Abnahmezeitpunkt vier Stunden postoperativ nachweisen (Sens. 95%, Spez. 99%). Aufgrund des Studiendesigns, der guten Kohortengröße, der Untersuchung verschiedener Zeitpunkte, Schwellenwerte und Verhältnisse des PTH-Abfalls, sowie durch die äußerst selektive Substitution der Patienten (Substitution nur bei Symptomen oder deutlicher biochemischer Hypokalzämie von $\text{Ca} < 1,8 \text{ mmol/l}$) kann von einer guten Aussagekraft der Arbeit ausgegangen werden. *Abdullah et al.* konzentrierten sich in ihrer retrospektiven Arbeit

mit 57 thyreoidektomierten oder komplettierten Patienten ebenfalls auf die Detektion einer biochemischen Hypokalzämie ($\text{Ca} < 8,4 \text{ mg/dl}$) an POD1. Zwar lässt sich aus ihren Ergebnissen eine sehr hohe Spezifität (100%) errechnen, doch bleibt die Sensitivität (81,3%) hinter der der vorgenannten Arbeit zurück. Zudem ist die geringe Patientenzahl neben dem retrospektiven Studiendesign kritisch anzumerken⁹⁸.

Insgesamt fünf Arbeiten beschäftigten sich sowohl mit der Vorhersage einer symptomatischen als auch einer biochemischen Hypokalzämie durch den SW 10 pg/ml. Hierunter bewerteten zwei Studien den alleinigen SW als gutes Instrument zur frühzeitigen Detektion, während die Ergebnisse der drei übrigen Arbeiten dieser Einschätzung widersprachen. *Inversini et al.* zeigten in ihrer retrospektiven Arbeit mit 260 thyreoidektomierten oder komplettierten Patienten dass ein drei bis sechs Stunden postoperativ abgenommener PTH-Spiegel stark mit dem Calciumspiegel 24 und vor allem 48 Stunden postoperativ korreliert (Spez. 83%; Genauigkeit 76%). Dieser wiederum wies eine starke Korrelation mit einer frühzeitigen Entlassung der Patienten ohne weitere Substitutionstherapie auf⁹⁶. *Lombardi et al.* kamen in einer prospektiven Arbeit mit insgesamt jedoch nur 53 Patienten zu dem Ergebnis, dass der SW 10 pg/ml vier und sechs Stunden postoperativ 100% spezifisch und 94% sensitiv in der Detektion einer biochemischen Hypokalzämie ($\text{Ca} < 8,0 \text{ mg/dl}$) und sogar 100% sensitiv und spezifisch in der Vorhersage von Hypokalzämiesymptomen war¹⁸. Dieses hervorragende Ergebnis konnte jedoch in der daraufhin durchgeführten prospektiven Studie mit insgesamt 523 Patienten nicht bestätigt werden. Hierbei zeigte sich lediglich eine Sensitivität von 64,8% und Spezifität von 89,5% bei der Vorhersage einer biochemischen sowie eine Sensitivität von 84,9% und Spezifität von 77,6% bei der Detektion einer symptomatischen Hypokalzämie, was die Autoren als unzureichend einstufen.⁴¹ Der Einschätzung, dass eine einmalige PTH-Messung postoperativ keine suffiziente Aussage bezüglich des Auftretens einer postoperativen Hypokalzämie treffen kann, schlossen sich *Sahli et al.* in ihrer prospektiven Arbeit mit insgesamt 213 Patienten an. Sie untersuchten dabei die Schwellenwerte 10 und 20 pg/ml sowie einen PTH-Abfall $> 50\%$ eine Stunde postoperativ. Während der SW 10 pg/ml zwar eine gute Spezifität von 89,2% zeigte, war jedoch die Sensitivität mit lediglich 36,5% sehr niedrig. Allerdings muss angemerkt werden, dass die verwendete Hypokalzämiedefinition in dieser Arbeit alle Patienten mit ionisiertem Calcium $< 1,13 \text{ mmol/l}$ (entspricht NWUG) einschließt und damit extrem weit gefasst ist⁸⁵. Eine insgesamt bessere Aussagekraft bezüglich der Entwicklung einer schweren biochemischen ($\text{Ca} < 8,0 \text{ mg/dl}$) sowie einer

symptomatischen Hypokalzämie sprachen *Al Khadem et al.* in ihrer retrospektiven Studie mit insgesamt 119 Patienten dem PTH-Abfall im Vergleich zu einem im Aufwachraum ermittelten SW von 10 pg/ml zu. Allerdings schlugen sie zur optimalen Risikoeinschätzung eine Kombination beider Werte vor⁹⁹.

Zusammenfassend kann der SW 10 pg/ml als guter Indikator zur Detektion von Hypokalzämiesymptomen angesehen werden. Allerdings bestehen in der Vorhersage einer biochemischen Hypokalzämie merkliche Defizite.

Tabelle 4: Studien mit Untersuchung des Schwellenwertes 10 pg/ml

Autor	Jahr	Studien-design	Patientenzahl und -gut	NWUG	Zeitpunkt PTH-Abnahme	Untersuchungsgegenstand	Aussage	Vergleichbarkeit der Studien untereinander
Cayo et al. ⁷⁸	2012	prospektiv randomisiert	147 (TT + Kompl.)	keine Angaben	POD1	HC-Symptome	POS: 46% der Pat. mit PTH<SW sympt. vs. 10% der Pat. mit PTH>SW	ja
Kim et al. ⁴⁹	2011	retrospektiv	112 (TT +/-LND)	11ng/l	1h	HC-Symptome	POS: Sens. 100%, Spez. 76% bei Detektion v. HC-Sympt., aber schlecht bei biochem. HC (hier POD1 Ca. gut)	ja
Barczyński et al. ¹⁷	2007	prospektiv	200 (TT)	10pg/ml	4h	Ca<2,0mmol/l	POS: SW sagt biochem. HC mit Sens. 95% u. Spez. 99% voraus	ja
Quiros et al. ⁹³	2005	prospektiv	72 (HT,TT, Kompl., LND)	10pg/ml	SC	Ca<NW (8,5mg/dl) HC-Symptome	POS: SW gut als Indikator für zusätzliche Vit D-Substitution	nein (Substitution untersucht)
Richards et al. ⁹⁵	2003	prospektiv	30 (TT)	12pg/ml	SC	HC-Symptome	POS: SW detektiert HC-Symptome mit Sens. 80%, Spez. 100%	ja
White et al. ⁵¹	2016	prospektiv	196 (TT +/- LND)	15pg/dl	1h	Ca<8,0mg/dl HC-Symptome	POS: SW mit Kombi LND u/o NSD-AT Kann Risiko biochem. u. sympt. HC gut abschätzen	schwierig: heterogene Substitution
Inversini et al. ⁹⁶	2016	retrospektiv	260 (TT + Kompl.)	keine Angaben	3-6h	Ca<8,0mg/dl HC-Symptome	POS: SW 3-6h korreliert mit Ca 48h korreliert mit Entlassung ohne Subst	ja
Riaz et al. ⁹⁴	2014	nicht angegeben	110 (Subtotal TT)	keine Angaben	1h	Keine klare Definition der HC	POS: sehr gute Vorhersage SW für pOP HC (NPV 98,7%)	schwierig (keine klare Definition)
Lombardi et al. ¹⁸	2004	prospektiv	53 (TT + Kompl.)	10pg/ml	4h/6h	Ca<8,0mg/dl HC-Symptome	POS: SW mit guter Vorhersagekraft bez. pOP HC	ja
Youngwirth et al. ⁹²	2010	retrospektiv	271+100 KG (TT + Kompl.)	10pg/ml	4h/POD1	Ca<8,4mg/dl HC-Symptome	POS: SW identifiziert Pat., welche zusätzliche Vit. D Subst. haben sollten	nein (Protokoll-evaluation)
Gentileschi et al. ⁹⁷	2008	prospektiv	119 (TT, ST, Kompl., HT)	15pg/ml	1h	HC-Symptome	POS: SW 100% bei Detektion von HC-Symptomen, nicht biochem. HC!	ja
Wiseman et al. ⁸⁶	2010	retrospektiv	421 (TT: Regime neu 135; alt 288)	11pg/ml	1h	Ca<8,7mg/dl; Ca<7,5mg/dl (schwere HC)	POS: SW gut mit Sens. 93%, Spez. 98%; Pat. mit Protokoll-Subst. seltener kritischer HC-Spiegel.	schwierig: Routine-Subst. in KG
Abdullah et al. ⁹⁸	2021	retrospektiv	57 (TT + Kompl.)	10pg/ml	3h	Ca<8,4mg/dl	POS: SW mit guter Vorhersagekraft bez. Subst. Indikation und Entlassung	ja
Al Khadem et al. ⁹⁹	2018	retrospektiv	119 (TT +/-LND)	10pg/ml	PACU	Ca<8,0mg/dl HC-Symptome	NEG: SW allein nicht aussagekräftig genug; Kombi aus SW und Abfall empfohlen	ja
Sahli et al. ⁸⁵	2018	prospektiv	218 (TT+ Kompl.)	10pg/ml	1h	iCa<1,13(NW) HC-Symptome	NEG: SW 10 u. 20 nicht gut in Vorhersage einer biochem. HC	ja, aber weite Def.
Lombardi et al. ⁴¹	2006	prospektiv	523 (TT + Kompl.)	10pg/ml	4h	Ca<8,0mg/dl HC-Symptome	NEG: SW 10 allein kein guter Indikator, Kombi PTH-SW 15pg/ml 4h u. Ca<8,0 POD1 in Detektion HC-Symptome gut	ja

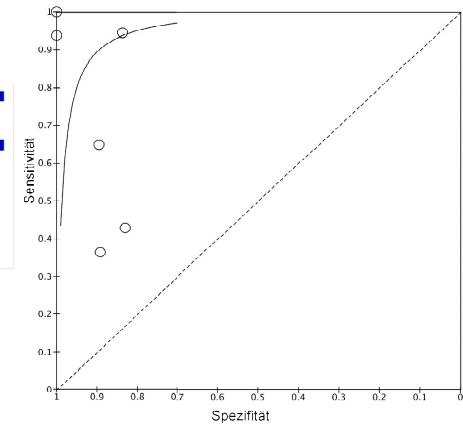
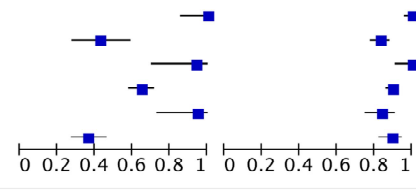
3.3.2.2 Metaanalysen zur Aussagekraft des Schwellenwertes 10pg/ml

Um den Gesamteindruck einer adäquaten Aussagekraft des Schwellenwertes 10 pg/ml bezüglich der Entwicklung eines postoperativen Hypoparathyreoidismus statistisch zu belegen, wurden Berechnungen mit Hilfe von Forest plots durchgeführt. Hierfür wurden, wo möglich, die Zahlen für falsch und korrekt positive sowie falsch und korrekt negative Ergebnisse des entsprechenden Diagnostikums aus den einzelnen Arbeiten extrahiert bzw. aus den angegebenen Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet. Da dies nicht bei allen erörterten Studien möglich war, muss hier auf einen gewissen Selektionsbias hingewiesen werden.

Insgesamt konnten fünf Arbeiten in die Metaanalysen des Schwellenwertes 10 pg/ml (**Abbildung 11**) ^{18,41,85,94,96} eingeschlossen werden, die sich auf die Detektion sowohl einer biochemischen als auch einer symptomatischen Hypokalzämie konzentrierten. Hierbei zeigte sich eine Sensitivität von 84% (95%-KI von 0,46 bis 0,97) und eine Spezifität von 94% (95%-KI von 0,82 bis 0,98). Zudem erfolgte eine Metaanalyse des Schwellenwertes 10 pg/ml mit ausschließlichem Blick auf Hypokalzämiesymptome (**Abbildung 12**). In diese Untersuchung konnten sechs Arbeiten eingeschlossen werden ^{18,41,49,51,78,95}. Es zeigte sich eine Sensitivität von 87% (95%-KI von 0,58 bis 0,97) und eine Spezifität von 90% (95%-KI von 0,74 bis 0,97) bezüglich der Detektion einer symptomatischen Hypokalzämie.

Auch für diese Metaanalysen wurden Biasbewertungen der inkludierten Studien mit Hilfe des ROBINS-I tools ³³ durchgeführt. Diese sind aus den **Suppl. Tabelle 11 + 12** ersichtlich.

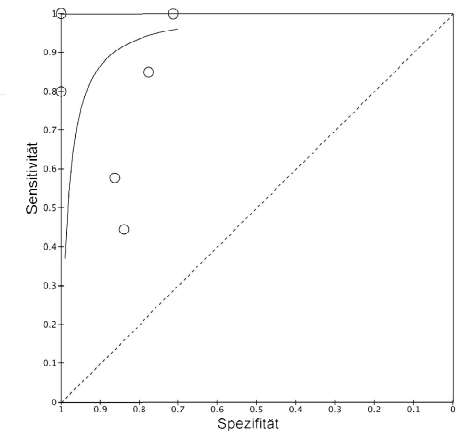
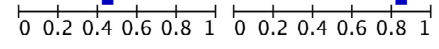
Studie	KP	FP	FN	KN	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	Sensitivität (95% KI)	Spezifität 95%KI)
Essa 2021	23	0	0	77	1.00 [0.85, 1.00]	1.00 [0.95, 1.00]		
Inversini 2016	18	37	24	181	0.43 [0.28, 0.59]	0.83 [0.77, 0.88]		
Lombardi 2004	15	0	1	37	0.94 [0.70, 1.00]	1.00 [0.91, 1.00]		
Lombardi 2006	129	34	70	290	0.65 [0.58, 0.71]	0.90 [0.86, 0.93]		
Riaz 2010	17	15	1	77	0.94 [0.73, 1.00]	0.84 [0.75, 0.91]		
Sahli 2018	39	12	68	99	0.36 [0.27, 0.46]	0.89 [0.82, 0.94]		



Bivariate Zusammenfassung:
 Sensitivität 0.84 [0.46, 0.97]
 Spezifität 0.94 [0.82, 0.98]

Abbildung 11: Forest Plot für SW10pg/ml als Prädiktor einer biochemischen oder symptomatischen Hypokalzämie; FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, KN: korrekt negativ, KI: Konfidenzintervall, KP: korrekt positiv

Studie	KP	FP	FN	KN	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)
Cayo 2012	15	16	11	101	0.58 [0.37, 0.77]	0.86 [0.79, 0.92]		
Kim 2011	53	17	0	42	1.00 [0.93, 1.00]	0.71 [0.58, 0.82]		
Lombardi 2004	6	0	0	47	1.00 [0.54, 1.00]	1.00 [0.92, 1.00]		
Lombardi 2006	62	101	11	347	0.85 [0.75, 0.92]	0.77 [0.73, 0.81]		
Richards 2003	8	0	2	20	0.80 [0.44, 0.97]	1.00 [0.83, 1.00]		
White 2016	4	30	5	157	0.44 [0.14, 0.79]	0.84 [0.78, 0.89]		



Bivariate Zusammenfassung:
 Sensitivität 0.873 [0.5808, 0.9715]
 Spezifität 0.8989 [0.7362, 0.9659]

Abbildung 12: Forest Plot für SW10pg/ml als Prädiktor einer symptomatischen Hypokalzämie; FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, KN: korrekt negativ, KI: Konfidenzintervall, KP: korrekt positiv

3.3.2.3 Betrachtung des PTH-Schwellenwertes 15 pg/ml

Von den 19 Arbeiten, welche sich auf einen Schwellenwert von 15 pg/ml beziehen, eignen sich sechs Studien nicht zur Beurteilung des postoperativen Hypokalzämierisikos durch Berücksichtigung eines alleinigen postoperativen PTH-Schwellenwertes. Eine Arbeit konzentrierte sich auf eine Kombination von SW und PTH-Abfall⁵⁰, während zwei weitere Studien die Aussagekraft mittels Risikogruppenbildung durch Einbeziehung eines weiteren Schwellenwertes (10 pg/ml) optimierten^{36,38}. Aus der Zusammenfassung bei *An et al.* waren bis auf die negativen Vorhersagewerte für den alleinigen SW, den Calciumspiegel und den PTH-Abfall keine weiteren Ergebnisse ersichtlich, weswegen auch diese Arbeit nicht einbezogen werden kann¹⁰⁰. *Ezzat et al.* ermittelten zwar eine hundertprozentige Sensitivität und Spezifität für den SW 15 pg/ml 24 Stunden postoperativ, allerdings nur in Bezug auf die Entwicklung eines permanenten Hypoparathyreoidismus¹⁰¹. Bei *Rosa et al.* hingegen stellte der SW 15 pg/ml direkt nach der Operation den Referenzwert dar, an welchem die Korrelation des ionisierten Calciumspiegels an POD1 als alternatives Screeningverfahren zur Detektion des postoperativen Hypoparathyreoidismus, gemessen wurde¹⁰². Die 13 Studien, welche eine Risikoeinschätzung bezüglich der Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie auf Grundlage des Schwellenwertes 15 pg/ml vornahmen, sind in **Tabelle 5** zusammengestellt.

Bei Betrachtung der drei Arbeiten, welche ausschließlich biochemische Gesichtspunkte (PTH- bzw. Calciumspiegel) berücksichtigten, fällt auf, dass sich diese durchaus konträr gegenüber stehen. *Huang et al.* schlossen an 197 Patienten bei einem intraoperativen PTH-Spiegel > 15 pg/ml mit einer hundertprozentigen Sensitivität (Spez. 97%) einen Abfall des PTH-Spiegels unter diesen Wert im weiteren postoperativen Verlauf aus. Allerdings zeigte sich bei einem Drittel der Patienten mit PTH > 15 pg/ml eine milde meist selbstlimitierende, selten ambulant mit Calcium substituierte biochemische Hypokalzämie¹⁰³. Dagegen attestierten *Ghaeri et al.* dem gleichen SW (PACU) eine unzureichende Sensitivität (71%) in der Detektion einer biochemischen HC¹⁰⁴. Dieser Einschätzung schlossen sich *Lewandowicz et al.* mit ihrer prospektiven Arbeit an 54 Patienten, welche eine Sensitivität von 58,82% (Spez. 81,58%) für den SW 15 pg/ml ermittelten, an¹⁰⁵. Zwar deutet die Arbeit von *Huang et al.* auf ein prospektives Design hin und weist eine höhere Patientenzahl als die beiden anderen Studien auf, allerdings kann auch sie eine biochemische Hypokalzämie durch

den SW 15 pg/ml nicht mit hoher Sicherheit ausschließen. Auch wenn die Patienten laut Autoren durch den milden Verlauf kaum beeinträchtigt waren, muss diese Tatsache Berücksichtigung finden. Somit kann eine ausreichend sichere Detektion einer biochemischen HC wohl auch mit dem SW 15 pg/ml nicht gewährleistet werden.

Insgesamt zehn Arbeiten unterstützen die Verwendung eines Schwellenwertes von 15 pg/ml zur Detektion einer postoperativen biochemischen und/oder symptomatischen Hypokalzämie. Hiervon fand bei drei Studien die Blutentnahme etwa eine Stunde postoperativ statt ^{66,97,106}, drei Arbeiten wählten eine intraoperative PTH-Abnahme ¹⁰⁷⁻¹⁰⁹, drei Studien führten diese an POD1 aus ¹¹⁰⁻¹¹² und eine Arbeit entschied sich für eine PTH-Bestimmung acht Stunden postoperativ ¹¹³.

Zwei der Arbeiten unterschieden konkret zwischen der Detektionsrate einer symptomatischen und einer biochemischen Hypokalzämie, wobei insbesondere die Sensitivität bei der Vorhersage von Hypokalzämiesymptomen sehr hoch war (100% ^{97,112}). Für diese zogen *Gentileschi et al.* allerdings einen Schwellenwert von 10 pg/ml heran. *Cmilansky et al.* zeigten bezüglich der frühzeitigen Erkennung einer biochemischen Hypokalzämie (Ca < 2,0mmol/l) lediglich eine Sensitivität von 71% (Spez. 99%) ¹¹², während *Gentileschi et al.* eine Sensitivität von 97,1% und eine Spezifität von 79,73% (Ca < 1,9mmol/l) für den Schwellenwert 15 pg/ml errechneten ⁹⁷. Somit waren sich die beiden Autorengruppen in ihren prospektiven Arbeiten mit vergleichbarer Patientenzahl in der Wertigkeit des Schwellenwertes 15 pg/ml bezüglich der Detektion einer biochemischen HC nicht einig. Möglicherweise kann das unterschiedliche Ergebnis in der etwas schärferen Definition der biochemischen HC bei *Gentileschi et al.* oder im früheren Abnahmezeitpunkt (1h pOP vs. POD1) begründet liegen.

Bei fehlenden Angaben zur Substitution, was die Aussagekraft der Arbeit deutlich einschränkt, konnten *Islam et al.* prospektiv an 65 Patienten ebenfalls eine hundertprozentige Sensitivität bezüglich der Detektion von Hypokalzämiesymptomen erarbeiten, während die Vorhersagekraft einer biochemischen HC (Ca < 2,0mmol/l) deutlich geringer ausfiel (Sens. 84%, Spez. 85%) ¹⁰⁸. Ähnliche Ergebnisse generierten *Chindavijak et al.* in ihrer prospektiven Studie mit 30 Patienten, die jedoch wegen ebenfalls fehlender Angaben bezüglich der Substitution sowie der geringen

Patientenzahl kritisch betrachtet werden muss (HC-Symptomen: 100% Sens.; biochemische HC: Sens. 85%, Spez. 80%)¹⁰⁹.

Zwei weitere Studien untersuchten nur eine sehr geringe Anzahl thyreoidektomierter Patienten (n=23¹⁰⁷; n=27¹¹³), bei ebenfalls in die Untersuchung eingeschlossenen anderen Operationen (NSD-OP, HT). Diese zeigten jeweils eine Sensitivität von 100% bezüglich der Detektion einer symptomatischen und/oder biochemischen Hypokalzämie, während die Spezifität bei beiden deutlich geringer ausfiel. Aufgrund der geringen Zahl untersuchter Thyreoidektomien ist die Aussagekraft der Arbeiten jedoch deutlich eingeschränkt.

In der statistischen Auswertung drei weiterer Arbeiten wurde ebenfalls nicht konkret zwischen biochemischer und symptomatischer Hypokalzämie unterschieden, sondern eine kombinierte Definition angewendet. Hierbei errechneten zwei Studien eine sehr gute Sensitivität von 97,7%¹¹¹ bzw. 94,5%¹¹⁰ für den SW 15 pg/ml an POD1. *Asari et al.* stellten in ihrer prospektiven Arbeit an 170 Patienten eine Spezifität von 82,6% fest¹¹¹, während *Yano et al.* bei ihren insgesamt 296 Patienten retrospektiv lediglich eine Spezifität von 28,3% errechneten¹¹⁰. Auch hier könnte der Unterschied in der etwas schärferen Definition der biochemischen Hypokalzämie bei *Asari et al.* liegen, die auf einen korrigierten Calciumspiegel von 1,9 mmol/l¹¹¹ im Gegensatz zu einem unkorrigierten Calciumspiegel von 8,0 mg/dl (entspricht 2,0 mmol/l) bei *Yano et al.*¹¹⁰ festgelegt wurde. *Cote et al.* dagegen errechneten in ihrer retrospektiven Arbeit mit 270 Patienten eine höhere Spezifität (97,1%) und eine niedrigere Sens. (80%)¹⁰⁶. Hier entsprach die Definition derselben, welche bei *Asari et al.* verwendet wurde, mit dem Unterschied, dass keine albuminabhängige Korrektur des Serumcalciums stattfand. Allerdings erfolgte die PTH-Bestimmung bereits eine Stunde postoperativ, worin evtl. die unterschiedlichen Ergebnisse begründet liegen könnten.

Die Arbeit von *Yetkin et al.* muss hier aufgrund ihres Studiendesigns gesondert betrachtet werden. In dieser wurde ein Substitutionsprotokoll basierend auf dem PTH-Spiegel eine Stunde postoperativ erarbeitet. Patienten mit einem PTH-Spiegel unterhalb des Schwellenwertes 15 pg/ml wurden mit Calcium und Vitamin D substituiert. Die 202 thyreoidektomierten Patienten in dieser Studiengruppe wurden retrospektiv mit 72 Patienten, die sich vor der Implementierung des Protokolls einer Thyreoidektomie unterzogen, verglichen. Hierbei zeigte sich eine signifikant geringere

Rate von Patienten mit biochemischer ($\text{Ca} < 8,0\text{mg/dl}$) und/oder symptomatischer Hypokalzämie (7,9% vs. 18% bzw. 3,9% vs. 12%) in der Studiengruppe⁶⁶. Mit Blick auf die Wertigkeit des PTH-Spiegels als frühzeitiges Diagnostikum einer postoperativen Hypokalzämie muss allerdings die PTH-abhängige Substitution der Studiengruppe kritisch angemerkt werden, da durch diese einer Hypokalzämieentwicklung der entsprechenden Patienten möglicherweise entgegengewirkt wurde.

Unter Berücksichtigung dieser Arbeiten kann auch für den Schwellenwert 15 pg/ml eine sehr sensible prognostische Aussage bezüglich der Entwicklung einer symptomatischen Hypokalzämie postuliert werden. Für die Detektion einer biochemischen Hypokalzämie scheint in Zusammenschau der Ergebnisse der hier diskutierten Studien eine etwas genauere Vorhersagekraft als für den Schwellenwert 10 pg/ml zu bestehen. Allerdings scheint, aufgrund der in den untersuchten Arbeiten sehr unterschiedlich hohen Werte für Sensitivität und Spezifität, eine ausreichend genaue Prognose einer biochemischen Hypokalzämie durch den Schwellenwert 15 pg/ml ebenfalls schwierig zu sein.

Tabelle 5: Studien mit Untersuchung des Schwellenwertes 15 pg/ml

Autor	Jahr	Studien-design	Patienten-zahl und -gut	NWUG	Zeitpunkt PTH-Abnahme	Untersuchungs-gegenstand	Aussage	Vergleichbarkeit der Studien untereinander
Cote et al. ¹⁰⁶	2008	retrospektiv	270 (TT)	keine Angaben	1h	Ca<1,9mmol/l HC-Symptome	POS: Sens. 80%; Spez. 97,1% Detektion der Pat. mit HC	ja
Huang et al. ¹⁰³	2012	wahrsch. prospektiv	197 (bilaterale Schilddrüsen-OP)	15pg/ml	intraOP (15 min post SD ex)	Ca<2,0mmol/l	POS: PTH>SW schließt pOP Hypopara aus, aber 1/3 der Pat. HC, die meist selbstlimitierend ist	ja
Yano et al. ¹¹⁰	2012	retrospektiv	36 TT 260 TT+LND	15pg/ml	POD 1	cCa<8,0mg/dl HC-Symptome	POS: SW mit guter Sens. 94.5%, bei niedriger Spez. 28.3%	ja
Gentileschi et al. ⁹⁷	2008	prospektiv	119 (TT, ST, Kompl., LE)	15pg/ml	1h	Ca<8,0mg/dl HC-Symptome	POS: SW Sens. 97,1%; Spez. 79,73% für HC, SW 10pg/ml mit 100% Sens. bez. HC-Sympt.	ja
Cmilansky et al. ¹¹²	2014	prospektiv	115 (TT o. Kompl.)	15pg/ml	POD 1	Ca<2,0mmol/l HC-Symptome	POS: SW Sens. 100 %, Spez. 90 % für HC-Sympt; bioch. HC mit Sens. 71 %, Spez. 99 %	ja
Asari et al. ¹¹¹	2008	prospektiv	170 (TT)	15pg/ml	POD 1	cCa<1,9mmol/l HC-Symptome	POS: SW mit Sens: 97,7%, Spez. 82,6%, SW+Ca POD2: Spez. 96,1%	ja
Warren et al. ¹⁰⁷	2002	retrospektiv	23 (TT o. Kompl) 30 (NSD-OP)	keine Angaben	intraOP (10min post SD ex)	iCa<1,0mmol/l HC-Symptome	POS: SW Sens. 100%, schlechte Spez.; kein perm. Hypopara bei Anstieg PTH intraOP/PACU	ja, aber sehr wenig TT-Pat.
Chia et al. ¹¹³	2006	prospektiv	103 (27 TT , 34 HT, 34 NSD-OP)	keine Angaben	8h	Ca<7,5mg/dl HC-Symptome	POS: SW bei Pat. mit TT gut: Sens. 100%, Spez. 90,8%	ja, aber sehr wenig TT-Pat.
Islam et al. ¹⁰⁸	2013	prospektiv	65 (TT)	12pg/ml	intraOP (20min post SD ex)	Ca<2,0mmol/l HC-Symptome	POS: SW mit Sens. 84.0%, Spez. 85.0%; HC-Sympt 100% Sens.	ja, aber keine Subst.-Angaben
Chindavijak et al. ¹⁰⁹	2007	prospektiv	30 (TT +/-ND)	15pg/ml	intraOP (20min post SD ex)	Ca<8,5mg/dl HC-Symptome	POS: SW 100% Sens. HC-Sympt., bioch. HC: Sens. 85%, Spez. 80%	ja, aber keine Subst.-Angaben
Yetkin et al. ⁶⁶	2016	prospektiv	202 (SG) (TT)+ 72 (KG) (TT)	15pg/ml	1h	Ca<8,0mg/dl HC-Symptome	POS: SW mit guter Detektion pOP Hypopara	evtl.: Angabe Sens./Spez. fehlt
Lewandowicz et al. ¹⁰⁵	2007	prospektiv	54 (TT, ST, Kompl.)	15pg/ml	SC	Ca<4,2mEq/l (=2,1mmol/l); PTH POD1<15pg/ml	NEG: sowohl SW als auch SW+Abfall>70% (Sens. 64%; Spez. 81%) nicht ausreichend	eher nicht, da keine klare Def.
Ghaheri et al. ¹⁰⁴	2006	retrospektiv	80 (TT, Kompl.+LND)	keine Angaben	PACU	iCa<1,0mmol/l	NEG: SW nur mit Sens. 71%; Anstieg PTH intraOP/PACU sagt Normokalzämie voraus	ja

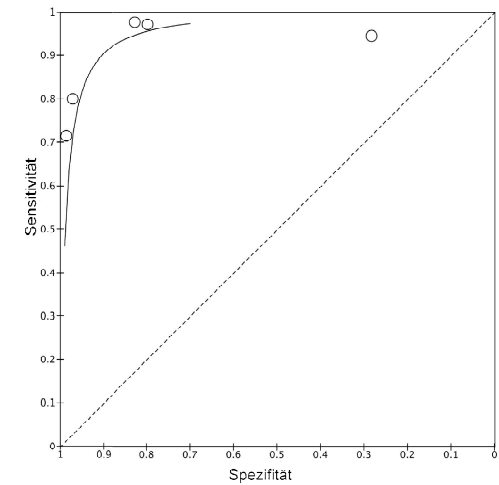
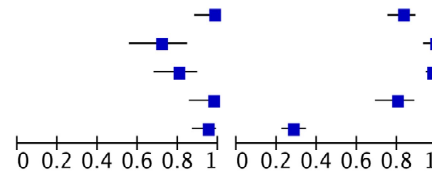
3.3.2.4 Metaanalyse zur Aussagekraft des Schwellenwertes 15pg/ml

Auch für den Schwellenwert 15 pg/ml wurde eine Metaanalyse in Form eines Forest plots durchgeführt. Die benötigten Daten wurden, wie in Kapitel 3.3.2.2 dargelegt, aus den entsprechenden Arbeiten extrahiert bzw. berechnet. Hier muss erneut auf den bereits in diesem Zusammenhang erwähnten Selektionsbias hingewiesen werden. Insbesondere die Unmöglichkeit, die drei Arbeiten einzuschließen, welche den PTH Schwellenwert 15 pg/ml als insuffizient in der Vorhersage einer biochemischen Hypokalzämie einstufen¹⁰³⁻¹⁰⁵, muss in der Interpretation der Ergebnisse Berücksichtigung finden.

Es konnten fünf Arbeiten in die Metaanalyse eingeschlossen werden (**Abbildung 13**)^{97,106,110-112}. Diese errechnete eine Sensitivität von 90% (95%-KI von 0,79 bis 0,96) und eine Spezifität von 85% (95%-KI von 0,55 bis 0,96) bezüglich der Vorhersage einer postoperativen biochemischen und/oder symptomatischen Hypokalzämie.

Auch für diese Metaanalyse wurden Biasbewertungen der inkludierten Studien mit Hilfe des ROBINS-I tools³³ durchgeführt. Diese sind aus der **Suppl. Tabelle 13** ersichtlich.

Studie	KP	FP	FN	KN	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)	Sensitivität (95% KI)	Spezifität (95% KI)
Asari 2008	42	22	1	105	0.98 [0.88, 1.00]	0.83 [0.75, 0.89]		
Cmilansky 2014	30	1	12	72	0.71 [0.55, 0.84]	0.99 [0.93, 1.00]		
Cote 2008	48	6	12	204	0.80 [0.68, 0.89]	0.97 [0.94, 0.99]		
Gentileschi 2008	34	15	1	59	0.97 [0.85, 1.00]	0.80 [0.69, 0.88]		
Yano 2012	69	160	4	63	0.95 [0.87, 0.98]	0.28 [0.22, 0.35]		



Bivariate Zusammenfassung:

Sensitivität 0.90 [0.79, 0.96]

Spezifität 0.85 [0.55, 0.96]

Abbildung 13: Forest Plot für SW15pg/ml als Prädiktor einer biochemischen oder symptomatischen Hypokalzämie; FN: falsch negativ, FP: falsch positiv, KN: korrekt negativ, KI: Konfidenzintervall, KP: korrekt positiv

3.3.2.5 Betrachtung des Schwellenwertes 20 pg/ml

Der PTH-Schwellenwert 20 pg/ml wurde in insgesamt sieben Arbeiten (**Tabelle 6**) untersucht, wobei sich lediglich drei Studien auf die alleinige Verwendung des Schwellenwertes beschränkten. Phase I der Studie von *Bashir et al.*, welche einen SW von 19,95 pg/ml ermittelte, wird ebenfalls dieser Gruppe zugerechnet ¹¹⁴.

Proczko-Markuszczyńska et al. ermittelten in einer prospektiven Studie mit 100 thyreoidektomierten Patienten bei einer PTH-Abnahme eine Stunde postoperativ eine gute Sensitivität (92,89%) und Spezifität (83,87%) bei der Detektion einer biochemischen (Ca < 8,2 mg/dl) und/oder symptomatischen Hypokalzämie ¹¹⁵. Zu bemerken ist jedoch, dass sich klare Angaben eines Substitutionsschemas vermissen lassen, allerdings scheint eine selektive Substitution stattgefunden zu haben. *Bashir et al.* gliederten ihre Arbeit in zwei Phasen, wobei in Phase I an 178 thyreoidektomierten Patienten festgestellt wurde, dass ein PTH-Spiegel > 19,95 pg/ml direkt nach Operation eine symptomatische Hypokalzämie ausschließt (Sens. 100%, Spez. 71,8%). In einem zweiten Schritt (Phase II) fand dann eine entsprechende Substitution von Patienten mit PTH ≤ 19,95 pg/ml statt. Positiv anzumerken ist die sehr selektive Substitution der Patienten in Phase I ¹¹⁴. Diesen beiden Arbeiten steht die bereits erörterte Studie von *Sahli et al.* entgegen, die sich neben der Untersuchung des Schwellenwertes 10 pg/ml auch mit dem SW 20 pg/ml beschäftigte. Dieser zeigte gegenüber Erstgenanntem zwar eine etwas bessere Sensitivität (66,4% vs. 36,5%), schnitt allerdings in der Spezifität mit 67,6% (vs. 89,2%) schlechter ab. Beide Schwellenwerte wurden durch die Autoren als insuffizient in Bezug auf die Detektion der in der Arbeit sehr weitgefassten postoperativen biochemischen Hypokalzämie (iCa < NW) eingestuft ⁸⁵.

In einer prospektiven Arbeit mit großer Anzahl an Patienten (n=817), welche sich aufgrund eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms (diff. SD-CA) einer Thyreoidektomie mit zentraler Lymphadenektomie unterziehen mussten, konzentrierten sich *Lee et al.* auf die Detektion von Hypokalzämiesymptomen. Hierbei konnten sie zeigen, dass der eine Stunde pOP abgenommene PTH-Spiegel mit dem SW 20 pg/ml eine etwas bessere Sensitivität und NPV als mit dem SW 10 pg/ml aufwies. Allerdings war die Spezifität sowie das PPV bei beiden Werten deutlich schlechter und es wurde zudem eine Berücksichtigung des Calcium-Spiegels (eine Stunde pOP) sowie des

Geschlechtes empfohlen.¹¹⁶ *Sabour et al.* untersuchten in einer retrospektiven Arbeit mit 448 thyreidektomierten oder komplettierten Patienten drei unterschiedliche Substitutionsschemata und entwickelten auf Grundlage ihrer Erkenntnisse ein Protokoll, welches neben dem SW 30 pg/ml auch den SW 20 pg/ml einbezieht. Patienten mit PTH-Spiegeln < 20 pg/ml sollten somit stationär mit laborchemischen Kontrollen unter Substitution mit Calcium und Vitamin D überwacht werden⁸⁰. Die guten Ergebnisse des entsprechenden Protokolls wurden durch *Houlton et al.* im Zuge einer retrospektiven Studie mit 180 Patienten verifiziert. Hierbei konnten 53% der Patienten am OP-Tag entlassen werden⁸¹. In der ebenfalls bereits erwähnten retrospektiven Arbeit mit 304 thyreidektomierten Patienten von *Nourelidine et al.* fungierte der SW 20 pg/ml als Grenze zwischen einem moderaten und einem hohen Risiko für weibliche sowie zwischen einem geringen und einem moderaten Risiko für männliche Patienten eine postoperative biochemische und/oder symptomatische Hypokalzämie zu entwickeln. Insgesamt konnten die Autoren zeigen, dass jeder Anstieg des PTH-Spiegels um 10 pg/ml das Risiko einer postoperativen Hypokalzämie um 43% reduzierte⁴⁰.

Aufgrund der unterschiedlichen Risikogruppenbildungen sowie der daraus resultierenden speziellen Substitutionsprotokolle, sind diese vier Arbeiten jedoch nicht mit anderen Studien vergleichbar.

Für den Schwellenwert 20 pg/ml war eine statistische Aufarbeitung aufgrund des Mangels geeigneter Daten nicht möglich.

Tabelle 6: Studien mit Untersuchung des Schwellenwertes 20 pg/ml

Autor	Jahr	Studien- designe	Patienten- zahl und -gut	NWUG	Zeitpunkt PTH- Abnahme	Untersuchungs- gegenstand	Aussage	Vergleich- barkeit
Proczko- Markuszevska et al. ¹¹⁵	2010	prospektiv	100 (TT)	10pg/ml	1h	HC-Symptome Ca<8,2mg/dl	POS: SW mit guter Vorhersagekraft (Sens. 92,89%, Spez. 83,87%)	ja
Bashir et al. ¹¹⁴	2021	prospektiv	175 (TT, Phase I)	14,9pg/ml	SC	HC-Symptome	POS: Pat mit PTH>SW können ohne Subst entlassen werden	ja
Nourelidine et al. ⁴⁰	2014	retrospektiv	304 (TT)	10pg/ml	6-8h	HC-Symptome Ca<8,0mg/dl	POS: SW bei männl. Pat. Grenze zu niedrigen, bei weibl. Pat. zu hohem HC-Risiko	nein (Risiko- gruppenbildung durch SWe und Geschlecht)
Sabour et al. ⁸⁰	2009	retrospektiv	448 (TT + Kompl.)	wahrsch. 15pg/ml	PACU	cCa<8,0 cCa<7,5mg/dl (schwere HC)	POS: SW als Indikator zur weiteren stat. Überwa- chung+SW 30 als Entlass- u. Substitutionsindikator	evtl.(Risiko- gruppenbildung durch 2 SWe)
Houlton et al. ⁸¹	2011	retrospektiv	180 (TT o. Kompl. +/- LND)	wahrsch. 15pg/ml	PACU	Ca<8,0mg/dl	POS: Protokollevaulation nach Grundlage Sabour et al. 2009 mit guten Ergebnissen	evtl.(Risiko- gruppenbildung durch 2 SWe)
Lee et al. ¹¹⁶	2015	prospektiv	817 (TT + LND bei diff. SD-CA)	keine Angabe	1h	HC-Symptome	POS: gute Sens. u. NPV für SW, allerdings Berück- sichtigung von Ca u. Geschl.	nein (Berück- sichtigung Ca 1h u. Geschl.)
Sahli et al. ⁸⁵	2018	prospektiv	218 (TT+ Kompl.)	10pg/ml	1h	iCa<1,13(NW) HC-Symptome	NEG: SW 10 u. 20 nicht gut in Vorhersage einer biochem. HC	ja, aber weite Def.

3.4 Verhältnis des PTH-Abfalls von prä- nach intra- bzw. postoperativ

Einige Autoren untersuchten insbesondere den Abfall des PTH-Spiegels von präoperativ nach intra- bzw. postoperativ. Hierzu wurde zunächst ein Basiswert zu einem bestimmten Zeitpunkt präoperativ bestimmt, der anschließend in ein Verhältnis zu einem entweder intraoperativ oder postoperativ bestimmten PTH-Spiegel gesetzt wurde. Auf diese Weise konnte in den meisten Fällen ein prozentualer Abfall berechnet werden. Lediglich in einer Arbeit erfolgte die Bestimmung eines absoluten PTH-Abfalls von einer Stunde vor Operation zu einer Stunde postoperativ ¹¹⁷. Der Vorteil des prozentualen Abfalls liegt nach Meinung der Autoren in einer genaueren und objektiveren Vorhersage eines postoperativen Hypoparathyreoidismus bzw. einer postoperativen Hypokalzämie, da im Vergleich zur Verwendung von Absolutwerten unterschiedliche PTH-Testverfahren oder laborspezifische Messwertabweichungen relativiert werden ^{118,119}.

Insgesamt wurden 54 Arbeiten gefunden, die den PTH-Abfall zwischen präoperativ und einem späteren Zeitpunkt untersuchten. Allerdings waren in drei Studien keine prozentualen Angaben zum Verhältnis zwischen prä- und postoperativem PTH-Spiegel ersichtlich ^{117,120,121}. Hiervon entschieden sich zehn Studien für einen Vergleich mit einer intraoperativen PTH-Bestimmung. Drei Arbeiten nahmen die Blutentnahme zum Zeitpunkt des Hautverschlusses vor und 36 Studien wählten einen Zeitpunkt postoperativ. Zwei Arbeiten bestimmten sowohl einen Abfall prä- versus intraoperativ bzw. SC, sowie prä- versus postoperativ (im Aufwachraum ⁵⁸ bzw. 4h pOP ¹⁷). Einige Arbeiten beschränkten sich auf die Untersuchung des PTH-Abfalls, während andere zusätzlich die Aussagekraft eines intra- oder postoperativen Schwellenwertes beleuchteten. Unter letzteren befinden sich auch Studien, die beide Diagnostika miteinander verglichen bzw. eine Kombination der beiden zur genaueren Vorhersage einer Hypokalzämie untersuchten.

Zudem untersuchte eine Metaanalyse die Rohdaten von neun Arbeiten bezüglich der Vorhersagekraft einer postoperativen Hypokalzämie durch die Bestimmung des intra- bzw. postoperativen PTH-Abfalls ¹⁶. Hierbei wurden abhängig vom Zeitpunkt unterschiedliche prozentuale Abfälle, Sensitivitäten und Spezifitäten ermittelt.

Zunächst soll der prozentuale PTH-Abfall, welcher als optimale Grenze zur Prognose einer postoperativen Hypokalzämie bzw. Hypoparathyreoidismus in den unterschiedlichen Arbeiten ermittelt wurde, aufgearbeitet werden.

3.4.1 Prozentualer Abfall des PTH-Spiegels prä- versus intra- bzw. postoperativ

Es wurden in den 51 untersuchten Arbeiten insgesamt 30 verschiedene Ergebnisse bezüglich des idealen PTH-Abfalls zur frühzeitigen und möglichst genauen Diagnostik einer postoperativen Hypokalzämie bzw. eines postoperativen Hypoparathyreoidismus ermittelt. Diese liegen zwischen 19,4%⁶⁰ und 88%¹²². Eine Studie gibt eine Spannweite von 85-90% an¹²³, während sechs Arbeiten zwei Werte ermittelten. Hierbei wurde zweimal zwischen Vorhersagewerten einer symptomatischen bzw. asymptomatischen Hypokalzämie unterschieden^{42,124} sowie einmal eine Differenzierung zwischen einer leichten und einer schweren biochemischen Hypokalzämie durchgeführt¹¹⁸. In zwei Studien erfolgte, ähnlich wie bereits bei der Untersuchung der Schwellenwerte dargelegt, eine Optimierung der Vorhersagegenauigkeit durch Risikogruppenbildung. Hierzu wurde der prozentuale PTH-Abfall mit der größten Sensitivität und der mit der höchsten Spezifität kombiniert^{69,99}. *Barczyński et al.* untersuchten sowohl einen Abfall von 50%, wie auch von 70% zum Zeitpunkt des Hautverschlusses und vier Stunden postoperativ und verglichen die Ergebnisse bezüglich der Vorhersagekraft einer postoperativen Hypokalzämie mit denen der Normwertuntergrenze (10 pg/ml) und einem Schwellenwert von 15 pg/ml zu denselben Zeitpunkten¹⁷. In der von *Noordzij et al.* durchgeführten Metaanalyse wurden für die drei untersuchten Zeitpunkte (intraOP, 1-2h und 6h pOP) jeweils unterschiedliche prozentuale Abfälle ermittelt¹⁶.

Einen Überblick der verschiedenen prozentualen Abfälle, welche in den entsprechenden Arbeiten ermittelt wurden, zeigt **Tabelle 7**. Diese vermittelt auf einen Blick die große Variabilität der erarbeiteten Ergebnisse. Die massiven Unterschiede liegen sicherlich in mehreren Ursachen, wie uneinheitliche prä- und postoperative PTH-Abnahmezeitpunkte, unterschiedliche Definitionen des Hypoparathyreoidismus und verschiedene Substitutionsschemata, begründet. Auf diese wird im Folgenden detailliert eingegangen.

Tabelle 7: In den untersuchten Studien ermittelter prozentualer PTH-Abfall

Prozentualer Abfall	Anzahl der Studien	Zitation
19,4%	n=1	60
30%	n=1	125
44%	n=1	126
50%	n=6	68,85,90,100,127,128
55,7%	n=2	61,129
60%	n=1	89
62%	n=2	130,131
62,5%	n=1	132
65%	n=2	16,47
65,58%	n=1	133
68%	n=1	134
68,76%	n=1	135
70%	n=8	16,50,105,136-140
72%	n=2	16,39
73%	n=1	141
73,5%	n=1	142
74%	n=1	143
75%	n=6	58,62,144-147
75,33%	n=1	148
80%	n=2	57,149
81,5%	n=1	150
88%	n=1	122
50%/70%	n=1	17
56%/62%	n=1	118
68,5%/80,6%	n=1	124
73%/40%	n=1	69
75,7%/79,5%	n=1	42
80%/40%	n=1	99
85-90%	n=1	123

3.4.2 PTH-Abnahmezeitpunkte prä- und postoperativ

Wie bereits im Kapitel 3.2.5 zusammengefasst und in der Metaanalyse in 3.2.5.3 (**Abbildung 9**) bestätigt, kann von einer Vergleichbarkeit der postoperativen PTH-Abnahmezeitpunkte zwischen einer und 24 Stunden postoperativ ausgegangen werden. Auch die intraoperative Abnahme des Parathormons kann als valide Grundlage bezüglich der Vorhersage einer postoperativen Hypokalzämie gewertet werden. Allerdings könnte zu diesem Zeitpunkt, nach den hier zusammengetragenen Ergebnissen, eine etwas geringere Aussagekraft vorliegen. Bei der Bestimmung des PTH-Abfalls ist jedoch ein weiterer Wert von zentraler Bedeutung, nämlich der

präoperativ bestimmte Ausgangswert, welcher häufig als „Baseline“ bezeichnet wird. Dieser Referenzwert, der die Grundlage für die Berechnung des prozentualen Abfalls darstellt, wurde in den verschiedenen Arbeiten zu ganz unterschiedlichen Zeitpunkten bestimmt. Dies kann jedoch einen erheblichen Einfluss auf die Höhe des Ausgangswertes und somit auch auf den berechneten prozentualen Abfall haben, wie *Kim & Wang* in einem Konferenz-Abstract 2016 darlegten ¹⁵¹. Sie untersuchten an 74 thyreoidektomierten oder komplettierten Patienten den PTH-Spiegel zu vier unterschiedlichen Zeitpunkten: direkt vor Anästhesieeinleitung, nach Anästhesieeinleitung und vor Inzision, 20 Minuten nach Entfernung der Schilddrüse und eine Stunde postoperativ. Hierbei konnte eine relevante Dynamik beobachtet werden: Der PTH-Spiegel stieg vom ersten Messzeitpunkt, vor Anästhesieeinleitung, bis zum OP-Schnitt deutlich an, um sich anschließend wieder bis zum letzten Abnahmezeitpunkt etwa eine Stunde postoperativ zu normalisieren. Der mittlere Anstieg zwischen den beiden ersten Abnahmezeitpunkten betrug 149% +/- 92,7% mit einer Spannweite zwischen 42-494%. Die unterschiedlichen Abnahmezeitpunkte präoperativ könnten somit eine mögliche Ursache der sehr großen Spannweite der ermittelten prozentualen Abfallraten in den unterschiedlichen Arbeiten darstellen. Einen Überblick über die untersuchten prä- und postoperativen Abnahmezeitpunkte in den verschiedenen Studien vermittelt **Suppl. Tabelle 14**.

3.4.2.1 Mittlerer prozentualer Abfall bei präoperativer PTH-Abnahme vor Anästhesieeinleitung

Zur Verdeutlichung des studienübergreifenden signifikant unterschiedlichen PTH-Abfalls zwischen postoperativ hypokalzämen und normokalzämen Patienten führten wir eine Berechnung des durchschnittlichen PTH-Abfalls dieser beiden Gruppen unter Gewichtung der einzelnen Arbeiten nach ihrer Probandengröße durch. Um der erörterten Beobachtung des PTH-Anstiegs im Zuge der Anästhesieeinleitung Rechnung zu tragen, wurden hierzu ausschließlich Studien verwendet, welche einen klaren Abnahmezeitpunkt vor Beginn selbiger definierten. Nach Ausschluss aller Arbeiten, welche nicht für beide Gruppen einen mittleren PTH-Abfall angaben, konnten neun Studien ^{17,39,47,50,130,131,133,135,136} mit insgesamt 1.358 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen werden (**Tabelle 8**).

Bei unterschiedlichen Hypokalzämiedefinitionen, postoperativen Abnahmezeitpunkten und Substitutionsschemata kam es zu einer Streuung des prozentualen Abfalls in der Gruppe der hypokalzämen Patienten zwischen 60%¹³⁰ und 86%¹³³, während in der normokalzämen Gruppe die Werte zwischen 29,1%³⁹ und 53%¹³³ lagen.

Insgesamt ergab sich ein mittlerer PTH-Abfall von $73 \pm 11\%$ in der Patientenkohorte, die eine postoperative Hypokalzämie entwickelten. Diesem steht ein mittlerer PTH-Abfall von $39,5 \pm 7,3\%$ in der Gruppe der normokalzämen Patienten gegenüber (**Abbildung 14**). Dieses Ergebnis ist statistisch signifikant ($p < 0,0002$).

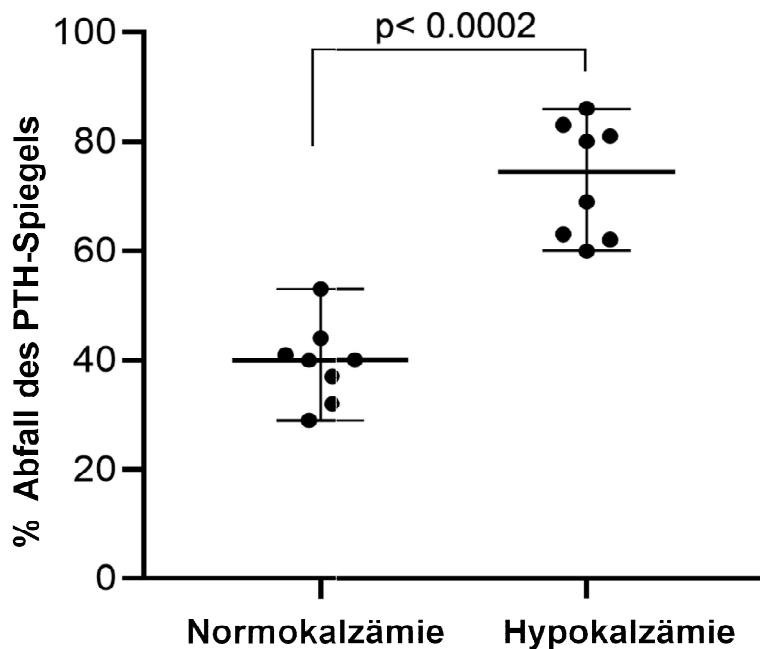


Abbildung 14: Metaanalyse des Prozentualen PTH-Abfall von prä- nach postoperativ in der Gruppe der normo- und der hypokalzämen Patienten

Tabelle 8: mittlerer prozentualer PTH-Abfall von vor der Anästhesieeinleitung nach intra- bzw. postoperativ bei Patienten mit und ohne postoperativer Hypokalzämie

Studie	Jahr	Patientenzahl	Mittlerer postoperativer PTH-Abfall	
			Patienten mit Hypokalzämie	Patienten ohne Hypokalzämie
Roh/Park et al. ⁵⁰	2006	92	37%	81%
Puzziello et al. ¹³¹	2015	75	44%	62%
Seo et al. ¹³⁶	2015	349	49%	80%
Toniato et al. ¹³⁵	2008	160	40%	63%
Barczinsky et al. ¹⁷	2007	200	32%	69%
Mehrvarz et al. ¹³⁰	2014	99	41%	60%
Suwannasarn et al. ³⁹	2017	65	29%	83%
Sieniawski et al. ⁴⁷	2016	142	36%	82%
Mo et al. ¹³³	2020	176	53%	86%
Mittelwert		1.358	39.5 ± 7.3%	73.0 ± 11%

3.4.3 Hypokalzämiedefinitionen bei der Ermittlung des PTH-Abfalls

Wie die unterschiedlichen PTH-Abnahmezeitpunkte können auch die verwendeten Definitionen des postoperativen Hypoparathyreoidismus einen Einfluss auf den errechneten prozentualen PTH-Abfall intra- bzw. postoperativ nehmen. So ist zu erwarten, dass bei der alleinigen Konzentration auf eine symptomatische Hypokalzämie ein höherer Abfall ermittelt wird als bei der Untersuchung einer biochemischen Hypokalzämie. Auch kann die Aussagekraft des ermittelten PTH-Abfalls zwischen den unterschiedlichen Formen der Hypokalzämie sowie einer Hypoparathormonämie (unter Bezugnahme auf einen im weiteren Verlauf bestimmten PTH-Spiegel) variieren. Insgesamt 19 Arbeiten entschieden sich sowohl für eine symptomatische als auch biochemische Hypokalzämie als Untersuchungsgegenstand. Hierbei unterschieden 15 Studien nicht zwischen beiden Hypokalzämieformen. Die übrigen vier führten eine separate Berechnung für die entsprechenden Arten der Hypokalzämie durch. Auf eine Detektion von Hypokalzämiesymptomen konzentrierten sich 17 Studien und zwölf Arbeiten beschränkten sich auf die Untersuchung einer biochemischen Hypokalzämie. Der Hypoparathyreoidismus, definiert über einen im späteren Verlauf ermittelten Parathormonspiegel, stand im Mittelpunkt von zwei Studien, während in einer Arbeit keine klare Definition angegeben wurde. Die in die Metaanalyse (MA) von *Noordzij et al.*¹⁶ eingeschlossenen Arbeiten verwendeten unterschiedliche Definitionen, welche von einer einfachen biochemischen

Hypokalzämie^{18,53} über eine Kombination aus symptomatischer und biochemischer Hypokalzämie^{58,62,73,76,91,107} bis zu keiner klaren Definition⁹⁵ reichten. Einen Überblick über die in den jeweiligen Arbeiten verwendeten Definitionen zeigt **Suppl. Tabelle 15**.

3.4.4 Verwendete Substitutionsindikationen und Art der Substitution bei Studien zum PTH-Abfall

Die in den einzelnen Arbeiten durchgeführte unterschiedliche Substitution mittels oralem und/oder intravenösem Calcium mit oder ohne Vitamin D sowie die verschiedenen Substitutionskriterien stellen ebenfalls einen Einflussfaktor auf die Ergebnisse dar. **Suppl. Tabelle 16** zeigt einen Überblick über die verwendeten Substitutionsindikationen.

In insgesamt zwölf Arbeiten waren keine Angaben über das angewendete Substitutionsschema bzw. die Substitutionsindikation ersichtlich. Hiervon lagen jedoch in acht Studien lediglich die Zusammenfassungen und nicht die kompletten Artikel vor^{58,100,122,123,126,143,146,147}. In den übrigen vier Arbeiten waren im gesamten Artikel keine genauen Informationen diesbezüglich zu finden^{60,99,105,117}.

Es sollte vor allem zwischen einer selektiven Substitution von Patienten mit biochemischer und/oder symptomatischer Hypokalzämie und einer standardmäßigen Substitution aller Patienten unterschieden werden. Letztere fand in zwei Studien statt^{121,137}. Bei der selektiven Substitution wiederum kann zwischen der Substitution von ausschließlich symptomatischen und der von biochemisch hypokalzämen Patienten differenziert werden. Hiervon sind noch solche Arbeiten abzugrenzen, welche ihre Substitutionsentscheidung unter Einbeziehung des PTH-Wertes getroffen haben. In zwei Studien wurde eine Hypoparathormonämie direkt definiert und auch als Kriterium zur Substitution festgelegt^{90,139}. Zwei weitere Arbeiten schlossen einen subnormalen PTH-Spiegel ebenfalls als Substitutionskriterium ein^{129,134}. Eine fünfte Studie erarbeitete eine Risikogruppeneinteilung unter Einbeziehung des PTH-Spiegels, des PTH-Abfalls sowie des Serumcalciumspiegels, welche die Grundlage des verwendeten Substitutionsschemas darstellte⁸⁹. *Al-Dhahri et al.* entschieden sich sowohl für eine Substitution bei Auftreten von Hypokalzämiesymptomen als auch von Patienten mit einem PTH-Spiegel < 1,7 pmol/l eine Stunde postoperativ⁶⁹.

Erfolgt die Substitution eines Patienten erst nach seiner Identifikation als hypokalzäm ist eine Verschleierung der Hypokalzämieentwicklung durch eine frühzeitige Substitution nicht zu erwarten. Somit nimmt die ausschließliche Substitution von Patienten mit Hypokalzämiesymptomen bzw. mit Auftreten einer Hypokalzämie nach Definition den geringsten Einfluss auf die detektierte Hypokalzämierate. Für ersteres entschieden sich die Autoren von neun Arbeiten^{17,47,120,125,130,135,138,142,149}, während der zweite Ansatz in 16 Studien verfolgt wurde^{42,50,61,62,68,85,118,124,127,128,131,133,136,141,145,150}. In einer Arbeit wurden lediglich Patienten mit einer schweren Hypokalzämie nach Definition substituiert¹⁴⁰. Bei *Suwannasarn et al.* erfolgte neben den definierten biochemischen Hypokalzämiekriterien auch eine Substitution symptomatischer Patienten mit Calciumwerten zwischen unterem Normwert und der definierten Hypokalzämiegrenze³⁹. Zwei Studien legten den Schwellenwert für eine Substitution unter dem der definierten Hypokalzämie fest^{132,148}. Dagegen fand in einer Arbeit, in welcher die symptomatische Hypokalzämie im Zentrum der Untersuchung stand, auch eine Substitution asymptomatisch hypokalzämischer Patienten statt¹⁴⁴. Eine Indikationsbeschreibung zur Substitutionstherapie einer biochemischen und/oder symptomatischen Hypokalzämie wurde bei *Del Rio et al.* festgelegt, obwohl die Hypokalzämie selbst nicht klar definiert wurde. Möglicherweise orientierten sich die Autoren diesbezüglich an den Richtwerten, welche als Substitutionskriterien angegeben wurden⁵⁷. Bei den in der Metaanalyse von *Noordzij et al.* integrierten Studien konnte dreimal keine Aussage zur Substitution gefunden werden^{58,76,91}, fünf Arbeiten substituierten Patienten mit einer Hypokalzämie nach Definition^{18,53,62,73,107} und eine Studie kombinierte Hypokalzämiesymptome und/oder einen PTH-Spiegel < 10 pg/ml eine Stunde postoperativ als Substitutionskriterien⁹⁵.

Einen Überblick über die Art der durchgeführten Substitution in den einzelnen Arbeiten gibt **Suppl. Tabelle 17**. Die Studien der Metaanalyse von *Noordzij et al.* wurden hierbei nicht explizit berücksichtigt.

Insgesamt kann resümiert werden, dass neben der standardmäßigen Substitution aller untersuchter Patienten auch die Einbeziehung des PTH-Spiegels in die Substitutionsentscheidung einen Einfluss auf die ermittelte Hypokalzämierate und somit auf die Ergebnisse der entsprechenden Arbeiten hat. Auch eine Verabreichung von Calcium mit oder ohne Vitamin D an Patienten nach weicheren Kriterien als die,

welche zur Definition der Hypokalzämie angelegt wurden, beeinflusst höchstwahrscheinlich die ermittelte Hypokalzämierate.

3.4.5 Ergebnisse zur Aussagekraft des PTH-Abfalls hinsichtlich der Detektion einer postoperativen Hypokalzämie

Wie **Abbildung 15** zeigt, untersuchten 13 Studien sowie eine Metaanalyse ausschließlich den PTH-Abfall als Werkzeug zur frühzeitigen Detektion von Patienten mit erhöhtem Risiko für eine postoperative Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperation. 38 Arbeiten führten dagegen sowohl eine Analyse des PTH-Abfalls als auch des einfachen PTH-Schwellenwertes durch. Eine Kombination beider Diagnostika wurde in neun Studien näher beleuchtet, wohingegen vier Arbeiten auch eine mögliche Optimierung der Aussagekraft durch Verbindung des PTH-Abfalls mit dem Calciumspiegel bzw. -abfall überprüften.

Hierbei ermittelten einige Arbeiten widersprüchliche Ergebnisse bezüglich der Aussagekraft der unterschiedlichen Diagnostika.

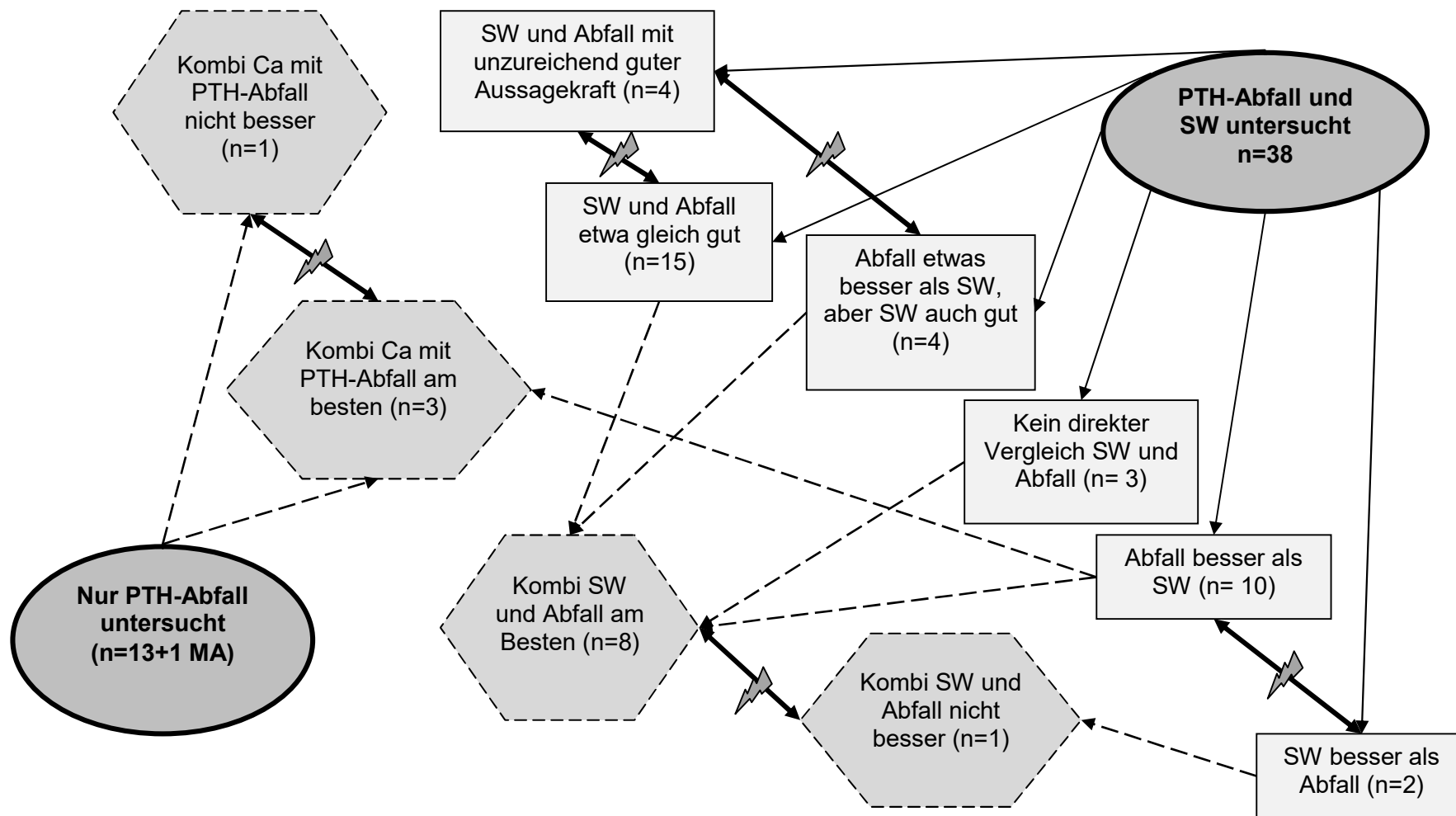


Abbildung 15: Übersicht über Studien mit Bestimmung des PTH-Abfalls mit oder ohne Berücksichtigung des PTH-Schwellenwertes (Kennzeichnung von Studiengruppen mit sich widersprechenden Ergebnissen mittels Blitz; Ca: Calcium, MA: Metaanalyse, PTH: Parathormon, SW: Schwellenwert)

3.4.5.1 Ergebnisse der Arbeiten mit ausschließlicher Untersuchung des PTH-Abfall

Sowohl die Metaanalyse von *Noordzij et al.* als auch die hier analysierten 13 Arbeiten, favorisierten die Detektion eines postoperativen Hypoparathyreoidismus ausschließlich durch die Bestimmung des PTH-Abfalls von prä- nach intra- bzw. postoperativ (**Tabelle 9**). Neben der Festsetzung eines bestimmten prozentualen Abfalls mit der höchsten Genauigkeit wurden in einigen Arbeiten auch Kombinationen mit dem postoperativen Calciumspiegel¹³¹ bzw. -Abfall¹⁴⁰ oder die Gefährdungsgruppenbildung durch Verwendung mehrerer prozentualer Abfälle^{68,69} postuliert. Eine Arbeit empfiehlt weitere Risikofaktoren wie das weibliche Geschlecht und eine bilaterale zervikale Lymphknotendisektion in die Risikobewertung mit einzubeziehen¹³³. Insgesamt fällt jedoch auf, dass die errechneten prozentualen Abfälle zwischen 44%¹²⁶ und 88%¹²² sehr stark in ihrer Höhe variieren, was wie bereits erörtert auf die sehr heterogenen Rahmenbedingungen (post- und insbesondere präoperative PTH-Abnahmezeitpunkte, verwendete Hypokalzämiedefinitionen sowie Substitutionsindikationen und -schemata) zurückzuführen ist. Hierbei sei nochmals insbesondere auf die in den verschiedenen Arbeiten angewandten, sehr heterogenen Definitionen hingewiesen^{57,118,120,122,133,147}.

Tabelle 9: Übersicht der Arbeiten mit ausschließlicher Untersuchung des PTH-Abfalls von prä- nach intra- bzw. postoperativ zur Detektion von hypokalzämiegefährdeten Patienten nach Schilddrüsenoperation

Autor	Jahr	Studien- design	Arbeit kompl	Patienten- zahl und - gut	Abnahmezeitpunkte Prä- versus intra/post OP		Prozentualer Abfall	Sens/Spez	Kernaussage	Kombi- nation
Karatzanis et al. ¹¹⁸	2018	prospektiv	ja	100 (TT)	keine Angaben	POD 1	56% def. HC 62% schwere HC	80%/80%	POS für reinen PTH-Abfall	ja, aber nicht besser
Del Río et al. ⁵⁷	2011	prospektiv	ja	82 (TT o. Kompl.)	nach Anästhesie einleitung	innerhalb 24h	80% HC allg. 98% frühzeitige Substitution	100%/87% (Abf. 98%: 100% Spez)	POS mit zusätzl. Abfall für sofortige Substitution	nicht untersucht
Sebastian et al. ¹²⁰	2013	wahrsch. prospektiv	ja	103 (87 NTT; 16 LE)	1d präOP	10min nach SD ex	keine genauen Angaben	Keine Angaben	POS: Abfall besser als Ca-Spiegel	nicht untersucht
Di Fabio et al. ⁴²	2006	wahrsch. prospektiv	ja	81 (TT + 10 Lobektomie)	während Anästhesie einleitung	10min nach SD ex	75,7% def. HC 79,5% HC-Sympt.	81,5/96,3% 76,2/ 98,3% (HC-Sympt.)	POS: sehr gute Spez.+ gute Sens.	nicht untersucht
Puzziello et al. ¹³¹	2015	prospektiv	ja	75 (TT o. Kompl.)	1h präOP	2h pOP	62% def. HC	100% Sens. (+Ca POD1)	POS: gut mit Kombi Ca POD1>8,0mg/dl	ja mit Ca POD1
Sands et al. ¹³⁹	2011	retrospektiv	ja	143 (TT)	Woche prä OP	1h pOP	70% def. HC	91%/98%	POS: sehr gute Sens. und Spez.	nicht untersucht
De Pasquale et al. ¹⁴⁰	2015	prospektiv	ja	995 (TT)	keine Angaben	24h pOP	70% transienter Hypopara nach Def.	NPV 93,75% NPV 99,2% (mit Kombi)	POS: Kombi mit Ca-Abfall, Sympt., NSD-AT	ja (Ca-Abf., HC-Sympt., NSD-AT)
Schlottmann et al. ⁶⁸	2015	prospektiv	ja	106 (TT)	vor Anästhesie einleitung	3h pOP	50% def. HC; 80% (Sens 100%) 35% (Spez 100%)	91%/73%	POS: Algorithmus aus drei Abfalls-Werten	ja, drei Abfallswerte
Al-Dhahri et al. ⁶⁹	2014	prospektiv	ja	168 (TT)	bei Aufnahme	1h pOP	73% (40%) HC-Sympt.	97.5/85.8% (85/92%)	POS: Kombi zwei Abfalls-Werte	ja, zwei Abfallswerte
Mo et al. ¹³³	2020	prospektiv	ja	176 (TT bei PTC)	Morgen der OP	POD1	65,58% HC-Sympt.	86,3/68,8%	POS: Abfall als Risikofaktor	ja, mit bilat. LND
Kovacevic et al. ¹²²	2011	prospektiv	nein	100 (TT)	direkt präOP	30min pOP	88% HC-Sympt.	100%/100%	POS: untersucht nur sympt. HC	nicht untersucht
Chapman et al. ¹²⁶	2012	retrospektiv	nein	52 (TT o. Kompl.)	keine Angaben	6h pOP	44% bioch. HC	100% Sens	POS: aber keine Spez. Angaben	nicht untersucht
Casella et al. ¹⁴⁷	2004	Nicht angegeben	nein	42 (TT)	keine Angaben	intraOP	75% HC-Symp.	wahrsch. Spez. 100%	POS: hohe Spez. keine Angaben zu Sens.	nicht untersucht

3.4.5.2 Ergebnisse der Arbeiten mit Untersuchung sowohl des PTH-Abfall als auch eines einfachen Schwellenwertes

Von den 38 Studien (**Tabelle 10**), welche sowohl die Aussagekraft des relativen PTH-Abfalls postoperativ als auch die des Schwellenwertes zur Prädiktion eines postoperativen Hypoparathyreoidismus untersuchten, erfolgte in drei Arbeiten kein Vergleich der beiden Verfahren^{89,90,145}. Vier Studien mit 715 Patienten kamen zu dem Ergebnis, dass weder der PTH-Abfall noch ein ermittelter Schwellenwert eine ausreichend gute prognostische Aussage bezüglich des Risikos einer postoperativen Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperation liefern^{85,105,117,129}. Diesen stehen 19 Arbeiten mit insgesamt 1.962 Patienten entgegen, die entweder beide Verfahren als ähnlich gut bewerteten (n=15)^{39,47,50,58,62,128,134-136,142-144,146,149,150} oder eine etwas höhere Genauigkeit beim relativen PTH-Abfall sahen, jedoch auch den Schwellenwert als ausreichend gut in seiner prognostischen Wertigkeit einordneten (n=4)^{100,130,132,141}. In zehn Studien mit 1.504 Patienten kommt der PTH-Abfall im Vergleich zum einfachen Schwellenwert auf eine bessere Aussagekraft^{60,61,99,121,123-125,127,137,138}. Dem widersprechen *Barczyński et al.* und *Gupta et al.*, die beide den Schwellenwert als aussagekräftiger einstufen als den PTH-Abfall (Patienten: n=290)^{17,148}. Eine Kombination der beiden Werte zur Optimierung der diagnostischen Aussagekraft wurde in neun Arbeiten untersucht, wobei diese in acht Studien mit insgesamt 1.391 Patienten als gegeben angesehen wurde^{50,89,99,105,132,137,149,150}. Eine Arbeit konnte (n=90) keine Verbesserung der Aussagekraft durch die Kombination von PTH-Abfall und -Schwellenwert errechnen¹⁴⁸.

Bei Betrachtung der vier Arbeiten, welche relativ niedrige Sensitivitäts- und/oder Spezifitätswerte für den PTH-Schwellenwert und –Abfall errechneten, fällt auf, dass diese ausschließlich Bezug auf eine biochemische Hypokalzämie, definiert als Calciumspiegel < 8,0 mg/dl^{117,129}, < 8,5 mg/dl⁸⁵ oder < NWUG¹⁰⁵, nahmen. In dieser relativ weit ausgelegten Hypokalzämiedefinition könnte daher eine mögliche Ursache für die Beurteilung der Diagnostika als unzureichend sicher hinsichtlich der Detektion einer postoperativen Hypokalzämie liegen.

In 15 Arbeiten wurde ein gutes Ergebnis sowohl für den relativen PTH-Abfall, als auch für den Schwellenwert bezüglich der Vorhersagekraft einer postoperativen

Hypokalzämie ermittelt. Drei der Studien überprüften eine Kombination der beiden Diagnostika und ermittelten für diese die beste Aussagekraft^{50,149,150}.

Die in diesen Arbeiten errechneten aussagekräftigsten prozentualen PTH-Abfallshöhen lagen, bis auf eine Ausnahme¹²⁸, zwischen 65%⁴⁷ und 81,5%¹⁵⁰ und damit in einem geringen Schwankungsbereich. Bei *Kakava et al.* könnte allerdings der untersuchte relativ geringe PTH-Abfall von 50% ein Grund für die etwas niedrigeren Werte in Sensitivität und Spezifität (76%/75%) im Vergleich zu den anderen hier angeführten Arbeiten sein¹²⁸. Der Großteil, nämlich neun Studien, legten für ihre Berechnungen sogar einen PTH-Abfall zwischen 70-75% fest^{39,50,58,62,136,142-144,146}. Immerhin acht Arbeiten^{47,58,142-144,146,149,150} konzentrierten sich dabei auf das Auftreten von Hypokalzämiesymptomen, was unter anderem zur Berechnung ähnlicher prozentualer Abfälle beigetragen haben könnte. In zwei Studien wurde allerdings weder Sensitivität noch Spezifität, sondern lediglich die Fläche unter der ROC-Kurve (AUC) angegeben^{143,144}, was, neben weiteren Unterschieden in den Rahmenbedingungen sowie in der Höhe des verwendeten PTH-Schwellenwertes, eine direkte Vergleichbarkeit der Arbeiten nur schwer möglich macht.

Die insgesamt zehn Arbeiten, welche den PTH-Abfall im Vergleich zum Schwellenwert als deutlich aussagekräftiger identifizierten, zeigen eine ausgeprägte Variabilität ihrer Rahmenbedingungen und Ergebnisse. Hierzu tragen insbesondere die Hypokalzämiedefinitionen, welche von $Ca < 8,8 \text{ mg/dl}$ ⁶⁰ bis ausschließlich einer symptomatischen Hypokalzämie^{125,137,138} reichen, bei. Überdies können die sehr unterschiedlichen Substitutionsindikationen (alle¹³⁷ vs. ausschließlich symptomatische Patienten¹²⁵) sowie das in einigen Arbeiten inhomogene Patientenkollektiv (nur Basedowpatienten mit subtotaler Schilddrüsenresektion¹³⁸ vs. Thyreoidektomie mit/ohne Lymphadenektomie⁹⁹), diese uneinheitlichen Ergebnisse verursacht haben. Zudem sind in einigen Studien die genauen Berechnungen nicht oder nur unzureichend nachvollziehbar^{121,123}, während in drei Arbeiten nur sehr kleine Patientenkohorten untersucht wurden^{121,123,127}. Auch bei diesem Studienpool konzentrierten sich drei Arbeiten auf eine Verbesserung der Aussagekraft durch Kombination von PTH-Schwellenwert und –Abfall^{99,137} bzw. durch PTH-Abfall und Calciumspiegel⁶¹ und sahen darin ein deutliches Optimierungspotential der Aussagekraft.

Die beiden Arbeiten, die eine bessere Detektion des postoperativen Hypoparathyreoidismus durch die Verwendung des Schwellenwertes im Vergleich zum PTH-Abfall postulierten, lassen sich aufgrund ihrer unterschiedlichen Definitionen (PTH Spiegel nach drei Tagen ¹⁴⁸ vs. Ca < 2,0 mmol/l mit oder ohne HC-Symptomen ¹⁷) kaum vergleichen.

Tabelle 10: Übersicht der Arbeiten mit Untersuchung des PTH-Abfalls von prä- nach intra- bzw. postoperativ sowie des PTH-Schwellenwertes zur Detektion von hypokalzämiegefährdeten Patienten nach Schilddrüsenoperation

Autor	Jahr	Studien- design	Arbeit kompl.	Patienten- zahl und - gut	Abnahmezeit- punkte Prä- versus intra/post OP		Prozentualer Abfall / SW	Sens/Spec (in %)	Kernaussage	Kombi- nation
Arbeiten ohne direkten Vergleich zwischen PTH-Abfall und -Schwellenwert										
Albuja-Cruz et al. ⁸⁹	2015	retrospektiv	ja	120 Protokoll KG:195 (TT/ Kompl+/-LND)	keine Angaben	PACU	60% def. HC SW: 10pg/ml	Protokoll- evaluation	POS: keine schweren HC- Symp. in SG	Gruppen- bdg. mit SW + Abf
Raffaelli et al. ⁹⁰	2016	prospektiv	ja	1504 (TT o. Kompl.)	keine Angaben	4h pOP	50% biochem. HC SW: 10pg/ml (=NW)	Untersuchung Abf. als Risikofaktor	POS: Def. Parathyr. Insuffizienz über Abf. wenn PTH>NWUG	Gruppen- bdg. mit SW + Abf
Higgins et al. ¹⁴⁵	2004	prospektiv	ja	104 (TT o. Kompl.)	nach Anästhesie einleitung	20min nach SD ex	75% biochem/symp HC (20pg/ml)	keine Angaben	POS: Abf. nur gut bei Ausgangs- PTH>20pg/ml	SW Vor- raussetz. für Abf
Arbeiten die keine suffiziente Aussagekraft des PTH-Spiegels oder -Abfalls ermittelten										
Cannizzaro et al. ¹²⁹	2018	retrospektiv	ja	345 (TT)	keine Angaben	4h pOP	55,7% def. biochem. HC SW: 12,5pg/ml	SW (61/79,5) Abf. (82/64,1)	NEG: SW o. Abfl. ohne Ca-Kontrollen nicht sicher genug	nicht untersucht
Bove et al. ¹¹⁷	2014	prospektiv	ja	98 (TT bei benignen Erkr.)	1h präOP	1h pOP	Abf: 54,5 pg/dl SW: 39,8 pg/dl def. biochem HC	SW (50/76) Abf (87/67)	NEG: SW o. Abf. zu ungenau	nicht untersucht
Sahli et al. ⁸⁵	2018	prospektiv	ja	218 (TT o. Kompl.)	2 Wo - 2 Mo präOP	1h pOP	50% def. biochem HC SW: 10pg/ml; 20pg/ml	>50% Abf. (63,4/72,5) 10 (36,5/89,2) 20 (66,4/67,6)	NEG: keine ausreichende Genauigkeit für SW oder Abfall	nicht untersucht
Lewandowicz et al. ¹⁰⁵	2007	prospektiv	ja	54 (TT, STT, Kompl.)	1d präOP	SC	70% biochem HC SW: 15pg/ml	SW u/o Abf (64,71/81,58)	NEG: Sens. auch in Kombination nicht ausreichend gut	SW u/o Abf
Arbeiten mit guten Ergebnissen für PTH-Abfall und -Schwellenwert										
Kala et al. ¹⁵⁰	2015	prospektiv	ja	100 (TT o. Kompl.)	keine Angaben	1h pOP	81,5% HC-Symp SW: 8,0pg/ml	SW (93,7/95,8) Abf (93,1/95,2)	POS: Kombi besonders gut bei HC nach Def.	SW+Abf Sens 100
Castro et al. ¹⁴⁹	2018	prospektiv	ja	123 (TT o. Kompl.)	bei Aufnahme	post PACU	80% HC-Symp SW: 3pg/ml	Abf (100/95,7) SW (Spez. 100)	POS: Risiko- gruppenbildung mit SW und Abf.	SW+Abf Gruppen

Düren et al. ¹⁴⁶	2006	prospektiv	nein	54 (TT)	vor Anästhesie einleitung	PACU	75% HC-Symp SW: 12pg/ml	SW (100/95) Abf (100/97)	POS: Detektion aller Pat. mit HC-Symp.	nicht untersucht
Roh et al. ⁵⁰	2006	prospektiv	ja	92 (TT +/- LND)	Morgen OP-Tag	SC	70% Normocalz. SW: 15pg/ml	<70%+>SW (66/100)	POS: Detektion aller Pat. mit HC	SW + Abf. SC
McLeod et al. ⁵⁸	2006	prospektiv	nein	69 (TT o. Kompl.)	keine Angaben	intraOP PACU	75% HC-Symp SW: 12pg/ml	pOP: SW (100/92) Abf (100/88) intraOP: SW (71/95) Abf (71/86)	POS: v.a. postOP Sens. für SW und Abf sehr gut. Kein stat. sign. Unterschied.	nicht untersucht
Zhou et al. ¹⁴³	2017	wahrsch. retrospektiv	nein	71 (TT)	keine Angaben	innerh. 24h	74% HC-Symp SW: 14,82 ng/L	SW (AUC 0,958) Abf (AUC 0,971)	POS: gute AUC, keine Sens/Spez angegeben	nicht untersucht
Vanderlei et al. ¹⁴²	2012	prospektiv	ja	40 (TT)	nach Anästhesie einleitung	1h pOP	73,5% HC-Symp SW: 12,1ng/l	SW (93,7/91,6) Abf (91,6/87,5)	POS: beide Werte sehr gut; kein stat. sign. Unterschied	nicht untersucht
Scurry et al. ¹⁴⁴	2005	prospektiv	ja	63 (TT o. Kompl.)	nach Anästhesie einleitung	10min nach SD ex	75% HC-Symp SW: 7,0pg/ml	SW (AUC 0,788) Abf (AUC 0,809)	POS: gute AUC, keine Sens/Spez	nicht untersucht
Sieniawski et al. ⁴⁷	2016	prospektiv	ja	142 (TT bei benign. Erkr)	1d präOP	6h pOP	65% HC-Symp SW: 1,57pmol/l	SW (92/92,3) Abf. (92/94)	POS: PTH-Abnahme 6h etwas besser als 1h pOP	nicht untersucht
Suwannasarn et al. ³⁹	2017	prospektiv	ja	65 (TT o. STT)	OP-Tag	4h pOP	72% sign. HC SW: 12,5pg/ml	SW (92/87,5) Abf (84/90)	POS: ähnlich gut bei Detektion eines permanenten HC	nicht untersucht
Toniato et al. ¹³⁵	2008	prospektiv	ja	160 (TT)	OP-Tag	POD1	68,76% biochem HC SW: 9,6pg/ml	SW (Spez 79,8) Abf (Spez 95,8)	POS: Sens wohl bei SW besser, aber nicht stat. sign.	nicht untersucht
Seo et al. ¹³⁶	2015	retrospektiv	ja	349 (Pap. Ca; TT +/- LND)	Morgen OP-Tag	1h pOP	70% def. HC SW: 10,42pg/ml	SW (83,5/100) Abf (84,1/95,5)	POS: beide sehr gute Spez.	nicht untersucht
Lo et al. ⁶²	2002	prospektiv	ja	100 (TT) + KG: 20 (LE)	nach Anästhesie einleitung	10min nach SD ex	75% def. HC SW: Normwert pOP (POD1)	SW POD1 (Sens 100%) Abf. (100/72)	POS: frühzeitige Detektion durch intraOP Abfall	nicht untersucht
Palmhag et al. ¹³⁴	2020	prospektiver Teil	ja	39 (TT)	Beginn der OP	2h	68% def. HC SW: 1,1pmol/l	SW (89/97) Abf. (100/89)	POS: Abf. erfasste zusätzl. einen Pat. mit Vit D Mangel	nicht untersucht
Kakava et al. ¹²⁸	2020	prospektiv	ja	109 (TT)	1d präOP	POD1	50% bioch. HC SW: 9,4pg/ml	SW (84,9/71,4) Abf. (76/75)	POS: diskutabel ob Sens/Spez ausreichend gut	nicht untersucht

Arbeiten mit geringfügig besserem Ergebnis für PTH-Abfall bei ebenfalls gutem Ergebnis des PTH-Schwellenwert										
Kolahdouzan et al. ¹⁴¹	2017	prospektiv	ja	83 (TT)	keine Angaben	1h pOP	73% def. HC SW: 15,39pg/ml	SW (88,2/77,55) Abf (94/81,63)	POS: Abf. insges. etwas besser	nicht untersucht
Alia et al. ¹³²	2007	prospektiv	ja	39 (TT) + KG: 13 (HT)	nach Anästhesie einleitung	10min nach SD ex	62,5% def. HC SW: 18pg/ml	Kombi Abf+SW (90/97,9) Abf (Sens 93,3)	POS: nur Abf: Sens besser, Kombi insgesamt genauer	Abf + SW am besten
Mehrvarz et al. ¹³⁰	2014	Querschnittstudie	ja	99 (TT o. NTT)	bei Aufnahme	POD1	62% HC-Symp SW: 18pg/ml	SW (75/97,7) Abf (83/90,8)	POS: schlechtere Ergebnisse für biochem+symp HC	nicht untersucht
An et al. ¹⁰⁰	2010	retrospektiv	nein	165 (TT o. Kompl.)	keine Angaben	keine Angabe	50% asymp. HC SW: 15pg/ml	SW (NPV 90,3) Abf (NPV 96,5)	POS: bez. asymp. HC; NEG: bez. HC-Symp	nicht untersucht
Arbeiten mit besserem Ergebnis für PTH-Abfall als für Schwellenwert										
Flores-Pastor et al. ¹²³	2009	prospektiv	nein	46 (TT)	während Anästhesie einleitung	10min pOP	85-90% biochem HC; SW: keine Angaben	keine genauen Angaben	POS: wohl Abf. gut, aber SW insuffizient	nicht untersucht
O'Neill et al. ¹²¹	2018	retrospektiv	ja	28 (TT o. Kompl)	vor Anästhesie einleitung	5-10min nach SD ex	keine Angaben Abf in % o. SW biochem HC	keine genauen Angaben	POS: Abf. scheint mit HC zu korrelieren	nicht untersucht
Al Khadem et al. ⁹⁹	2018	retrospektiv	ja	119 (TT +/- LND)	OP-Tag	PACU	80%/40% def. schwere HC SW: 10pg/ml	keine Angaben	POS: Abf. besser als SW bei schwerer HC	Gruppenbldg. mit SW + Abf
Moriyama et al. ¹³⁸	2005	prospektiv	ja	111 (ST bei Basedow)	nach Anästhesie einleitung	SC	70% HC-Symp SW: evtl. NW (10pg/ml)	SW (keine Angaben) Abf (78/94)	POS: bei 60% Abf. 100% Sens bei schlechter Spez.	nicht untersucht
Kara et al. ¹²⁵	2009	prospektiv	ja	73 (TT o. NTT)	keine Angaben	10min pOP	30% HC-Symp SW: 14,8pg/ml	SW (60/98) Abf (92,3/92,6)	POS: insbes. Sens. bei Abf. besser	nicht untersucht
Luo et al. ¹³⁷	2017	retrospektiv	ja	744 (TT, NTT o. Kompl. +/- LND)	1d präOP	POD1	70,3% HC-Symp SW: 1pmol/l (Vit. D Subst.)	SW (74,5/95) für Vit D Subst Abf (72,1/75)	POS: aber alle Pat. pOP substituiert!	Abf. + SW (bez. Vit. D Gabe)
Lecerf et al. ¹²⁴	2012	prospektiv	ja	137 (TT)	1d präOP oder vor Inzision	4h pOP	68,5% def. HC 80,6% HC-Symp SW: 19,4ng/l	SW (84,6/92,9) Abf (97,4/95,9) Abf HC-Symp (90/88,7)	POS: nur HC-Symp-Detektion schlechter	nicht untersucht
Khafif et al. ¹²⁷	2006	prospektiv	ja	40 (TT +/- LND+ Kompl)	keine Angaben	30min pOP	50% def. HC SW: 12pg/ml	SW (46/100) Abf (92/66)	POS: v.a. Sens. besser für Abf. bei deutlich geringerer Spez.	nicht untersucht

Cavicchi et al. ⁶¹	2008	prospektiv	ja	106 (TT; KG: 28 HT)	keine Angaben	10min nach SD ex	55,7% def. HC SW: 23,5pg/ml	Abf (100/85) SW (100/66)	POS: Verbesserung der Spez mit Ca 16h pOP <7,8mg/dl	Kombi Abf und Ca 16h pOP
Melo et al. ⁶⁰	2015	prospektiv	ja	100 (TT o. Kompl)	keine Angaben	POD1	19,4% biochem HC; SW: 9pg/ml	Abf (82/63) SW (AUC 0,649)	POS: Abf. wohl deut. besser als SW	nicht untersucht
Arbeiten mit besserem Ergebnis für Schwellenwert als für PTH-Abfall										
Barczyński et al. ₁₇	2007	prospektiv	ja	200 (TT)	vor Anästhesie einleitung	SC/4h	50%/70% biochem HC SW: 10pg/ml	SW (4h: 95/99; SC 90/95) Abf (4h 70%: 85/95)	POS: SW 4h und SC besser als 50% o. 70% Abf 4h o. SC	nicht untersucht
Gupta et al. ¹⁴⁸	2015	prospektiv	ja	90 (TT)	nach Anästhesie einleitung	10min nach SD ex	75,33% späterer Hypopara. SW: 11,3 pg/ml	SW (91.7/97) Abf (100/87,9)	POS: SW insgesamt besser, Abf. bessere Sens.	Kombi SW u Abf nicht besser

3.5 Verbesserung der prädiktiven Aussagekraft durch Kombination von Parathormonspiegel bzw. –abfall und Calciumspiegel

Da in einigen Arbeiten eine sichere frühzeitige Detektion des postoperativen Hypoparathyreoidismus durch die alleinige Berücksichtigung des PTH-Spiegels bzw. – Abfalls nicht erreicht werden konnte, widmeten sich weitere Studien der Untersuchung einer Kombination von Parathormon- und Calciumspiegel. Das Ziel dieser Arbeiten bestand in einer Verbesserung der Aussagekraft und somit genaueren Identifikation von Risikopatienten, welche dann wiederum frühzeitig einer angepassten und effektiven Behandlung zugeführt werden können. Dagegen können wenig gefährdete Patienten frühzeitig aus der stationären Behandlung entlassen werden, was wiederum eine Kostenreduktion für das Gesundheitswesen bedeutet.

Insgesamt zehn Studien konnten bessere Ergebnisse für die Kombination nachweisen als für die alleinige Verwendung von PTH- oder Calciumspiegelkontrollen ^{41,61,73,74,111,116,131,152-154}. Dem steht eine Arbeit entgegen, in der kein Vorteil bei der Kombination beider Parameter festgestellt wurde ¹¹⁸ (**Tabelle 11**).

Der ausschließliche Bezug der Parathormonwerte auf eine biochemische Hypokalzämie (nicht korrigierter Calciumspiegel < 8,0 mg/dl) wurde in zwei Arbeiten, die von derselben Autorengruppe veröffentlicht wurden, untersucht ^{74,152}. Beide wählten dabei eine PTH-Abnahme sechs Stunden postoperativ und kombinierten diese mit einem 24 Stunden postoperativ abgenommenen Calciumspiegel, wobei in beiden Studien eine hundertprozentige Sensitivität und Spezifität für das Auftreten der definierten biochemischen Hypokalzämie errechnet wurde.

Die Definition einer biochemischen (cCa < 1,90mmol/l) und/oder symptomatischen Hypokalzämie wurde in zwei Studien ins Zentrum der Untersuchungen gestellt ^{73,111}. Bei *Asari et al.* konnte die Kombination von PTH-Spiegel (POD1) und Calciumspiegel (POD2) vor allem die Spezifität der Aussage im Vergleich zur alleinigen Berücksichtigung des PTH-Spiegels deutlich verbessern (96,1% vs. 82,6%) ¹¹¹.

Payne et al. hingegen untersuchten die in einer Arbeit von 2003 zwölf Stunden postoperativ ermittelte Kombination von Calcium- und PTH-Schwellenwerten ⁷⁶ an 70

thyreoidektomierten Patienten bereits sechs Stunden postoperativ und konnten so mit einer hundertprozentigen Spezifität Patienten identifizieren, die keine Hypokalzämie nach o.e. Definition entwickelten.

Vier Arbeiten konzentrierten sich auf die Prädiktion des Auftretens von Hypokalzämiesymptomen ^{41,116,153,154}. Hierbei ist eine Studie hervorzuheben, bei der durch die Kombination des PTH-Spiegels (SW: 15 pg/ml) vier Stunden pOP mit einem Calciumspiegel abgenommen an POD1 sehr sensitiv (Sens. 97%, Spez. 72%) das Auftreten von Hypokalzämiesymptomen vorhergesagt werden konnte ⁴¹. Aufgrund der großen Patientenkohorte ist daher die Aussagekraft der Arbeit, welche mit ihrem Protokoll sicher den Großteil der potentiell symptomatischen Patienten identifiziert, als hoch einzustufen. Eine hundertprozentige Detektionsrate von Patienten mit Hypokalzämiesymptomen errechneten *Wong et al.* an 30 Patienten ¹⁵³ sowie *Landry et al.* an einer Kohorte von 153 Patienten ¹⁵⁴. In ihrer großen prospektiven Untersuchung von 817 Patienten konzentrierten *Lee et al.* sich ebenfalls auf die Prädiktion von Patienten, welche postoperativ eine symptomatische Hypokalzämie entwickelten. Insgesamt konnte geschlechtsunspezifisch über alle drei untersuchten PTH-Spiegelgruppen hinweg eine Abnahme der Hypokalzämiesymptomrate in Abhängigkeit vom Calciumspiegel festgestellt werden. Die für die einzelnen Gruppen berechnete Sensitivität lag dabei immer über 95%, bei jedoch sehr niedriger Spezifität (5-50%). Eine klare Empfehlung bezüglich der Initiation einer Substitutionstherapie bzw. eines Kontroll- oder Entlassmanagements in Abhängigkeit bestimmter Schwellenwerte wurde nicht erarbeitet ¹¹⁶.

Auch drei Konferenz-Abstracts ¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ sowie eine weitere Arbeit, welche ausschließlich das Auftreten einer Hypoparathormonämie untersuchte ¹⁴⁰, sprachen sich für die Kombination eines PTH- und Calciumspiegels, beides an POD1 abgenommen, in der Detektion einer postoperativen Hypokalzämie aus (**Suppl. Tabelle 18**).

In vier Studien (**Suppl. Tabelle 19**) und weiteren zwei Konferenz-Abstracts konnte die Wirksamkeit spezieller Protokolle, in welchen eine Kombination der Parathormon- und Calciumbestimmung als Grundlage für eine angepasste Behandlung thyreoidektomierter Patienten im Fokus stand, aufgezeigt werden.

Tabelle 11: Übersicht der Arbeiten mit Untersuchung einer Kombination von einem PTH-Spiegel bzw. -Abfall mit einem Calciumspiegel bzw. -Abfall

Autor	Jahr	Studien- design	Patienten- zahl und -gut	Schwellen- werte	Sensitivität/ Spezifität (in %)	Unter- suchungs- gegenstand	Zeitpunkt PTH/Ca- Abnahme	Aussage	Anmerkung
Studie gegen eine bessere Aussagekraft durch Kombination von PTH und Calcium									
Karatzanis et al. ¹¹⁸	2018	prospektiv	100 (TT)	>56% PTH- Abf./Ca-Abf. >7,5%	PTH (80/80) Ca (80/70)	biochem. HC (cCa <8,0mg/dl)	PTH u. Ca: POD1	keine bessere Aussagekraft durch Kombi	nur Abfall, nicht SW untersucht
Studien mit besserer Aussagekraft durch Kombination von PTH und Calcium									
Cavicchi et al. ⁶¹	2008	prospektiv	134 (106 TT; 28 HT)	>55,7% PTH- Abf./cCa <7,8mg/dl	PTH-Abf: 100/85; + Ca 50/100	HC nach Def. (cCa≤1,90 u/o Sympt.)	PTH intraOP cCa: 16h pOP	PTH: alle pot. sympt. Pat.; cCa: alle Pat. werden hypokalzäm	Gruppenbild. mit adaptierter Behandlung
Puzziello et al. ¹³¹	2015	prospektiv	75 (TT o. Kompl.)	PTH-Abf. <62% Ca>8mg/dl	keine genauen Angaben	biochem. HC nach Def. (Ca<8mg/dl)	PTH: 2h pOP Ca: POD1	Kombi schließt signifikante HC aus. Subst. der Übrigen.	Relativer Abf. besser als absoluter Abf.
Pisanu et al. ⁷⁴	2013	prospektiv	112 (TT)	PTH: 12,1pg/ml Ca<7,97mg/dl	Kombi (100/100)	biochem. HC nach Def. (Ca<8mg/dl)	PTH: 6h pOP Ca: 24h pOP	Kombi deutlich besser als Ca oder PTH alleine	kein Eingehen auf HC-Symp
Saba et al. ¹⁵²	2017	random. kontrolliert	150 (TT: 75 SG, 75 KG)	PTH: ≤11pg/ml Ca: 7,9mg/dl	Kombi (100/100)	biochem. HC nach Def. (Ca<8mg/dl)	PTH: 6h pOP Ca: 24h pOP	KG nur Ca-Messung mit schlechterer Sens. als Kombi	kein Eingehen auf HC-Symp
Asari et al. ¹¹¹	2008	prospektiv	170 (TT)	PTH<15pg/ml Ca <1,9mmol/l	Kombi 96,3/96,1	HC nach Def. (cCa≤1,90 u/o Sympt.)	PTH: POD1 Ca: POD2	v.a. bei Spez. ist Kombi besser als nur PTH (97,7/82,6)	sehr späte Messungen (POD1 und 2)
Payne et al. ⁷³	2005	prospektiv	70 (TT)	PTH: 28ng/l Ca ≥ 2,14mmol/l	Kombi 100% Spez. bez. Normokalz.	HC nach Def. (cCa≤1,90 u/o Sympt.)	PTH u. cCa: 6h pOP	Kombi sehr gut (100%) in Detektion nicht gefährdeter Pat.	1h PTH<8ng/l: Hochrisikopat. werden subst.
Lombardi et al. ⁴¹	2006	prospektiv	523 (TT o. Kompl.)	PTH ≤15pg/ml Ca <8mg/dl	Kombi: 97/72 PTH 10pg/ml (84,9/77,6)	HC- Sympt. (für bioch. HC schlechter)	PTH: 4h pOP Ca: POD1	PTH allein insuff., in Kombi gut v.a. bez. HC-Symp	verschiedene PTH-SWe untersucht
Wong et al. ¹⁵³	2006	prospektiv	30 (TT)	PTH <1,5pmol/l Ca <2,0mmol/l	Kombi (100/77,8)	HC-Sympt.	PTH: kurz nach SC Ca: POD1	100%ige Sens. in Detektion von Pat. mit HC-Symptomen	Spez. bei PTH oder Ca allein besser
Landry et al. ¹⁵⁴	2012	retrospektiv	156 (TT o. Kompl.)	PTH <6pg/ml Ca <8mg/dl	Kombi 100% Sens.	HC-Sympt.	PTH u. Ca: POD1	Kombi detektiert alle pot. sympt. Pat.	Subst. 26% asympt. Pat.
Lee et al. ¹¹⁶	2015	prospektiv	817 (TT + LND bei SD-Ca)	PTH: >10 >20pg/ml cCa>8,0/ >8,6mg/dl	verschiedene Kombis berechnet	HC-Sympt.	PTH u. cCa: 1h pOP	sehr gute Sens. bei mangelhafter Spez.	Untersuchung v.a. von HC- Risikofaktoren

4 Diskussion

4.1 Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus und entsprechende Schwellenwertangaben

Wie bereits in den Arbeiten von *Mehanna et al.* und *Harslof et al.* eindrücklich gezeigt, existiert keine klare Definition für den transienten oder permanenten postoperativen Hypoparathyreoidismus^{12,15}, was die Vergleichbarkeit der verschiedenen Studien zu diesem Thema enorm einschränkt. Auch in den hier untersuchten 188 Arbeiten war dieses Phänomen zu beobachten, sodass eine grobe Unterscheidung der Definitionen in die Verwendung von Hypokalzämie und Hypoparathormonämie sowie der Kombination der beiden Parameter als Definitionsgrundlage durchgeführt wurde. Hierbei zeigte sich vornehmlich ein Bezug auf eine biochemische und/oder symptomatische Hypokalzämie, die in 81,9% (n=154) der Arbeiten Einzug in die Definition fand, wobei in 22 Studien (11,7%) entweder eine Kombination mit einer Hypoparathormonämie oder eine zusätzliche Definition derselben stattfand. Erstaunlich ist zudem die Tatsache, dass 16,4% (n=31) der hier untersuchten Arbeiten zur Detektion des postoperativen Hypoparathyreoidismus eine konkrete Definition desselben vermissen lassen. Eine ausschließliche Definition über eine Hypoparathormonämie ohne Berücksichtigung des Calciumspiegels oder von Hypokalzämiesymptomen wiederum erfolgte lediglich in 1,6% (n=3) der untersuchten Studien.

Die Frage nach einem klaren Schwellenwert als Definitionsgrundlage einer biochemischen Hypokalzämie wird in der Literatur ebenfalls nicht eindeutig beantwortet. So zeigten *Mazotas und Wang* in ihrem Review, dass der verwendete Grenzwert zur Definition der biochemischen Hypokalzämie je nach Studie zwischen 7,2 mg/dl und 8,5 mg/dl schwankt³⁴. Einige Autoren unterscheiden zudem zwischen einer leichten und einer schweren bzw. signifikanten Hypokalzämie, wobei sie sich unter anderem auf unterschiedliche Schwellenwerte der Serumcalciumkonzentration beziehen^{40,80}. Dies dient in einigen Arbeiten zur Entscheidung für oder gegen eine Substitutionstherapie sowie zu deren Auswahl.^{39,118} Manche Autoren führen diese

Differenzierung auch als Kriterium zur frühzeitigen Entlassung sowie zur Durchführung weiterer laborchemischer Kontrolluntersuchungen an ¹⁴⁰.

Im Konsenspapier der amerikanischen Gesellschaft der klinischen Endokrinologen wurde als Schwellenwert zur Definition der biochemischen Hypokalzämie ein albuminkorrigierter Calciumspiegel $< 8,5$ mg/dl bzw. ein ionisierter Calciumspiegel $< 1,15$ mmol/l festgelegt. Diese stellen in den meisten Laboratorien die unteren Normwertgrenzen dar ⁶. Auch in 21,8% (n=41) der hier untersuchten Arbeiten wurde die Normwertuntergrenze als Definitionsschwellenwert gewählt. Dementgegen stehen die AES Richtlinien von 2006, welche einen korrigierten Calciumspiegel $< 2,0$ mmol/l als Definitionsgrundlage festlegten, da eine klinisch signifikante Hypokalzämie mit einem Calciumspiegel über 2,0 mmol/l ungewöhnlich ist und daher dieser Schwellenwert häufig in der Literatur Verwendung findet ¹⁹. Dieser Argumentation folgten auch *Grodski und Serpell* in ihrem Review von 2008 und entschieden sich ebenfalls für die Verwendung eines Calciumspiegels von 2,0 mmol/l respektive 8,0 mg/dl als Schwellenwert zur Definition einer biochemischen Hypokalzämie ³⁵. Der Hauptteil von 28,2% (n=53) der hier untersuchten Studien schloss sich ebenfalls dieser Definition an. *Demeester-Mirkine et al.* kamen zu dem Schluss, dass das postoperative Auftreten einer Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperation auf multifaktorielle Ursachen zurückzuführen ist. So sei neben der parathyreoidalen Insuffizienz unter anderem auch eine postoperative Hämodilution ausschlaggebend für den postoperativen Abfall des Calciumspiegels ¹⁵⁸. *Huang et al.* bestätigten diese Erkenntnis, da bei ihren 197 untersuchten Patienten etwa ein Drittel mit einem PTH-Spiegel ≥ 15 pg/ml eine transiente Hypokalzämie entwickelten, wobei sich der Calciumspiegel in den meisten Fällen ohne weitere Behandlung im Verlauf normalisierte ¹⁰³. Allerdings besteht auch bei Patienten mit einem Calciumspiegel $> 2,0$ mmol/l die Gefahr einer Entwicklung von Hypokalzämiesymptomen ^{159,160}.

Die Verwendung des ionisierten Calciums ist in der Literatur im Vergleich zum Albumin korrigierten oder unkorrigierten Serumcalciumspiegel mit 13,3% (n=25) relativ selten. Die am häufigsten verwendeten Grenzwerte stellen hierbei die untere Normwertgrenze sowie 1,0 mmol/l (jeweils 40,7%) dar, sodass diesbezüglich auf Grundlage der untersuchten Studien keine klare Empfehlung formuliert werden kann.

Neben einer biochemischen Hypokalzämie mit oder ohne Auftreten von Hypokalzämiesymptomen, kann es zudem zur Entwicklung einer symptomatischen Hypokalzämie ohne oder mit verzögertem Calciumspiegelabfall unter den definierten Schwellenwert kommen ⁴⁹. Daher sollte auch das alleinige Auftreten von Hypokalzämiesymptomen in der Definition des Krankheitsbildes Berücksichtigung finden.

Bei der Festlegung des PTH-Schwellenwertes orientierte sich die Mehrzahl der Studien an der Definition der amerikanischen Gesellschaft der klinischen Endokrinologen ⁶. Von den 25 Arbeiten, welche eine Hypoparathormonämie in die Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus einbezogen, wählten daher 64,0% (n=16) die untere Normwertgrenze als Schwellenwert. In vier Arbeiten (16,0%) fehlte eine Normwertangabe, 16,0% (n=4) setzten den Schwellenwert niedriger und 12,0% (n=3) höher als die angegebenen Normwertuntergrenze an.

In Zusammenschau der empfohlenen und tatsächlich verwendeten Definitionen in der Literatur sowie aufgrund der multifaktoriellen Ursachen eines postoperativen Calciumabfalls wird folgende Definition des postoperativen transienten Hypoparathyreoidismus vorgeschlagen: **Der postoperative transiente Hypoparathyreoidismus definiert sich durch eine postoperative Hypoparathormonämie (PTH-Spiegel < Normwertuntergrenze) in Zusammenhang mit einer biochemischen Hypokalzämie (korrigiertes Calcium < Normwertuntergrenze) und/oder das Auftreten von Hypokalzämiesymptomen.**

Dies entspricht der Definition der amerikanischen Gesellschaft der klinischen Endokrinologen von 2015 ⁶. Da auch bei einem Calciumspiegel über 2,0 mmol/l die Gefahr der Entwicklung von Hypokalzämiesymptomen besteht, erscheint die Verwendung der unteren Normwertgrenze als Schwellenwert trotz der in der Literatur mehrheitlich gewählten Definitionsgrenze von 2,0 mmol/l sinnvoll ^{159,160}.

4.2 Vergleichbarkeit verschiedener PTH-Abnahmezeitpunkte bezüglich ihrer Aussagekraft zur Detektion einer postoperativen Hypokalzämie

Wie bereits im Ergebnisteil 3.2 ausführlich erörtert, variieren die in den verschiedenen Arbeiten gewählten PTH-Abnahmezeitpunkte erheblich. Zum besseren Vergleich

erfolgte die Bündelung der unterschiedlichen Abnahmezeitpunkte in Zeitfenster, die bezüglich der Genauigkeit ihrer Aussagekraft miteinander verglichen wurden. Hierbei wurde grundsätzlich eine intraoperative bzw. zum Zeitpunkt der Hautnaht durchgeführte PTH-Abnahme von einer postoperativen PTH-Bestimmung (zwischen einer und 24 Stunden nach Operation) unterschieden. Dieses postoperative Zeitfenster wurde wiederum in die Zeitpunkte eine, vier, sechs und 24 Stunden differenziert und miteinander verglichen. PTH-Kontrollen am ersten postoperativen Tag wurden dem Zeitpunkt 24 Stunden zugeteilt. Die Zusammenfassung von intraoperativer PTH-Abnahme und PTH-Kontrolle zum Zeitpunkt der Hautnaht kann hierbei kritisch angemerkt werden, da beispielsweise bei längeren Wartezeiten auf ein Schnellschnittergebnis das Zeitfenster zwischen Schilddrüsenentfernung und Hautnaht deutlich länger ist als die meist bei der intraoperativen PTH-Abnahme herangezogene Zeitspanne von zehn Minuten^{45,61,62} nach Schilddrüsenexstirpation.

In den 19 Arbeiten, welche eine Vergleichbarkeit der postoperativen PTH-Abnahmezeitpunkte unterstützen, zeigte sich entweder kein oder zumindest kein statistisch signifikanter Unterschied in der Aussagekraft der untersuchten Zeitpunkte. Die Zuordnung der Arbeiten zu den entsprechenden Zeitpunkten ist in **Abbildung 7** und in **Tabelle 3** ersichtlich. Lediglich zwei Konferenz-Abstracts widersprechen dieser Annahme^{46,52}. Allerdings können diese aufgrund der fehlenden Informationen über Berechnungen und Signifikanz nicht suffizient beurteilt werden. Zudem kommen beide Arbeiten zu einem widersprüchlichen Ergebnis. Daher ist von einer Vergleichbarkeit der PTH-Spiegelmessungen zwischen einer und 24 Stunden postoperativ auszugehen. Dies wird auch in der durchgeführten Metaanalyse von 5 Arbeiten, welche eine frühe (1-6h) und eine späte (24h/POD1) postoperative PTH-Abnahme miteinander verglichen, unterstützt. Bei Untersuchung derselben Patientenkohorte zeigte sich für beide Zeitfenster somit eine nahezu identische Gesamtsensitivität von 88% (1-6h) vs. 89% (24h/POD1) und Gesamtspezifität von 97% (1-6h) vs. 98% (24h/POD1) (**Abbildung 9**).

Weniger klar gestaltet sich die Beantwortung der Frage, ob eine intraoperative bzw. zum Zeitpunkt der Hautnaht durchgeführte PTH-Kontrolle eine vergleichbar gute Aussagekraft zur Detektion einer postoperativen Hypokalzämie erzielen kann wie Parathormon-Bestimmungen zu einem späteren postoperativen Zeitpunkt. Während drei Arbeiten mit insgesamt 392 Patienten auch hier eine Vergleichbarkeit der

Aussagekraft der Messzeitpunkte postulieren ^{17,50,62}, wird in zwei Studien mit zusammen 223 Patienten sogar eine intraoperative Abnahme präferiert ^{59,61}. Bei etwas genauerer Analyse zeigt sich jedoch, dass bei *Barczyński et al.* die PTH-Bestimmung vier Stunden postoperativ besonders im Hinblick auf den positiven prädiktiven Wert etwas besser abschnitt als die SC-Abnahme. Allerdings waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant ¹⁷. Bei *Lang et al.* wurde ebenfalls keine statistische Signifikanz der etwas besseren Ergebnisse der PTH-Bestimmung zum Zeitpunkt des Hautverschlusses im Vergleich zur Abnahme an POD1 nachgewiesen ⁵⁹. Interessant ist zudem, dass *Cavicchi et al.* zwar eine bessere Aussagekraft des PTH-Abfalls intraoperativ im Vergleich zu sechs Stunden postoperativ nachwies, dass bei Verwendung der Normwerte als Schwellenwerte die Sechs-Stunden-Bestimmung jedoch besser abschnitt als die intraoperative Abnahme ⁶¹. Somit sollten die Ergebnisse der den intraoperativen Abnahmezeitpunkt unterstützenden Arbeiten nicht unreflektiert übernommen werden. Es sollte ebenfalls angemerkt werden, dass auch in den acht Arbeiten mit insgesamt 652 Patienten, welche den intraoperativen Abnahmezeitpunkt als weniger aussagekräftig auswiesen, keine deutlichen Aussagen über die statistische Signifikanz der Unterschiede in der Aussagekraft der verglichenen Abnahmezeitpunkte zu finden sind.

Zur Untermauerung dieser Analysen wurde eine Metaanalyse aus den Rohdaten von sieben Arbeiten durchgeführt, die sowohl eine intra- als auch eine postoperative PTH-Bestimmung an derselben Patientenkohorte untersuchten. Obwohl aufgrund der verfügbaren Daten überproportional viele Studien pro intraoperativer Abnahme ^{59,61} und solche mit dem Ergebnis einer vergleichbaren Aussagekraft beider Zeitpunkte ^{17,62,161} inkludiert wurden, zeigte die Metaanalyse dennoch eine deutliche Präferenz für die postoperative PTH-Bestimmung. Dies schlug sich vor allem in einer Gesamtsensitivität von 80% (intraOP) vs. 87% (pOP) nieder. Auch die Gesamtspezifität von 92% (intraOP) vs. 95% (pOP) konnte einen tendenziellen Vorteil für die postoperative Abnahme zeigen (**Abbildung 8**).

Bei vergleichbaren Patientenkohorten variieren Hypokalzämiedefinitionen, Schwellenwertangaben, Substitutionsindikationen und –schemata sowie Aussagekraft und Kernaussagen der beschriebenen Arbeiten erheblich. Somit ist es nicht möglich, allgemeingültige Richtlinien und Handlungsempfehlungen bezüglich einer postoperativen Hypokalzämie auf Grundlage des postoperativen oder intraoperativen

PTH-Spiegels zu formulieren. Dennoch kann postuliert werden, dass eine PTH-Bestimmung zwischen einer und 24 Stunden postoperativ ein guter Indikator zur frühzeitigen Detektion eines postoperativen Hypoparathyreoidismus nach Thyreoidektomie darstellt. Die Unterschiede in der Aussagekraft zu den verschiedenen Zeitpunkten sind in Zusammenschau der erörterten Arbeiten nicht signifikant, sodass von einer Vergleichbarkeit ausgegangen werden kann. Bei der Entscheidung zu einer intraoperativen Abnahme sollte bedacht werden, dass diese in ihrer Aussagekraft möglicherweise etwas schwächer zu bewerten ist als eine PTH-Bestimmung zu einem späteren postoperativen Zeitpunkt. Dennoch kann sie insbesondere dann herangezogen werden, wenn eine unmittelbare Konsequenz in der operativen Handlung (z.B. Autotransplantation kritischer Nebenschilddrüsen oder erneute Inspektion des Resektats auf möglicherweise übersehene oder intrathyreoidal liegende Nebenschilddrüsen) aus ihrem Ergebnis resultiert.

4.3 Aussagekraft eines einfachen Schwellenwertes bezüglich der Entwicklung einer biochemischen und/oder symptomatischen postoperativen Hypokalzämie

Die Ermittlung eines einfachen Schwellenwertes als Indikator für die Entwicklung einer postoperativen Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperation war in insgesamt 81 Arbeiten Untersuchungsgegenstand, wobei 40 verschiedene Schwellenwerte errechnet wurden (**Suppl. Tabelle 10**). Somit kann eine konkrete Aussage über einen idealen Schwellenwert auf Grundlage der untersuchten Literatur nicht getroffen werden. Die am häufigsten ermittelten Schwellenwerte waren 10, 15 und 20 pg/ml, weswegen diese unter Einbeziehung weiterer Arbeiten, die sich für die Untersuchung dieser Werte entschieden, näher beleuchtet wurden.

Hierbei zeigte die Verwendung eines einfachen Schwellenwertes sehr gute Ergebnisse in der frühzeitigen Detektion von Patienten, die ein hohes Risiko für die Entwicklung einer postoperativen symptomatischen Hypokalzämie aufweisen. Bereits sehr früh postoperativ konnten in einigen Arbeiten gefährdete Patienten sehr sensitiv (bis zu einer Sens. von 100%^{49,97,108,109}) erkannt werden⁷⁸. Aus den extrahierten Daten von sechs Arbeiten, welche diesbezüglich den Schwellenwert 10 pg/ml untersuchten

^{18,41,49,51,78,95}, wurde eine Metaanalyse durchgeführt. Diese errechnete eine Sensitivität von 87% (95% KI von 0,58 bis 0,97) und eine Spezifität von 90% (95% KI von 0,74 bis 0,97) für die Detektion von Hypokalzämiesymptomen, was diese Beobachtung bestätigte. Durch die Verwendung eines einfachen Schwellenwertes können gefährdete Patienten somit frühzeitig erkannt und entsprechend substituiert werden, um die Symptomentwicklung bestenfalls zu verhindern oder zumindest abzumildern. Aus Ermangelung ausreichend geeigneter Rohdaten konnte eine korrespondierende Berechnung für den Schwellenwert 15 pg/ml nicht durchgeführt werden.

Dennoch weisen beide Schwellenwerte, 10 pg/ml und 15 pg/ml, in Zusammenschau der diskutierten Arbeiten sehr gute Ergebnisse bei der Vorhersage einer symptomatischen Hypokalzämie auf. Die Entscheidung, welcher dieser beiden Werte Verwendung finden sollte, könnte eventuell abhängig von der Normwertuntergrenze des verwendeten Testverfahrens festgelegt werden, da in den untersuchten Studien der gewählte Schwellenwert mitunter der unteren Normwertgrenze entsprach ^{17,18,66,85,92,93,97,99,103,105,109-112}.

Zwar zeigten vereinzelte Arbeiten auch eine gute prognostische Aussagekraft eines einfachen Schwellenwertes bei der Vorhersage einer biochemischen Hypokalzämie ^{17,86,96}, allerdings konnten in der Mehrzahl der Studien beide Schwellenwerte diesbezüglich nicht gänzlich überzeugen, was sicher auch auf die Anwendung sehr unterschiedlicher Definitionen der biochemischen Hypokalzämie zurückzuführen ist ^{41,85,103-105,108}. In den Arbeiten, bei welchen in der Definition der Hypokalzämie keine Differenzierung zwischen biochemisch und symptomatisch stattfand, konnte (bei Verwendung des Schwellenwertes 15 pg/ml) mehrheitlich eine gute Sensitivität bei geringerer Spezifität erarbeitet werden ^{107,110,111,113}. Wohingegen *Cote et al.* eine höhere Spezifität (97,1%) als Sensitivität (80%) errechneten ¹⁰⁶, was evtl. in dem etwas früheren Abnahmezeitpunkt (1h pOP) im Vergleich zum Großteil der vorgenannten Arbeiten (vornehmlich POD1) begründet liegen könnte.

Diese Beobachtung unterstreicht auch die entsprechende Metaanalyse der Daten aus fünf Studien, welche die Vorhersagekraft des Schwellenwertes 15 pg/ml für eine biochemische und/oder symptomatische Hypokalzämie untersuchten ^{97,106,110-112}. Diese errechnete hierfür eine Sensitivität von 90% (95% KI von 0,79 bis 0,96) und eine Spezifität von 85% (95% KI von 0,55 bis 0,96). Allerdings muss dabei berücksichtigt

werden, dass die drei Arbeiten, welche den PTH Schwellenwert 15 pg/ml als insuffizient in der Vorhersage einer biochemischen Hypokalzämie einstufen¹⁰³⁻¹⁰⁵, aus Ermangelung geeigneter Rohdaten nicht in die Berechnungen einfließen konnten, was einen Selektionsbias zur Folge hat. Die Metaanalyse der fünf Arbeiten, welche den Schwellenwert 10 pg/ml in diesem Kontext untersuchten^{18,41,85,94,96}, errechneten eine Sensitivität von 84% (95% KI von 0,46 bis 0,97) und eine Spezifität von 94% (95% KI von 0,82 bis 0,98). Hier muss allerdings angemerkt werden, dass in der Arbeit von *Essa et al.* mit 48 Stunden pOP ein sehr später PTH-Abnahmezeitpunkt gewählt wurde⁷¹ und eben diese Studie insbesondere die in der Metaanalyse berechnete Sensitivität stark positiv beeinflusst hat (Verbesserung der Gesamtsensitivität von 71% auf 84%).

Insgesamt kann also trotz der guten Ergebnisse in den Metaanalysen für den einfachen Schwellenwert 10 bzw. 15 pg/ml in der Detektion einer biochemischen und/oder symptomatischen Hypokalzämie ein Vorteil bei der Vorhersage von Hypokalzämiesymptomen im Vergleich zur ausschließlich biochemischen Hypokalzämie resümiert werden.

Zwar wurde der Schwellenwert 20 pg/ml in sieben Arbeiten untersucht, allerdings konzentrierten sich die Autoren lediglich in drei Studien ausschließlich auf diesen PTH-Grenzwert. Diese Arbeiten wiederum stehen sich in ihrem Fazit bezüglich der Vorhersagekraft einer biochemischen und/oder symptomatischen Hypokalzämie konträr gegenüber^{85,114,115}, sodass hier keine wegweisende Aussage getroffen werden kann. Eine statistische Auswertung dieser Arbeiten in Form einer Metaanalyse war aufgrund des Fehlens geeigneter Daten nicht möglich.

4.4. Das Verhältnis zwischen prä- und post- bzw. intraoperativen PTH-Werten zur Prädiktion des postoperativen Hypoparathyreoidismus /Hypokalzämie im Vergleich zum einfachen Schwellenwert

Das Hauptargument für die Verwendung des relativen, prozentualen Abfalls des Parathormons von prä- nach intra- oder postoperativ verglichen mit dem Bezug auf einen Parathormonabsolutwert liegt vornehmlich in der Relativierung laborspezifischer

Messwertabweichungen und der Möglichkeit, verschiedene PTH-Testverfahren vergleichbar zu machen^{118,119}. Allerdings muss neben den bereits beim Schwellenwert diskutierten Einflüssen der unterschiedlichen Hypokalzämiedefinitionen sowie Substitutionsindikationen und –protokolle beim PTH-Abfall insbesondere auch die Wahl der prä- und postoperativen PTH-Abnahmezeitpunkte Berücksichtigung finden. Hierbei ist neben dem zirkadianen Rhythmus des PTH-Spiegels im Blut¹⁶² auch der Einfluss der Anästhesieeinleitung auf diesen zu berücksichtigen. Denn laut *Kim & Wang* findet hierbei ein PTH-Anstieg von durchschnittlich 149% +/- 92,7% statt¹⁵¹, was wiederum den PTH-Ausgangsspiegel alias „Baseline“ und somit den errechneten prozentualen Abfall erheblich beeinflusst. Allerdings muss angemerkt werden, dass diese Arbeit lediglich als Konferenz-Abstract erschienen ist und dieses Phänomen sicher einer genaueren Untersuchung in weiteren prospektiven Studien bedarf.

Zudem sollte die postoperative Dynamik des PTH-Spiegels, welcher auch bei Patienten ohne Hypoparathyreoidismus bzw. Hypokalzämie einen deutlichen postoperativen Abfall aufweist, in die Überlegungen mit einbezogen werden. So konnten *Hermann et al.* in ihrer Arbeit eine Umkehr der physiologisch negativen Abhängigkeit von PTH und Calcium postoperativ belegen. Da nach einer Schilddrüsenoperation ein niedriger Calciumspiegel keine suffiziente PTH Sekretion mehr triggern kann, scheint sich der supprimierende beziehungsweise stimulierende Effekt der Calciumkonzentration auf die PTH-Sekretion vorübergehend zu verlieren, was eine positive Korrelation von Calcium und Parathormon zur Folge hat. Als Ursache ist eine operationsbedingte Beeinträchtigung der sekretorischen Funktion der Nebenschilddrüsen wahrscheinlich, welche gleichwohl Patienten mit und ohne manifesten postoperativen Hypoparathyreoidismus betrifft. Eine Erholung der Nebenschilddrüsenfunktion fand bei asymptomatischen Patienten innerhalb von drei Tagen, spätestens bis 14 Tage postoperativ statt, während die Funktionseinschränkung bei Patienten mit Hypokalzämiesymptomen über diesen Zeitraum hinaus beobachtet wurde⁴⁵. Diesen postoperativen Abfall des PTH-Spiegels konnten auch *Pisanu et al.* beobachten. Sie untersuchten an 112 thyreoidektomierten Patienten die PTH Spiegel sechs, 24 und 48 Stunden postoperativ und stellten bei hypokalzämen Patienten in der Sechs-Stunden-Messung einen statistisch signifikanten PTH-Abfall fest. Anschließend kam es dann wieder zum signifikanten Anstieg bis zur 48-Stunden-Messung. Dagegen zeigten die normokalzämen Patienten einen durchschnittlichen Abfall bis zur Messung 24 Stunden pOP und erst anschließend war

wieder ein Anstieg bis zum Messzeitpunkt 48 Stunden nach der Operation zu verzeichnen. Allerdings war der Unterschied der postoperativen PTH-Spiegel bei diesen Patienten nicht statistisch signifikant ⁷⁴. Bei *Sieniawski et al.* wurden die prozentualen PTH-Abfälle mit der höchsten Aussagekraft zu unterschiedlichen Zeitpunkten berechnet und festgestellt, dass die Höhe derselben, ähnlich wie bei der Berechnung der idealen Schwellenwerte, abhängig vom postoperativen Abnahmezeitpunkt deutlich variieren ⁴⁷. Diese beiden grundlegenden Beobachtungen lassen erahnen, dass die Höhe des prozentualen Abfalls einerseits eine deutliche Abhängigkeit von den gewählten prä- und postoperativen PTH-Abnahmezeitpunkten aufweist und andererseits eine Abgrenzung der potentiell hypokalzämen von normokalzämen Patienten ebenfalls in der Höhe des prozentualen PTH-Abfalls liegt.

Wie **Suppl. Tabelle 14** eindrücklich zeigt, sind die PTH-Abnahmezeitpunkte der Arbeiten, welche das Verhältnis von prä- zu post- bzw. intraoperativem PTH-Spiegel untersuchen, extrem heterogen. Lediglich das Zeitfenster nach Anästhesieeinleitung zum intraoperativen Zeitpunkt zehn Minuten nach Schilddrüsenentfernung wurde in vier Arbeiten identisch gewählt ^{62,109,144,148}. Daher ist es nicht verwunderlich, dass sich, wie in **Tabelle 7** ersichtlich, die Bandbreite der ermittelten prozentualen PTH-Abfälle zwischen 19,4% ⁶⁰ bis zu 88% ¹²² bewegt. Natürlich machen dabei auch die unterschiedlichen Hypokalzämiedefinitionen sowie Substitutionsindikationen und -schemata ihren Einfluss geltend.

Insbesondere dem Phänomen der unterschiedlichen präoperativen Abnahmezeitpunkte wurde bei der Auswahl der Arbeiten für die Berechnung des mittleren PTH-Abfalls bei postoperativ hypo- und normokalzämen Patienten Rechnung getragen und ausschließlich Studien (n=8) mit präoperativem Abnahmezeitpunkt vor Anästhesieeinleitung inkludiert. Hierbei zeigte sich ein statistisch signifikant höherer PTH-Abfall in der hypokalzämen Patientenkohorte von 73 ± 11 % vs. $39,5 \pm 7,3$ % in der Gruppe der normokalzämen Patienten ($p < 0.0002$).

Auch die insgesamt sehr guten Ergebnisse der Aussagekraft des PTH-Abfalls in den einzelnen untersuchten Arbeiten verdeutlichen das Potential dieses Diagnostikums in der frühzeitigen Detektion des postoperativen Hypoparathyreoidismus bzw. der postoperativen Hypokalzämie nach Schilddrüsenoperation. In einigen Arbeiten konnte sogar eine Detektionsrate von bis zu 100% der gefährdeten Patienten erreicht werden

58,61,62,132,148,149. Dennoch sind diese hervorragenden Ergebnisse nicht generell anwendbar, da die Rahmenbedingungen der unterschiedlichen Untersuchungen eine enorme Heterogenität aufweisen, welche erheblichen Einfluss auf die errechneten prozentualen Abfälle und die Genauigkeit der Ergebnisse haben. Dies führt dazu, dass einzelne Arbeiten zwar mit hoher Sensitivität Patienten mit erhöhtem Risiko für eine postoperative Hypokalzämie identifizieren und behandeln können, dass dies aber nur bei exakter Übernahme der entsprechenden Variablen für andere Patienten nachvollzogen werden kann. So nehmen sowohl die gewählten prä-¹⁵¹ als auch postoperativen Abnahmezeitpunkte¹⁶, die Art der untersuchten Hypokalzämie (biochemisch versus symptomatisch, schwer versus leicht) und auch der Zeitpunkt und die Art der Substitution (frühzeitig versus nach Datenerhebung, alle untersuchten versus biochemisch hypokalzämie versus symptomatisch hypokalzämie Patienten) einen massiven Einfluss auf die Höhe des prozentualen Abfalls sowie auf die errechnete Sensitivität und Spezifität des Diagnostikums.

Dennoch zeigten die Arbeiten, die sowohl den PTH-Schwellenwert, als auch den PTH-Abfall als gutes Diagnostikum bewerteten (n=15), bis auf eine bereits erläuterte Ausnahme¹²⁸, einen überschaubaren Schwankungsbereich zwischen 65%-81% bei der Berechnung des aussagekräftigsten prozentualen PTH-Abfalls. In neun Studien lag der Wert zwischen 70-75%^{39,50,58,62,136,142-144,146}. Die mit den Daten aus neun Arbeiten^{17,39,47,50,130,131,133,135,136} durchgeführte Metaanalyse errechnete ebenfalls einen mittleren PTH-Abfall von 73 +/- 11% in der hypokalzämischen Patientenkohorte. Somit kann unter dieser Voraussetzung ein relativer PTH-Abfall um mehr als 70% postoperativ das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie wohl ausreichend zuverlässig vorhersagen.

Eine deutlich bessere Aussagekraft des PTH-Abfalls im Vergleich zum einfachen Schwellenwert kann in der Summe der hier untersuchten Arbeiten nicht eindeutig belegt werden.

4.5 Optimierung der prognostischen Aussagekraft durch Kombination von PTH- und Calciummessung

Die Kombination von Parathormon- und Calcium-Bestimmung in der frühzeitigen und möglichst genauen Diagnostik eines postoperativen Hypoparathyreoidismus könnte eine mögliche Variante zum Ausgleich der jeweiligen Schwächen der einzelnen Diagnostika darstellen. So reagiert das Parathormon aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit bereits frühzeitig auf eine mögliche intraoperative Kompromittierung der Nebenschilddrüsen²³⁻²⁵, während der trägere Calciumspiegel hingegen Vorteile im Nachweis einer biochemischen Hypokalzämie im Vergleich zum Parathormon aufweist (siehe Kapitel 3.3).

Insgesamt elf Arbeiten untersuchten die Optimierung der Vorhersagekraft einer postoperativen Hypokalzämie durch die Kombination von Parathormon und Calcium im Vergleich zur alleinigen Berücksichtigung des Parathormons. Lediglich eine Arbeit sah in dieser keine Verbesserung der prognostischen Genauigkeit (n=100)¹¹⁸. In dieser wurde ausschließlich der prozentuale Abfall beider Werte ohne eine Berücksichtigung einfacher Schwellenwerte untersucht. Somit kann das Ergebnis insbesondere aufgrund der fehlenden Festlegung des präoperativen Abnahmezeitpunktes des PTH-Spiegels sowie der relativ späten postoperativen PTH-Kontrolle an POD1 zumindest kritisch diskutiert werden. Die übrigen zehn Arbeiten mit insgesamt 2.237 Patienten sahen in der Kombination beider Diagnostika einen Vorteil verglichen mit der alleinigen Kontrolle des Parathormons, welche sich meist vor allem in einer hohen Sensitivität niederschlug. Dabei wurde in zwei Studien der PTH-Abfall^{61,131}, in den anderen ein einfacher Schwellenwert herangezogen^{41,73,74,111,116,152-154}. In sieben Arbeiten wurde das Parathormon zu einem früheren Zeitpunkt als der Calciumspiegel bestimmt^{41,61,74,111,131,152,153}, was zwar zwei Blutentnahmen erfordert, hinsichtlich der postoperativen Dynamik der beiden Werte jedoch äußerst sinnvoll erscheint. Die PTH-Bestimmung fand dabei meist innerhalb weniger Stunden postoperativ (kurz nach Hautnaht bis 6h), einmal intraoperativ⁶¹ und einmal relativ spät an POD1¹¹¹ statt. Die Calciumkontrolle hingegen wurde vornehmlich an POD1, einmal nach 16 Stunden⁶¹, was wohl ebenfalls dem Morgen des ersten postoperativen Tages entsprechen sollte, und einmal an POD2¹¹¹ durchgeführt. Hinsichtlich der sehr guten Aussagekraft des Parathormons bereits zu einem frühen postoperativen Zeitpunkt, wie im Kapitel 3.2 dieser Arbeit ausführlich dargestellt, scheint eine PTH-Abnahme zwischen einer und

sechs Stunden postoperativ von Vorteil zu sein. Hierdurch kann eine frühzeitige Detektion von Hochrisikopatienten und deren umgehende Substitution und somit eine Vermeidung bzw. Abschwächung einer potentiell symptomatischen Hypokalzämie gewährleistet werden.

Die These der guten Vorhersagekraft einfacher Schwellenwerte bezüglich der Detektion von vor allem symptomatisch hypokalzämen Patienten, welche sich auch in der Metaanalyse des Schwellenwertes 10 pg/ml widerspiegelt (Kapitel 3.3.3) und der Identifikation von Patienten mit biochemischer Hypokalzämie mittels Calciumkontrollen findet in zwei retrospektiven Arbeiten ihre Bestätigung^{49,160}. Allerdings muss bei *Kim et al.* die routinemäßige Calciumsubstitution aller Patienten⁴⁹ und bei *Bähler et al.* die PTH-abhängige Substitution auch asymptomatischer Patienten¹⁶⁰, welche beide höchstwahrscheinlich einen Einfluss auf die Ergebnisse hatten, kritisch angemerkt werden.

Vier Arbeiten beschäftigten sich explizit mit der Evaluation bestimmter Protokolle, in denen eine Kombination von Parathormon und Calcium in der Diagnostik und Therapie des postoperativen Hypoparathyreoidismus einbezogen wurde^{75,87-89}. In der Zusammenschau der verschiedenen Protokolle sind diese jedoch aufgrund der unterschiedlich gewählten Schwellenwerte und Abnahmezeitpunkte nur schwer miteinander vergleichbar. Bei drei Arbeiten fand die PTH-Abnahme zu einem früheren Zeitpunkt statt als die Calciumkontrolle⁸⁷⁻⁸⁹, während bei *Payne et al.* beide Werte gleichzeitig bestimmt wurden⁷⁵. Allerdings erfolgte in dieser Arbeit eine zusätzliche PTH-Kontrolle eine Stunde postoperativ zur frühzeitigen Detektion von Hochrisikopatienten, welche dann einer umgehenden Substitutionstherapie zugeführt wurden⁷⁵. In zwei Studien fand eine routinemäßige Substitution aller Patienten⁸⁷ bzw. der Kontrollgruppe⁸⁹ statt, was sehr wahrscheinlich einen Einfluss auf die entsprechenden Ergebnisse hatte. Dennoch kann zusammenfassend festgestellt werden, dass alle vier untersuchten Protokolle zu einer Reduktion von Hypokalzämiesymptomen, einer frühzeitigeren Entlassung der Patienten und somit Kostenreduktion sowie zu einer höheren Patientenzufriedenheit führten. Auch konnte eine risikoadaptierte und damit gezieltere Substitutionstherapie der Patienten stattfinden, was mitunter zu einer durchschnittlichen Reduktion derselben führte^{87,89}. Eine Kombination von Parathormon- und Calciumkontrolle scheint daher ein sinnvoller

Weg zur Optimierung des postoperativen Hypokalzämiemanagements nach Schilddrüsenoperationen zu sein.

4.6 Schlussfolgerung und Empfehlung für eine suffiziente Diagnostik des transienten postoperativen Hypoparathyreoidismus

Das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie stellt die häufigste Komplikation nach Schilddrüsenoperationen dar, wenn auch die Inzidenz in der Literatur je nach Definition erheblich variiert⁸.

Nach eingehender Untersuchung der aktuellen Literatur scheint eine Kombination aus einer Parathormonbestimmung zur frühzeitigen Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko insbesondere für die Entwicklung von Hypokalzämiesymptomen und einer Calciumbestimmung zur sensiblen Detektion einer biochemischen Hypokalzämie im Verlauf sinnvoll. Dabei besteht kein signifikanter Unterschied in der Aussagekraft des Parathormons zwischen einer und 24 Stunden postoperativ. **Die PTH-Kontrolle sollte daher möglichst innerhalb von einer bis sechs Stunden postoperativ stattfinden**, um einerseits eine frühzeitige Substitution von Hochrisikopatienten und somit idealerweise eine Vermeidung von Hypokalzämiesymptomen zu gewährleisten und andererseits die etwas bessere Aussagekraft einer postoperativen Bestimmung im Vergleich zur intraoperativen Abnahme zu nutzen (**Abbildung 8**).

Insgesamt scheint die Verwendung eines PTH-Schwellenwertes für eine allgemeine Empfehlung im Vergleich zum relativen PTH-Abfall von prä- nach postoperativ von Vorteil zu sein. Auch wenn unter Berücksichtigung der hier diskutierten Literatur eine Tendenz zu einer etwas genaueren Aussagekraft des PTH-Abfalls im Vergleich zum einfachen Schwellenwert postuliert werden könnte, ist ein eindeutiger Vorteil nicht zu belegen.

Bei Abnahme des präoperativen PTH-Spiegels vor Anästhesieeinleitung kann ein relativer PTH-Abfall um mehr als 70% postoperativ das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie ausreichend zuverlässig vorhersagen. Aufgrund

des präoperativen Abnahmezeitpunktes als weitere höchstwahrscheinlich wichtige Variable, welche neben den mehrfach erwähnten übrigen Faktoren (Definition, postoperativer Abnahmezeitpunkt, Substitution) die Höhe des prozentualen PTH-Abfalls beeinflusst, erscheint es sinnvoller den einfachen Schwellenwert zu verwenden. **Dabei sollte am ehesten die untere Normwertgrenze des jeweiligen Testverfahrens als Schwellenwert herangezogen werden** (Kapitel 3.3).

Aufgrund des protrahierten Calciumabfalls scheint dessen Bestimmung an POD1 sinnvoll ¹⁶³. Allerdings sollte wegen der Gefahr des protrahierten Auftretens einer Hypokalzämie bei Entlassung der Patienten an POD1 eine weitere Calciumkontrolle im ambulanten Bereich, z.B. im Zuge eines Verbandswechsels am zweiten oder dritten postoperativen Tag, organisiert werden ²⁰. Auch eine ambulante Anbindung mit regelmäßigen klinischen und laborchemischen Kontrollen zur zeitnahen Anpassung oder Beendigung einer Substitutionstherapie, sollte bereits bei Entlassung in die Wege geleitet werden ⁸⁷.

Zur Evaluation des vorgeschlagenen Procedere ist allerdings noch die Durchführung von randomisierten prospektiven Studien mit möglichst großer Patientenzahl und ggf. Verwendung von unterschiedlichen Parathormontestverfahren nötig.

5 Zusammenfassung

Der postoperative Hypoparathyreoidismus (PH) stellt eine der häufigsten Komplikationen nach Schilddrüsenoperationen dar. Ziel dieses systematischen Reviews und Metaanalyse ist die Erarbeitung einer einheitlichen Definition sowie die Ermittlung des bestmöglichen Ansatzes für eine frühzeitige Detektion des PH.

Nach Durchführung einer systematischen Literaturrecherche gemäß der PICO-Systematik unter Verwendung der Datenbanken Embase, Pubmed und der Cochrane Library, erfolgte die themenbezogene Aufarbeitung der eingeschlossenen Studien, sowie eine Bias-Bewertung und Metaanalyse geeigneter Arbeiten.

Von 13.704 Artikeln konnten 188 in die weitere Analyse eingeschlossen werden. In diesen fanden sich sehr heterogene Definitionen des PH. Sowohl in der systematischen Analyse als auch in der Metaanalyse zeigte sich eine genauere Vorhersagekraft des PH durch eine postoperative im Vergleich zu einer intraoperativen PTH-Messung. Keiner der analysierten Zeiträume innerhalb des ersten postoperativen Tages (POD1) zeigte eine signifikante Überlegenheit in der Vorhersage eines PH. Die PTH- Schwellenwerte 10 bzw. 15 pg/ml können einen PH zuverlässig detektieren. Als Entscheidungsgrundlage zwischen den beiden Werten kann die untere Normwertgrenze des angewendeten Testverfahrens herangezogen werden. Bei präoperativer PTH-Abnahme nach Anästhesieeinleitung ist ein relativer PTH-Abfall von prä- nach postoperativ von $73 \pm 11\%$ prädiktiv für die Entwicklung eines PH. Die Bestimmung des Calciumspiegels an POD1 ist obligat und optimiert insbesondere die Erkennung einer biochemischen Hypokalzämie.

Ein nicht nachweisbarer oder inadäquat niedriger postoperativer PTH-Spiegel im Zusammenhang mit einer biochemischen oder symptomatischen Hypokalzämie kann als einheitliche Definition des postoperativen Hypoparathyreoidismus vorgeschlagen werden. Die Messung des Parathormons sollte zwischen einer und sechs Stunden postoperativ, spätestens aber innerhalb von 24 Stunden erfolgen. Sowohl der Schwellenwert ≤ 15 pg/ml als auch ein relativer PTH-Abfall von prä- nach postoperativ sind zuverlässig in der Detektion gefährdeter Patienten.

6 Literaturverzeichnis

- 1 Bilezikian, J. P. *et al.* Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **26**, 2317-2337, doi:10.1002/jbmr.483 (2011).
- 2 Shoback, D. M. *et al.* Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **101**, 2300-2312, doi:10.1210/jc.2015-3909 (2016).
- 3 Shoback, D. Clinical practice. Hypoparathyroidism. *The New England journal of medicine* **359**, 391-403, doi:10.1056/NEJMc0803050 (2008).
- 4 Brown, E. M. Role of the calcium-sensing receptor in extracellular calcium homeostasis. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* **27**, 333-343, doi:10.1016/j.beem.2013.02.006 (2013).
- 5 Underbjerg, L., Sikjaer, T., Mosekilde, L. & Rejnmark, L. Postsurgical hypoparathyroidism--risk of fractures, psychiatric diseases, cancer, cataract, and infections. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* **29**, 2504-2510, doi:10.1002/jbmr.2273 (2014).
- 6 Stack Jr, B. C. *et al.* American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology disease state clinical review: postoperative hypoparathyroidism-definitions and management. *Endocrine Practice* **21**, 674-685 (2015).
- 7 Caglia, P. *et al.* Post-thyroidectomy hypoparathyroidism, what should we keep in mind? *Ann Ital Chir* **6**, 371-381 (2017).
- 8 Edafe, O., Antakia, R., Laskar, N., Uttley, L. & Balasubramanian, S. P. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *The British journal of surgery* **101**, 307-320, doi:10.1002/bjs.9384 (2014).
- 9 Lorente-Poch, L., Sancho, J. J., Munoz-Nova, J. L., Sanchez-Velazquez, P. & Sitges-Serra, A. Defining the syndromes of parathyroid failure after total thyroidectomy. *Gland surgery* **4**, 82-90, doi:10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.04 (2015).

- 10 Prichard, R. S., Edhouse, P. J., Sidhu, S. B., Sywak, M. S. & Delbridge, L. Post-operative partial hypoparathyroidism: an under-recognized disorder. *ANZ journal of surgery* **81**, 524-527 (2011).
- 11 Promberger, R. *et al.* Normal parathyroid hormone levels do not exclude permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **21**, 145-150, doi:10.1089/thy.2010.0067 (2011).
- 12 Mehanna, H. M., Jain, A., Randevara, H., Watkinson, J. & Shaha, A. Postoperative hypocalcemia--the difference a definition makes. *Head Neck* **32**, 279-283, doi:10.1002/hed.21175 (2010).
- 13 Bollerslev, J. *et al.* European Society of Endocrinology Clinical Guideline: Treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *European journal of endocrinology* **173**, G1-G20 (2015).
- 14 Bilezikian, J. P. *et al.* Management of hypoparathyroidism: present and future. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **101**, 2313-2324 (2016).
- 15 Harslof, T., Rolighed, L. & Rejnmark, L. Huge variations in definition and reported incidence of postsurgical hypoparathyroidism: a systematic review. *Endocrine*, doi:10.1007/s12020-019-01858-4 (2019).
- 16 Noordzij, J. P. *et al.* Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy using parathyroid hormone: an analysis of pooled individual patient data from nine observational studies. *J Am Coll Surg* **205**, 748-754, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2007.06.298 (2007).
- 17 Barczynski, M., Cichon, S. & Konturek, A. Which criterion of intraoperative iPTH assay is the most accurate in prediction of true serum calcium levels after thyroid surgery? *Langenbeck's archives of surgery* **392**, 693-698, doi:10.1007/s00423-007-0165-6 (2007).
- 18 Lombardi, C. P. *et al.* Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery* **136**, 1236-1241, doi:10.1016/j.surg.2004.06.053 (2004).
- 19 Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of

- Australian data and management recommendations. *ANZ journal of surgery* **77**, 199-202, doi:10.1111/j.1445-2197.2007.04018.x (2007).
- 20 Hosseini, M., Otaghvar, H. A., Tizmaghz, A., Shabestanipour, G. & Vahid, P. A. Evaluating the time interval for presenting the signs of hypocalcaemia after thyroidectomy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* **10**, PC19-PC22, doi:10.7860/JCDR/2016/15274.7445 (2016).
- 21 Del Rio, P., Arcuri, M. F., Ferreri, G., Sommaruga, L. & Sianesi, M. The utility of serum PTH assessment 24 hours after total thyroidectomy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **132**, 584-586, doi:10.1016/j.otohns.2005.01.009 (2005).
- 22 Lee, Y. S., Chang, H. S., Chung, W. Y., Nam, K. H. & Park, C. S. Relationship between onset of hypocalcemic symptoms and the recovery time from transient hypocalcemia after total thyroidectomy. *Head Neck* **36**, 1732-1736, doi:10.1002/hed.23530 (2014).
- 23 Bieglmayer, C., Prager, G. & Niederle, B. Kinetic analyses of parathyroid hormone clearance as measured by three rapid immunoassays during parathyroidectomy. *Clinical chemistry* **48**, 1731-1738 (2002).
- 24 Maier, G. W. *et al.* Parathyroid hormone after adenectomy for primary hyperparathyroidism. A study of peptide hormone elimination kinetics in humans. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* **83**, 3852-3856, doi:10.1210/jcem.83.11.5254 (1998).
- 25 Leiker, A. J. *et al.* Factors that influence parathyroid hormone half-life: determining if new intraoperative criteria are needed. *JAMA Surg* **148**, 602-606, doi:10.1001/jamasurg.2013.104 (2013).
- 26 AWMF online. *Operative Therapie benigner Schilddrüsenerkrankungen*, <https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-007I_S2k_operative_Therapie_benigner_Schilddruesenerkrankungen_2022-06_1_01.pdf> (2015, october 3).
- 27 Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. & Altman, D. G. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine* **6**, e1000097, doi:10.1371/journal.pmed.1000097 (2009).

- 28 Röhrig, B., du Prel, J.-B., Wachtlin, D. & Blettner, M. Studientypen in der medizinischen Forschung. *Deutsches Ärzteblatt* **106**, 262-268 (2009).
- 29 Davies, K. S. Formulating the evidence based practice question: a review of the frameworks. *Evidence Based Library and Information Practice* **6**, 75-80 (2011).
- 30 Stern, C., Jordan, Z. & McArthur, A. Developing the review question and inclusion criteria. *AJN The American Journal of Nursing* **114**, 53-56 (2014).
- 31 DiCenso, A., Guyatt, G. & Ciliska, D. *Evidence-based nursing: A guide to clinical practice*. (Elsevier Health Sciences, 2005).
- 32 Nordhausen, T. H., J. . *RefHunter. Manual zur Literaturrecherche in Fachdatenbanken. Version 5.0 (Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg & FHS St.Gallen, Hrsg.), Halle (Saale) & St.Gallen., <<https://refhunter.eu/manual/>>* (2020).
- 33 Sterne, J. A. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ (Clinical research ed.)* **355**, i4919, doi:10.1136/bmj.i4919 (2016).
- 34 Mazotas, I. G. & Wang, T. S. The role and timing of parathyroid hormone determination after total thyroidectomy. *Gland surgery* **6**, S38-s48, doi:10.21037/gs.2017.09.06 (2017).
- 35 Grodski, S. & Serpell, J. Evidence for the role of perioperative PTH measurement after total thyroidectomy as a predictor of hypocalcemia. *World journal of surgery* **32**, 1367-1373, doi:10.1007/s00268-008-9545-5 (2008).
- 36 Vescan, A., Witterick, I. & Freeman, J. Parathyroid hormone as a predictor of hypocalcemia after thyroidectomy. *The Laryngoscope* **115**, 2105-2108, doi:10.1097/01.Mlg.0000181504.69230.87 (2005).
- 37 Galy-Bernadoy, C. *et al.* Parathyroid Hormone Assays following Total Thyroidectomy: Is There a Predictive Value? *European thyroid journal* **7**, 34-38, doi:10.1159/000484689 (2018).
- 38 Selberherr, A., C., S., Riss, P. & Niederle, B. Postoperative hypoparathyroidism after thyroidectomy: efficient and cost-effective diagnosis and treatment. *Surgery* **157**, 349-353, doi:10.1016/j.surg.2014.09.007 (2015).

- 39 Suwannasarn, M., Jongjaroenprasert, W., Chayangsu, P., Suvikapakornkul, R. & Sriphrapradang, C. Single measurement of intact parathyroid hormone after thyroidectomy can predict transient and permanent hypoparathyroidism: a prospective study. *Asian journal of surgery* **40**, 350-356 (2017).
- 40 Noureldine, S. I., Genther, D. J., Lopez, M., Agrawal, N. & Tufano, R. P. Early predictors of hypocalcemia after total thyroidectomy: an analysis of 304 patients using a short-stay monitoring protocol. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* **140**, 1006-1013, doi:10.1001/jamaoto.2014.2435 (2014).
- 41 Lombardi, C. P. *et al.* Parathyroid hormone levels 4 hours after surgery do not accurately predict post-thyroidectomy hypocalcemia. *Surgery* **140**, 1016-1025, doi:10.1016/j.surg.2006.08.009 (2006).
- 42 Di Fabio, F., Casella, C., Bugari, G., Iacobello, C. & Salerni, B. Identification of patients at low risk for thyroidectomy-related hypocalcemia by intraoperative quick PTH. *World J Surg* **30**, 1428-1433, doi:10.1007/s00268-005-0606-8 (2006).
- 43 Wang, J., Gu, J., Han, Q., Wang, W. & Shang, J. Value of intraoperative parathyroid hormone monitoring in papillary thyroid cancer surgery: Can it be used to guide the choice of operation methods? *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* **8**, 7778-7785 (2015).
- 44 Filho, E. B. Y., Machry, R. V., Mesquita, R., Scheffel, R. S. & Maia, A. L. The timing of parathyroid hormone measurement defines the cut-off values to accurately predict postoperative hypocalcemia: a prospective study. *Endocrine* **61**, 224-231, doi:10.1007/s12020-018-1601-9 (2018).
- 45 Hermann, M. *et al.* Kinetics of serum parathyroid hormone during and after thyroid surgery. *The British journal of surgery* **95**, 1480-1487, doi:10.1002/bjs.6410 (2008).
- 46 Bove, A. *et al.* Optimal timing for PTH measurement as a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **19**, S86, doi:10.1089/thy.2009.1589 (2009).
- 47 Sieniawski, K. *et al.* Early Predictors of Post - Thyroidectomy Hypoparathyroidism. *Po/Przegl Chir* **88**, 305-314, doi:10.1515/pjs-2016-0069 (2016).

- 48 Kim, J. P. *et al.* Effectiveness of an i-PTH measurement in predicting post thyroidectomy hypocalcemia: prospective controlled study. *Yonsei medical journal* **54**, 637-642, doi:10.3349/ymj.2013.54.3.637 (2013).
- 49 Kim, J. H., Chung, M. K. & Son, Y. I. Reliable early prediction for different types of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Clinical and experimental otorhinolaryngology* **4**, 95-100, doi:10.3342/ceo.2011.4.2.95 (2011).
- 50 Roh, J. L. & Park, C. I. I. Intraoperative parathyroid hormone assay for management of patients undergoing total thyroidectomy. *Head Neck* **28**, 990-997, doi:10.1002/hed.20444 (2006).
- 51 White, M. G. *et al.* One-hour PTH after thyroidectomy predicts symptomatic hypocalcemia. *The Journal of surgical research* **201**, 473-479, doi:10.1016/j.jss.2015.11.028 (2016).
- 52 Ma, L. W. Y., Wong, K. P. & Lang, B. Determining the optimal time to obtain parathyroid hormone after thyroidectomy. *Surgical Practice* **22**, 4 (2018).
- 53 Lam, A. & Kerr, P. D. Parathyroid hormone: an early predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *The Laryngoscope* **113**, 2196-2200, doi:10.1097/00005537-200312000-00029 (2003).
- 54 Carr, A. A. *et al.* A single parathyroid hormone level obtained 4 hours after total thyroidectomy predicts the need for postoperative calcium supplementation. *Journal of the American College of Surgeons* **219**, 757-764, doi:10.1016/j.jamcollsurg.2014.06.003 (2014).
- 55 Al-Dhahri, S. F., Al-Ghonaim, Y. A. & Terkawi, A. S. Accuracy of postthyroidectomy parathyroid hormone and corrected calcium levels as early predictors of clinical hypocalcemia. *Journal of Otolaryngology. Head & Neck Surgery* **39**, 342-348 (2010).
- 56 AlQahtani, A., Parsyan, A., Payne, R. & Tabah, R. Parathyroid hormone levels 1 hour after thyroidectomy: an early predictor of postoperative hypocalcemia. *Canadian Journal of Surgery* **57**, 237-240, doi:10.1503/cjs.008013 (2014).

- 57 Del Río, L. *et al.* Parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)* **62**, 256-273, doi:10.1016/j.otorri.2011.01.007 (2011).
- 58 McLeod, I. K. *et al.* The use of rapid parathyroid hormone assay in predicting postoperative hypocalcemia after total or completion thyroidectomy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **16**, 259-265, doi:10.1089/thy.2006.16.259 (2006).
- 59 Lang, B. H., Yih, P. C. & Ng, K. K. A prospective evaluation of quick intraoperative parathyroid hormone assay at the time of skin closure in predicting clinically relevant hypocalcemia after thyroidectomy. *World J Surg* **36**, 1300-1306, doi:10.1007/s00268-012-1561-9 (2012).
- 60 Melo, F., Bernardes, A., Velez, A., Campos de Melo, C. & de Oliveira, F. J. Parathyroid Hormone as a Predictor of Post-Thyroidectomy Hipocalcemia: A Prospective Evaluation of 100 Patients. *Acta medica portuguesa* **28**, 322-328 (2015).
- 61 Cavicchi, O. *et al.* Accuracy of PTH assay and corrected calcium in early prediction of hypoparathyroidism after thyroid surgery. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **138**, 594-600, doi:10.1016/j.otohns.2008.01.016 (2008).
- 62 Lo, C. Y., Luk, J. M. & Tam, S. C. Applicability of intraoperative parathyroid hormone assay during thyroidectomy. *Annals of surgery* **236**, 564-569, doi:10.1097/01.Sla.0000032953.87016.34 (2002).
- 63 Docimo, G. *et al.* Risk factors for postoperative hypocalcemia. *Updates in surgery* **69**, 255-260, doi:10.1007/s13304-017-0452-x (2017).
- 64 Cavicchi, O. *et al.* Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **137**, 654-658, doi:10.1016/j.otohns.2007.03.001 (2007).
- 65 Roh, J. L., Park, J. Y. & Park, C. I. Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis,

- morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Annals of surgery* **245**, 604-610, doi:10.1097/01.sla.0000250451.59685.67 (2007).
- 66 Yetkin, G. *et al.* Early prediction of post-thyroidectomy hypocalcemia by early parathyroid hormone measurement. *Ann Ital Chir* **87**, 417-421 (2016).
- 67 Arer, I. M. *et al.* Prophylactic oral calcium supplementation therapy to prevent early post thyroidectomy hypocalcemia and evaluation of postoperative parathyroid hormone levels to detect hypocalcemia: A prospective randomized study. *International journal of surgery (London, England)* **38**, 9-14, doi:10.1016/j.ijsu.2016.12.041 (2017).
- 68 Schlottmann, F. *et al.* Algorithm for early discharge after total thyroidectomy using PTH to predict hypocalcemia: prospective study. *Langenbeck's archives of surgery* **400**, 831-836, doi:10.1007/s00423-015-1341-8 (2015).
- 69 Al-Dhahri, S. F. *et al.* Early prediction of oral calcium and vitamin D requirements in post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **151**, 407-414, doi:10.1177/0194599814536848 (2014).
- 70 Croix, C. L., Potard, G., Valette, G. & Marianowski, R. Interest of the parathyroid hormone assay: An early predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* **151**, P171, doi:10.1177/0194599814541629a105 (2014).
- 71 Essa, M. S. *et al.* Role of perioperative parathormone hormone level assay after total thyroidectomy as a predictor of transient and permanent hypocalcemia: Prospective study. *Annals of medicine and surgery (2012)* **69**, 102701, doi:10.1016/j.amsu.2021.102701 (2021).
- 72 Sywak, M. S. *et al.* Parathyroid hormone assay predicts hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ journal of surgery* **77**, 667-670, doi:10.1111/j.1445-2197.2007.04183.x (2007).
- 73 Payne, R. J. *et al.* Same-day discharge after total thyroidectomy: the value of 6-hour serum parathyroid hormone and calcium levels. *Head Neck* **27**, 1-7, doi:10.1002/hed.20103 (2005).

- 74 Pisanu, A., Saba, A., Coghe, F. & Uccheddu, A. Early prediction of hypocalcemia following total thyroidectomy using combined intact parathyroid hormone and serum calcium measurement. *Langenbeck's archives of surgery* **398**, 423-430, doi:10.1007/s00423-012-1017-6 (2013).
- 75 Payne, R. J. *et al.* Benefits resulting from 1-and 6-hour parathyroid hormone and calcium levels after thyroidectomy. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* **133**, 386-390, doi:10.1016/j.otohns.2005.02.021 (2005).
- 76 Payne, R. J. *et al.* Postoperative parathyroid hormone level as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *The Journal of otolaryngology* **32**, 362-367 (2003).
- 77 Payne, R. J. *et al.* Postoperative parathyroid hormone levels in conjunction with corrected calcium values as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia: Review of outcomes 1 year after the implementation of a new protocol. *Journal of Otolaryngology* **34**, 323-327 (2005).
- 78 Cayo, A. K. *et al.* Predicting the need for calcium and calcitriol supplementation after total thyroidectomy: results of a prospective, randomized study. *Surgery* **152**, 1059-1067, doi:10.1016/j.surg.2012.08.030 (2012).
- 79 Grodski, S. & Farrell, S. Early postoperative PTH levels as a predictor of hypocalcaemia and facilitating safe early discharge after total thyroidectomy. *Asian J Surg* **30**, 178-182, doi:10.1016/s1015-9584(08)60019-6 (2007).
- 80 Sabour, S., Manders, E. & Steward, D. L. The role of rapid PACU parathyroid hormone in reducing post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **141**, 727-729, doi:10.1016/j.otohns.2009.08.026 (2009).
- 81 Houlton, J. J., Pechter, W. & Steward, D. L. PACU PTH facilitates safe outpatient total thyroidectomy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **144**, 43-47, doi:10.1177/0194599810390453 (2011).
- 82 Carter, Y., Chen, H. & Sippel, R. S. An intact parathyroid hormone-based protocol for the prevention and treatment of symptomatic hypocalcemia after thyroidectomy. *Journal of Surgical Research* **186**, 23-28, doi:10.1016/j.jss.2013.09.026 (2013).

- 83 Pelizzo, M. R., Piotto, A., Toniato, A. & Pagetta, C. [PTH assay in the first postoperative day after thyroidectomy early predictor postoperative hypocalcemia?]. *Ann Ital Chir* **74**, 511-515 (2003).
- 84 Mazotas, I. G. *et al.* A postoperative parathyroid hormone-based algorithm to reduce symptomatic hypocalcemia following completion/total thyroidectomy: A retrospective analysis of 591 patients. *Surgery (United States)* **164**, 746-753, doi:10.1016/j.surg.2018.04.040 (2018).
- 85 Sahli, Z. *et al.* One-Hour Postoperative Parathyroid Hormone Levels Do Not Reliably Predict Hypocalcemia After Thyroidectomy. *World J Surg* **42**, 2128-2133, doi:10.1007/s00268-017-4444-2 (2018).
- 86 Wiseman, J. E., Mossanen, M., Ituarte, P. H., Bath, J. M. & Yeh, M. W. An algorithm informed by the parathyroid hormone level reduces hypocalcemic complications of thyroidectomy. *World J Surg* **34**, 532-537, doi:10.1007/s00268-009-0348-0 (2010).
- 87 Grodski, S., Lundgren, C. I., Sidhu, S., Sywak, M. & Delbridge, L. Postoperative PTH measurement facilitates day 1 discharge after total thyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)* **70**, 322-325, doi:10.1111/j.1365-2265.2008.03317.x (2009).
- 88 Raffaelli, M. *et al.* Combining early postoperative parathyroid hormone and serum calcium levels allows for an efficacious selective post-thyroidectomy supplementation treatment. *World J Surg* **36**, 1307-1313, doi:10.1007/s00268-012-1556-6 (2012).
- 89 Albuja-Cruz, M. B. *et al.* A safe and effective protocol for management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *American journal of surgery* **210**, 1162-1169, doi:10.1016/j.amjsurg.2015.07.010 (2015).
- 90 Raffaelli, M. *et al.* Post-thyroidectomy hypocalcemia is related to parathyroid dysfunction even in patients with normal parathyroid hormone concentrations early after surgery. *Surgery* **159**, 78-84, doi:10.1016/j.surg.2015.07.038 (2016).
- 91 Warren, F. M., Andersen, P. E., Wax, M. K. & Cohen, J. I. Perioperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery: preliminary report. *The Laryngoscope* **114**, 689-693, doi:10.1097/00005537-200404000-00017 (2004).

- 92 Youngwirth, L., Benavidez, J., Sippel, R. & Chen, H. Postoperative parathyroid hormone testing decreases symptomatic hypocalcemia and associated emergency room visits after total thyroidectomy. *Surgery* **148**, 841-844; discussion 844-846, doi:10.1016/j.surg.2010.07.038 (2010).
- 93 Quiros, R. M., Pesce, C. E., Wilhelm, S. M., Djuricin, G. & Prinz, R. A. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery are predictive of postoperative hypoparathyroidism and need for vitamin D supplementation. *American journal of surgery* **189**, 306-309, doi:10.1016/j.amjsurg.2005.01.006 (2005).
- 94 Riaz, U., Shah, S. A., Zahoor, I., Riaz, A. & Zubair, M. Validity of early parathyroid hormone assay as a diagnostic tool for sub-total thyroidectomy related hypocalcaemia. *J Coll Physicians Surg Pak* **24**, 459-462, doi:07.2014/jcsp.459462 (2014).
- 95 Richards, M. L., Bingener-Casey, J., Pierce, D., Strodel, W. E. & Sirinek, K. R. Intraoperative parathyroid hormone assay: an accurate predictor of symptomatic hypocalcemia following thyroidectomy. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* **138**, 632-635; discussion 635-636, doi:10.1001/archsurg.138.6.632 (2003).
- 96 Inversini, D. *et al.* Early intact PTH (iPTH) is an early predictor of postoperative hypocalcemia for a safer and earlier hospital discharge: an analysis on 260 total thyroidectomies. *Gland surgery* **5**, 522-528, doi:10.21037/gs.2016.09.08 (2016).
- 97 Gentileschi, P. *et al.* Early (1 hour) post-operative parathyroid hormone (PTH) measurement predicts hypocalcaemia after thyroidectomy: a prospective case-control single-institution study. *Chirurgia italiana* **60**, 519-528 (2008).
- 98 Abdullah, A. S. The role of early postoperative parathyroid hormone level after total thyroidectomy in prediction of hypocalcemia. *Annals of medicine and surgery (2012)* **65**, 102252, doi:10.1016/j.amsu.2021.102252 (2021).
- 99 Al Khadem, M. G., Rettig, E. M., Dhillon, V. K., Russell, J. O. & Tufano, R. P. Postoperative IPTH compared with IPTH gradient as predictors of post-thyroidectomy hypocalcemia. *The Laryngoscope* **128**, 769-774, doi:10.1002/lary.26805 (2018).
- 100 An, C. M. *et al.* [Role of parathyroid hormone measurement in prediction for symptomatic hypocalcaemia after total thyroidectomy]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing*

- wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery* **45**, 217-221 (2010).
- 101 Ezzat, W. F. *et al.* Intraoperative parathyroid hormone as an indicator for parathyroid gland preservation in thyroid surgery. *Swiss medical weekly* **141**, w13299, doi:10.4414/smw.2011.13299 (2011).
- 102 Rosa, K. M., Matos, L. L., Cernea, C. R., Brandao, L. G. & Araujo Filho, V. J. Postoperative calcium levels as a diagnostic measure for hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Arch Endocrinol Metab* **59**, 428-433, doi:10.1590/2359-3997000000074 (2015).
- 103 Huang, S. M. Do we overtreat post-thyroidectomy hypocalcemia? *World J Surg* **36**, 1503-1508, doi:10.1007/s00268-012-1580-6 (2012).
- 104 Ghaheri, B. A. *et al.* Perioperative parathyroid hormone levels in thyroid surgery. *The Laryngoscope* **116**, 518-521, doi:10.1097/01.Mlg.0000202617.63668.Cc (2006).
- 105 Lewandowicz, M., Kuzdak, K. & Pasiaka, Z. Intraoperative parathyroid hormone measurement in thyroidectomized patients: preliminary report. *Endocrine regulations* **41**, 29-34 (2007).
- 106 Cote, V. *et al.* Cost savings associated with post-thyroidectomy parathyroid hormone levels. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* **138**, 204-208, doi:10.1016/j.otohns.2007.11.021 (2008).
- 107 Warren, F. M., Andersen, P. E., Wax, M. K. & Cohen, J. I. Intraoperative parathyroid hormone levels in thyroid and parathyroid surgery. *The Laryngoscope* **112**, 1866-1870, doi:10.1097/00005537-200210000-00031 (2002).
- 108 Islam, M. S. *et al.* Intraoperative serum parathyroid hormone level is an indicator of hypocalcaemia in total thyroidectomy patients. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin* **38**, 84-89 (2013).
- 109 Chindavijak, S. Prediction of hypocalcemia in postoperative total thyroidectomy using single measurement of intra-operative parathyroid hormone level. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* **90**, 1167-1171 (2007).

- 110 Yano, Y. *et al.* Serum intact parathyroid hormone level after total thyroidectomy or total thyroidectomy plus lymph node dissection for thyroid nodules: report from 296 surgical cases. *International journal of endocrinology and metabolism* **10**, 594-598, doi:10.5812/ijem.3462 (2012).
- 111 Asari, R., Passler, C., Kaczirek, K., Scheuba, C. & Niederle, B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* **143**, 132-137; discussion 138, doi:10.1001/archsurg.2007.55 (2008).
- 112 Cmilansky, P. & Mrozova, L. Hypocalcemia - the most common complication after total thyroidectomy. *Bratislavske lekarske listy* **115**, 175-178 (2014).
- 113 Chia, S. H. *et al.* Prospective study of perioperative factors predicting hypocalcemia after thyroid and parathyroid surgery. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* **132**, 41-45, doi:10.1001/archotol.132.1.41 (2006).
- 114 Bashir, A. Y. *et al.* The Optimal Parathyroid Hormone Cut-Off Threshold for Early and Safe Management of Hypocalcemia After Total Thyroidectomy. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* **27**, 925-933, doi:10.1016/j.eprac.2021.02.014 (2021).
- 115 Proczko-Markuszevska, M., Kobiela, J., Stefaniak, T., Lachinski, A. J. & Sledzinski, Z. Postoperative PTH measurement as a predictor of hypocalcaemia after thyroidectomy. *Acta chirurgica Belgica* **110**, 40-44, doi:<https://doi.org/10.1080/00015458.2010.11680563> (2010).
- 116 Lee, Y. M. *et al.* Clinicopathological Risk Factors and Biochemical Predictors of Safe Discharge after Total Thyroidectomy and Central Compartment Node Dissection for Thyroid Cancer: A Prospective Study. *International Journal of Endocrinology* **2015**, doi:10.1155/2015/214525 (2015).
- 117 Bove, A. *et al.* Early biomarkers of hypocalcemia following total thyroidectomy. *International journal of surgery (London, England)* **12 Suppl 1**, S202-204, doi:10.1016/j.ijssu.2014.05.008 (2014).
- 118 Karatzanis, A. D. *et al.* Postoperative day 1 levels of parathyroid as predictor of occurrence and severity of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Head Neck* **40**, 1040-1045, doi:10.1002/hed.25081 (2018).

- 119 Jumaily, J. S. *et al.* Prediction of hypocalcemia after using 1-to 6-hour postoperative parathyroid hormone and calcium levels: An analysis of pooled individual patient data from 3 observational studies. *Head & neck* **32**, 427-434, doi:10.1002/hed.21199 (2010).
- 120 Sebastian, M. *et al.* Clinical and biochemical factors affecting postoperative hypocalcemia after near-total thyroidectomy. *Adv Clin Exp Med.* **87**, 675–682 (2013).
- 121 O'Neill, C. J. *et al.* Risk reduction of hypocalcemia after thyroidectomy: Review of a clinical practice in an Irish cohort. *European Surgery - Acta Chirurgica Austriaca* **50**, 8-13, doi:10.1007/s10353-017-0496-7 (2018).
- 122 Kovacevic, B., Ignjatovic, M., Cuk, V., Zivaljevic, V. & Paunovic, I. Early prediction of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta Chir Belg* **111**, 303-307 (2011).
- 123 Flores-Pastor, B. *et al.* [Diagnostic value of intraoperative parathyroid hormone decline in prediction of hypocalcemia after total thyroidectomy]. *Medicina clinica* **132**, 136-139, doi:10.1016/j.medcli.2008.03.002 (2009).
- 124 Lecerf, P. *et al.* Parathyroid hormone decline 4 hours after total thyroidectomy accurately predicts hypocalcemia. *Surgery* **152**, 863-868, doi:10.1016/j.surg.2012.03.011 (2012).
- 125 Kara, M. *et al.* Predictors of hypocalcemia occurring after a total/near total thyroidectomy. *Surgery today* **39**, 752-757, doi:10.1007/s00595-009-3957-1 (2009).
- 126 Chapman, D. B. *et al.* Parathyroid hormone early percent change: an individualized approach to predict postthyroidectomy hypocalcemia. *Am J Otolaryngol* **33**, 216-220, doi:10.1016/j.amjoto.2011.06.004 (2012).
- 127 Khafif, A. *et al.* Parathyroid hormone: a sensitive predictor of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **134**, 907-910, doi:10.1016/j.otohns.2005.12.008 (2006).
- 128 Kakava, K. *et al.* Identification of Patients at High Risk for Postsurgical Hypoparathyroidism. *In vivo (Athens, Greece)* **34**, 2973-2980, doi:10.21873/invivo.12128 (2020).

- 129 Cannizzaro, M. A., Okatyeva, V., Lo Bianco, S., Caruso, V. & Buffone, A. Hypocalcemia after thyroidectomy: iPTH levels and iPTH decline are predictive? Retrospective cohort study. *Annals of Medicine and Surgery* **30**, 42-45, doi:10.1016/j.amsu.2018.04.032 (2018).
- 130 Mehrvarz, S. *et al.* Parathyroid hormone measurement in prediction of hypocalcaemia following thyroidectomy. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* **24**, 82-87 (2014).
- 131 Puzziello, A. *et al.* Hypocalcaemia after total thyroidectomy: could intact parathyroid hormone be a predictive factor for transient postoperative hypocalcemia? *Surgery* **157**, 344-348, doi:10.1016/j.surg.2014.09.004 (2015).
- 132 Alia, P., Moreno, P., Rigo, R., Francos, J. M. & Navarro, M. A. Postresection parathyroid hormone and parathyroid hormone decline accurately predict hypocalcemia after thyroidectomy. *American journal of clinical pathology* **127**, 592-597, doi:10.1309/j357lmd66e9x2505 (2007).
- 133 Mo, K. *et al.* Parathyroid Hormone Reduction Predicts Transient Hypocalcemia after Total Thyroidectomy: A Single-Center Prospective Study. *Int J Endocrinol* **2020**, 7189857, doi:10.1155/2020/7189857 (2020).
- 134 Palmhag, D., Brydolf, J., Zedenius, J., Branstrom, R. & Nilsson, I. L. A Single Parathyroid Hormone Measurement Two Hours after a Thyroidectomy Reliably Predicts Permanent Hypoparathyroidism. *Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society*, 1457496920913666, doi:10.1177/1457496920913666 (2020).
- 135 Toniato, A., Boschini, I. M., Piotto, A., Pelizzo, M. & Sartori, P. Thyroidectomy and parathyroid hormone: tracing hypocalcemia-prone patients. *American journal of surgery* **196**, 285-288, doi:10.1016/j.amjsurg.2007.06.036 (2008).
- 136 Seo, S. T. *et al.* Transient and permanent hypocalcemia after total thyroidectomy: Early predictive factors and long-term follow-up results. *Surgery* **158**, 1492-1499, doi:10.1016/j.surg.2015.04.041 (2015).

- 137 Luo, H. *et al.* Protocol for management after thyroidectomy: A retrospective study based on one-center experience. *Therapeutics and Clinical Risk Management* **13**, 635-641, doi:10.2147/TCRM.S129910 (2017).
- 138 Moriyama, T. *et al.* Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with Graves' disease for prediction of postoperative tetany. *World J Surg* **29**, 1282-1287, doi:10.1007/s00268-005-7880-3 (2005).
- 139 Sands, N. *et al.* Preoperative parathyroid hormone levels as a predictor of postthyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **144**, 518-521, doi:10.1177/0194599810395114 (2011).
- 140 De Pasquale, L. *et al.* Necessity of therapy for post-thyroidectomy hypocalcaemia: a multi-centre experience. *Langenbeck's archives of surgery* **400**, 319-324, doi:10.1007/s00423-015-1292-0 (2015).
- 141 Kolahdouzan, M. *et al.* Is Decline Rate of Intact Parathyroid Hormone Level a Reliable Criterion for Early Discharge of Patients after Total Thyroidectomy? *Iranian journal of otorhinolaryngology* **29**, 239-246 (2017).
- 142 Vanderlei, F. A. *et al.* Parathyroid hormone: an early predictor of symptomatic hypocalcemia after total thyroidectomy. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* **56**, 168-172 (2012).
- 143 Zhou, T. J. *et al.* [The predictive value of parathyroid hormone levels and decreases for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy]. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery* **31**, 1880-1883, doi:10.13201/j.issn.1001-1781.2017.24.004 (2017).
- 144 Scurry, W. C., Jr., Beus, K. S., Hollenbeak, C. S. & Stack, B. C., Jr. Perioperative parathyroid hormone assay for diagnosis and management of postthyroidectomy hypocalcemia. *The Laryngoscope* **115**, 1362-1366, doi:10.1097/01.Mlg.0000166699.23264.37 (2005).
- 145 Higgins, K. M. *et al.* The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* **130**, 63-67, doi:10.1001/archotol.130.1.63 (2004).

- 146 Düren, M., Giray, S., Karataş, A., Toygarlı, H. & Düren, E. Measurement of rapid parathormone level in early diagnosis of hypocalcemia after total thyroidectomy: Prospective clinical study. *Turkish Journal of Surgery* **22**, 3-6 (2006).
- 147 Casella, C. *et al.* [Hypoparathyroidism following total thyroidectomy: prognostic value of intraoperative parathyroid hormone assay]. *Ann Ital Chir* **75**, 23-27 (2004).
- 148 Gupta, S., Chaudhary, P., Durga, C. K. & Naskar, D. Validation of intra-operative parathyroid hormone and its decline as early predictors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy: A prospective cohort study. *International journal of surgery (London, England)* **18**, 150-153, doi:10.1016/j.ijso.2015.04.074 (2015).
- 149 Castro, A., Del Rio, L. & Gavilan, J. Stratifying the Risk of Developing Clinical Hypocalcemia after Thyroidectomy with Parathyroid Hormone. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **158**, 76-82, doi:10.1177/0194599817730334 (2018).
- 150 Kala, F. *et al.* Intact parathormone measurement 1 hour after total thyroidectomy as a predictor of symptomatic hypocalcemia. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* **8**, 18813-18818 (2015).
- 151 Kim, D. S. & Wang, R. C. 92,. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)* **155**, P38, doi:10.1177/0194599816655336a (2016).
- 152 Saba, A., Podda, M., Messina Campanella, A. & Pisanu, A. Early prediction of hypocalcemia following thyroid surgery. A prospective randomized clinical trial. *Langenbeck's archives of surgery* **402**, 1119-1125, doi:10.1007/s00423-017-1586-5 (2017).
- 153 Wong, C., Price, S. & Scott-Coombes, D. Hypocalcaemia and parathyroid hormone assay following total thyroidectomy: predicting the future. *World J Surg* **30**, 825-832, doi:10.1007/s00268-005-0478-y (2006).
- 154 Landry, C. S. *et al.* Predictable criteria for selective, rather than routine, calcium supplementation following thyroidectomy. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* **147**, 338-344, doi:10.1001/archsurg.2011.1406 (2012).

- 155 Graziani, J. G. *et al.* Predicting postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy: Reducing hospital stay, keeping the patient safe. *Langenbeck's archives of surgery* **402**, 391-392, doi:10.1007/s00423-017-1566-9 (2017).
- 156 Cuesta, M. J. *et al.* Diagnostic accuracy of PTH and calcium levels in hypocalcemia after total thyroidectomy. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* **49**, S419, doi:10.1515/CCLM.2011.512 (2011).
- 157 Goh, S., Rao, A. & Singaporewalla, R. Use of serum parathyroid hormone (PTH) and ionized calcium (ICA) trend as a predictor of early next day discharge after total thyroidectomy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **27**, A96, doi:10.1089/thy.2017.29046.abstracts (2017).
- 158 Demeester-Mirkine, N., Hooghe, L., Van Geertruyden, J. & De Maertelaer, V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* **127**, 854-858, doi:10.1001/archsurg.1992.01420070118021 (1992).
- 159 Paladino, N. C. *et al.* Predicting risk factors of postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy: is safe discharge without supplementation possible? A large cohort study. *Langenbeck's archives of surgery* **406**, 2425-2431, doi:10.1007/s00423-021-02237-2 (2021).
- 160 Bahler, S. *et al.* [Intraoperative parathyroid hormone measurement is the best predictor of postoperative symptomatic hypocalcemia]. *Hno* **65**, 1000-1007, doi:10.1007/s00106-017-0420-2 (2017).
- 161 Roh, J. L., Park, J. Y. & Park, C. I. Prevention of postoperative hypocalcemia with routine oral calcium and vitamin D supplements in patients with differentiated papillary thyroid carcinoma undergoing total thyroidectomy plus central neck dissection. *Cancer* **115**, 251-258, doi:10.1002/cncr.24027 (2009).
- 162 Herfarth, K., Schmidt-Gayk, H., Graf, S. & Maier, A. Circadian rhythm and pulsatility of parathyroid hormone secretion in man. *Clin Endocrinol (Oxf)* **37**, 511-519, doi:10.1111/j.1365-2265.1992.tb01482.x (1992).
- 163 Edafe, O., Cochrane, E. & Balasubramanian, S. P. Reoperation for Bleeding After Thyroid and Parathyroid Surgery: Incidence, Risk Factors, Prevention, and Management. *World J Surg*, doi:10.1007/s00268-019-05322-2 (2019).

- 164 Yazıcıoğlu, M., Yılmaz, A., Kocaöz, S., Özçağlayan, R. & Parlak, Ö. Risks and prediction of postoperative hypoparathyroidism due to thyroid surgery. *Scientific reports* **11**, 11876, doi:10.1038/s41598-021-91277-1 (2021).
- 165 Cho, J. N., Park, W. S. & Min, S. Y. Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *International journal of surgery (London, England)* **34**, 47-52, doi:10.1016/j.ijssu.2016.08.019 (2016).
- 166 Marcinkowska, M. *et al.* Postoperative hypoparathyroidism in patients after total thyroidectomy - retrospective analysis. *Neuro Endocrinol Lett* **38**, 488-494 (2017).
- 167 Salinger, E. M. & Moore, J. T. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone. *American journal of surgery* **206**, 876-881; discussion 881-872, doi:10.1016/j.amjsurg.2013.08.020 (2013).
- 168 Manzini, G., Malhofer, F. & Weber, T. Can preoperative vitamin D deficiency predict postoperative hypoparathyroidism following thyroid surgery? *Langenbeck's archives of surgery* **404**, 55-61, doi:10.1007/s00423-019-01748-3 (2019).
- 169 Gutierrez, G. *et al.* Short stay thyroidectomy based in quick parathyroid hormone determination. *Langenbeck's archives of surgery* **402**, 398, doi:10.1007/s00423-017-1566-9 (2017).
- 170 Yun, N. *et al.* Predictors of the development of hypocalcemic symptoms according to postoperative days after total thyroidectomy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **23**, A59, doi:10.1089/thy.2013.2310.abs (2013).
- 171 Reddy, A. C. *et al.* Prospective evaluation of intra-operative quick parathyroid hormone assay as an early predictor of post thyroidectomy hypocalcaemia. *International Journal of Surgery* **34**, 103-108, doi:10.1016/j.ijssu.2016.08.010 (2016).
- 172 Soon, P. S., Magarey, C. J., Campbell, P. & Jalaludin, B. Serum intact parathyroid hormone as a predictor of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *ANZ journal of surgery* **75**, 977-980, doi:10.1111/j.1445-2197.2005.03593.x (2005).
- 173 Cranshaw, I. M., Moss, D., Whineray-Kelly, E. & Harman, C. R. Intraoperative parathormone measurement from the internal jugular vein predicts post-thyroidectomy

- hypocalcaemia. *Langenbeck's archives of surgery* **392**, 699-702, doi:10.1007/s00423-007-0180-7 (2007).
- 174 Nahas, Z. S., Farrag, T. Y., Lin, F. R., Belin, R. M. & Tufano, R. P. A safe and cost-effective short hospital stay protocol to identify patients at low risk for the development of significant hypocalcemia after total thyroidectomy. *The Laryngoscope* **116**, 906-910, doi:10.1097/01.mlg.0000217536.83395.37 (2006).
- 175 Lindblom, P., Westerdaal, J. & Bergenfelz, A. Low parathyroid hormone levels after thyroid surgery: a feasible predictor of hypocalcemia. *Surgery* **131**, 515-520 (2002).
- 176 Lazard, D. S., Godiris-Petit, G., Wagner, I., Sarfati, E. & Chabolle, F. Early detection of hypocalcemia after total/completion thyroidectomy: routinely usable algorithm based on serum calcium level. *World J Surg* **36**, 2590-2597, doi:10.1007/s00268-012-1727-5 (2012).
- 177 Pfeleiderer, A. G., Ahmad, N., Draper, M. R., Vrotsou, K. & Smith, W. K. The timing of calcium measurements in helping to predict temporary and permanent hypocalcaemia in patients having completion and total thyroidectomies. *Annals of the Royal College of Surgeons of England* **91**, 140-146, doi:10.1308/003588409x359349 (2009).
- 178 Gulluoglu, B. M. *et al.* Early prediction of normocalcemia after thyroid surgery. *World J Surg* **29**, 1288-1293, doi:10.1007/s00268-005-0057-2 (2005).
- 179 Husein, M., Hier, M. P., Al-Abdulhadi, K. & Black, M. Predicting calcium status post thyroidectomy with early calcium levels. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **127**, 289-293, doi:10.1067/mhn.2002.127891 (2002).
- 180 Erbil, Y. *et al.* Predictive value of age and serum parathormone and vitamin d3 levels for postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy for nontoxic multinodular goiter. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* **142**, 1182-1187, doi:10.1001/archsurg.142.12.1182 (2007).
- 181 Houette, A. *et al.* Early corrected serum calcium value can predict definitive calcium serum level after total thyroidectomy in asymptomatic patients. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-*

- Laryngology - Head and Neck Surgery* **275**, 2373-2378, doi:10.1007/s00405-018-5067-4 (2018).
- 182 Abdel-Halim, C. N., Rejnmark, L. & Nielsen, V. E. Post-operative parathyroid hormone can be used as a predictor of normocalcaemia after total thyroidectomy. *Danish medical journal* **62**, A5157 (2015).
- 183 Islam, S., Al Maqbali, T., Howe, D. & Campbell, J. Hypocalcaemia following total thyroidectomy: early post-operative parathyroid hormone assay as a risk stratification and management tool. *The Journal of laryngology and otology* **128**, 274-278, doi:10.1017/s0022215113002600 (2014).
- 184 Le, T. N., Kerr, P. D., Sutherland, D. E. & Lambert, P. Validation of 1-hour post-thyroidectomy parathyroid hormone level in predicting hypocalcemia. *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* **43**, 5, doi:10.1186/1916-0216-43-5 (2014).
- 185 Graciano, A. J., Chone, C. T. & Fischer, C. A. Applicability of immediate, late or serial intact parathyroid hormone measurement following total thyroidectomy. *Brazilian journal of otorhinolaryngology* **78**, 78-82 (2012).
- 186 Bentrem, D. J., Rademaker, A. & Angelos, P. Evaluation of serum calcium levels in predicting hypoparathyroidism after total/near-total thyroidectomy or parathyroidectomy. *The American surgeon* **67**, 249-251; discussion 251-242 (2001).
- 187 Osborne, J. *et al.* Selective prophylactic calcium supplementation reduces length of stay after total thyroidectomy. *World Journal of Endocrine Surgery* **9**, 88-93, doi:10.5005/jp-journals-10002-1218 (2017).
- 188 Algarni, M., Alzahrani, R., Dionigi, G., Hadi, A. H. & AlSubayea, H. Parathyroid hormone and serum calcium levels measurements as predictors of postoperative hypocalcemia in total thyroidectomy. *Gland surgery* **6**, 428-432, doi:10.21037/gs.2017.06.12 (2017).
- 189 Wu, S. D. & Gao, L. Is routine calcium supplementation necessary in patients undergoing total thyroidectomy plus neck dissection? *Surgery today* **41**, 183-188, doi:10.1007/s00595-010-4230-3 (2011).

- 190 Moore, C., Lampe, H. & Agrawal, S. Predictability of hypocalcemia using early postoperative serum calcium levels. *The Journal of otolaryngology* **30**, 266-270 (2001).
- 191 Abo Elwafa, W. A., Nabawi, A. S., Al Wagih, H. F. & Fayad, M. H. Delta calcium as a reliable predictor of early post thyroidectomy hypocalcaemia for early safe discharge. *Langenbeck's archives of surgery* **402**, 362, doi:10.1007/s00423-017-1566-9 (2017).
- 192 Pomeranz, C. L. *et al.* Intraoperative PTH levels are predictive of post-operative hypocalcemia. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **25**, A211, doi:10.1089/thy.2015.29004.abstracts (2015).
- 193 Chang, J. W. *et al.* The most reliable time point for intact parathyroid hormone measurement to predict hypoparathyroidism after total thyroidectomy with central neck dissection to treat papillary thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, doi:10.1007/s00405-019-05693-1 (2019).
- 194 Lim, J. P., Irvine, R., Bugis, S., Holmes, D. & Wiseman, S. M. Intact parathyroid hormone measurement 1 hour after thyroid surgery identifies individuals at high risk for the development of symptomatic hypocalcemia. *American journal of surgery* **197**, 648-653; discussion 653-644, doi:10.1016/j.amjsurg.2008.12.012 (2009).
- 195 Lee, J. W. *et al.* Routine low-dose calcium supplementation after thyroidectomy does not reduce the rate of symptomatic hypocalcemia: a prospective randomized trial. *Annals of surgical treatment and research* **96**, 177-184, doi:10.4174/astr.2019.96.4.177 (2019).
- 196 Tartaglia, F. *et al.* Is ionized calcium a reliable predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy? A before and after study. *Il Giornale di chirurgia* **35**, 27-35 (2014).
- 197 Tredici, P. *et al.* Identification of patients at high risk for hypocalcemia after total thyroidectomy. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* **31**, 144-148 (2011).
- 198 de Andrade Sousa, A. *et al.* Course of ionized calcium after thyroidectomy. *World journal of surgery* **34**, 987-992, doi:10.1007/s00268-010-0415-6 (2010).

- 199 Chow, T. L., Choi, C. Y. & Chiu, A. N. K. Postoperative PTH monitoring of hypocalcemia expedites discharge after thyroidectomy. *American journal of otolaryngology* **35**, 736-740, doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2014.07.006> (2014).
- 200 Cherian, A. J., Ramakant, P., Paul, T. V., Abraham, D. T. & Paul, M. J. Next-day parathyroid hormone as a predictor of post-thyroidectomy hypocalcemia. *World Journal of Endocrine Surgery* **8**, 203-207, doi:10.5005/jp-journals-10002-1192 (2016).
- 201 Cahill, R. A., Harty, R., Cotter, S. & Watson, R. G. K. Parathormone response to thyroid surgery. *American journal of surgery* **191**, 453-459, doi:10.1016/j.amjsurg.2005.09.008 (2006).
- 202 Karatzanis, A. D. *et al.* Postoperative day 1 levels of parathyroid as predictor of occurrence and severity of hypocalcaemia after total thyroidectomy. *Head & neck* **40**, 1040-1045 (2018).
- 203 Graff, A. T., Miller, F. R., Roehm, C. E. & Prihoda, T. J. Predicting hypocalcemia after total thyroidectomy: parathyroid hormone level vs. serial calcium levels. *Ear, nose, & throat journal* **89**, 462-465 (2010).
- 204 Walsh, S. R., Kumar, B. & Coveney, E. C. Serum calcium slope predicts hypocalcaemia following thyroid surgery. *International journal of surgery (London, England)* **5**, 41-44, doi:10.1016/j.ijso.2006.03.006 (2007).
- 205 Costanzo, M., Marziani, A., Condorelli, F., Migliore, M. & Cannizzaro, M. A. Post-thyroidectomy hypocalcemic syndrome: predictive value of early PTH. Preliminary results. *Ann Ital Chir* **81**, 301-305 (2010).
- 206 Bozec, A., Guevara, N., Bailleux, S., Castillo, L. & Santini, J. [Early PTH assay after total thyroidectomy: predictive factor for post operative hypocalcemia?]. *Revue de laryngologie - otologie - rhinologie* **127**, 141-144 (2006).
- 207 Luu, Q., Andersen, P. E., Adams, J., Wax, M. K. & Cohen, J. I. The predictive value of perioperative calcium levels after thyroid/parathyroid surgery. *Head Neck* **24**, 63-67 (2002).
- 208 Adams, J., Andersen, P., Everts, E. & Cohen, J. Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *The Laryngoscope* **108**, 1829-1831 (1998).

- 209 Stedman, T., Truran, P., Harrison, B. & Balasubramanian, S. Postoperative hypocalcaemia after bilateral thyroid surgery. Closed loop audit. *International Journal of Surgery* **36**, S72, doi:10.1016/j.ijssu.2016.08.207 (2016).
- 210 Kim, D. S., Barber, A. E. & Wang, R. Early prediction of post-thyroidectomy hypocalcemia using intraoperative parathyroid hormone assay. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **25**, A71, doi:10.1089/thy.2015.29004.abstracts (2015).
- 211 Kahan, S., Najafian, A., Mathur, A., Schneider, E. B. & Zeiger, M. Lowparathyroidhormonelevels actuallydo not predict the need for calcium supplementation after total thyroidectomy. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association* **25**, A173-A174, doi:10.1089/thy.2015.29004.abstracts (2015).
- 212 Košec, A. *et al.* Identifying early postoperative serum parathyroid hormone levels as predictors of hypocalcaemia after total thyroidectomy: A prospective non-randomized study. *Am J Otolaryngol* **41**, 102416, doi:10.1016/j.amjoto.2020.102416 (2020).
- 213 Strajina, V., Dy, B. M., McKenzie, T. J., Thompson, G. B. & Lyden, M. L. Predicting Postthyroidectomy Hypocalcemia: Improving Predictive Ability of Parathyroid Hormone Level. *The American surgeon* **86**, 121-126 (2020).
- 214 Sharif, S. B., Rakib, S. A., Naznin, K. S. & Alam, S. M. Early Postoperative Parathyroid Hormone Level as a Predictor of Hypocalcaemia after Total Thyroidectomy. *Mymensingh medical journal : MMJ* **26**, 335-340 (2017).
- 215 Rivere, A. E. *et al.* Parathyroid hormone levels predict posttotal thyroidectomy hypoparathyroidism. *American Surgeon* **80**, 817-820 (2014).
- 216 Zhang, S. [The application value of parathyroid hormone level in predicting post-operative hypocalcemia after total thyroidectomy]. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery* **30**, 39-41 (2016).

I Abkürzungsverzeichnis

A

AES *Australian Endocrine Surgeons*

AUC *Area under the curve*

B

biochem *biochemisch*

C

Ca *Calcium*

CaSR *Calcium-Sensing-Rezeptoren*

cCa *albumin korrigiertes Serumcalcium*

D

diff. SD-CA *differenziertes Schilddrüsenkarzinom*

H

h Stunde(n)

HC *Hypokalzämie*

HT *Hemithyreoidektomie*

I

iCa *ionisiertes Calcium*

ICMA *two site antibody immunochemiluminometric assay*

intraOP *intraoperativ*

iPTH *Intaktes Parathormon*

K

KG *Kontrollgruppe*

L

LND *Lymphknotendisektion*

M

MA *Metaanalyse*

MeSH *Medical Subject Headings*

N

NPV *negativer prädiktiver Wert*

NSD-AT *Nebenschilddrüsenautotransplantation*

NW *Normwert*

NWUG Normwertuntergrenze

P

PACU Aufwachraum

PH postoperativer Hypoparathyreoidismus

POD1 erster postoperativer Tag

pOP postoperativ

PPV positiver prädiktiver Wert

PRISMA Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PTH Parathormon

R

RF Risikofaktor

ROC Receiver-Operating-Characteristics

S

SC Zeitpunkt der Hautnaht, Hautverschluss

SD ex Schilddrüsenentfernung

Sens Sensitivität

SG Studiengruppe

Spez Spezifität

stat statistisch(e)

SU Schweregradunterscheidung

Suppl. Supplementäre

SW Schwellenwert

T

TT totale Thyreoidektomie

V

vs versus

II Tabellen

Suppl. Tabelle 1: Einteilung der Suchbegriffe in das PICO-Suchmodell; Definition der Untergruppen: Population = Patienten nach Schilddrüsenoperation, Phenomenon of Interest = postoperative Hypokalzämie bzw. postoperativer Hypoparathyreoidismus, Context = Diagnostische Kriterien

Population	Phenomenon of Interest	Context
complication,postoperative	hypoparathyroidism	diagnosis
complication,surgical	hypoparathyreose	diagnostic screening
post operative complication	hypoparathyroid	diagnostic sign
post operative complications	parathyroid hypofunction	diagnostic tool
postoperative complication	parathyroid insufficiency	diagnostics
postoperative complications	hypoparathyroid dysfunction	disease diagnosis
postsurgical complication	hypocalcemia	medical diagnosis
surgical complication	hypocalcaemic activity	physical diagnosis
thyroidectomy	hypocalcemic activity	calcium blood level
thyroid surgery	secondary hypocalcaemia	blood calcium
postsurgical	secondary hypocalcemia	calcemia
thyroid operation	hypocalcemic symptoms	calcium blood level
post thyroidectomy	tetany	calcium,blood
postoperative period	muscle tetany	normocalcemic
postoperative phase	tetanic	plasma calcium
	muscle cramp	plasma free calcium
	cramp	serum ca
	cramp,muscle	serum calcium
	cramps	serum free calcium
	muscular cramp	parathyroid hormone
	muscle spasm	pth
	diffuse vascular spasm	human parathyroid hormone
	involuntary muscle contraction	parathormone
	muscular spasm	parathyrin
	myospastic	parathyroid hormones
	myospasm	detection
	spasm	diagnostic
	spasm,muscle	
	„chvostek sign“	
	„trousseau sign“	

Suppl. Tabelle 2: Aufteilung der MeSh-Terms in Hauptsuchkomponenten; Population = Patienten mit Hypokalzämie bzw. Hypoparathyreoidismus; Situation = Krankheitsentwicklung nach Schilddrüsenoperation

Population	Situation
hypoparathyroidism hypocalcemia	postoperative complications postoperative period thyroidectomy parathyroid hormone

Suppl. Tabelle 3: Einteilung der Suchbegriffe in das PICO-Suchmodell; Definition der Untergruppen: Population = Patienten nach Schilddrüsenoperation, Phenomenon of Interest = postoperative Hypokalzämie bzw. postoperativer Hypoparathyreoidismus, Context = Diagnostische Kriterien; dunkelgrau: Begriffe der Freitextsuche; hellgrau: Schlagwörter aus Emtree

Population	Phenomenon of Interest	Context
'complication, postoperative'	hypoparathyroidism	diagnosis
'complication, surgical'	'hypoparathyreosis'	'diagnostic screening'
'post-operative complication'	'hypoparathyroidy'	'diagnostic sign'
'post-operative complications'	'parathyroid hypofunction'	'diagnostic tool'
'postoperative complication'	'parathyroid insufficiency'	'diagnostics'
'postoperative complications'	'hypoparathyroid dysfunction'	'disease diagnosis'
'postsurgical complication'	Hypocalcemia	'medical diagnosis'
'surgical complication'	'hypocalcaemia'	'physical diagnosis'
thyroidectomy	'hypocalcaemic activity'	'blood calcium'
'thyroid surgery'	'hypocalcemic activity'	'calcemia'
Postsurgical	'secondary hypocalcaemia'	'calcium blood level'
'thyroid operation'	'secondary hypocalcemia'	'calcium, blood'
'post thyroidectomy'	'hypocalcemic symptoms'	'normocalcemia'
'postoperative period'	tetany	'plasma calcium'
'postoperative phase'	'muscle tetany'	'plasma free calcium'
	'tetania'	'serum ca'
	'cramp'	'serum calcium'
	'cramp, muscle'	'serum free calcium'
	'cramps'	'pth'

	'muscle cramp' 'muscular cramp' 'diffuse muscular spasm' 'involuntary muscle contraction' 'muscle spasm' 'muscular spasm' 'myospasia' 'myospasm' 'myospasmia' 'spasm' 'spasm, muscle' 'chvostec sign' 'trousseau sign'	'human parathyroid hormone' 'parathorm' 'parathormon' 'parathormone' 'parathyrin' 'parathyroid hormone' 'parathyroid hormones' detection diagnostic
'postoperative complication' 'thyroidectomy' 'th thyroid surgery' 'postoperative period'	'hypoparathyroidism' 'hypocalcemia' 'tetany' 'muscle cramp' 'muscle spasm' 'trousseau sign'	'diagnosis' 'calcium blood level' 'parathyroid hormone'

Suppl. Tabelle 4: Einteilung der Suchbegriffe in das PICO-Suchmodell; Definition der Untergruppen: Population = Patienten nach Schilddrüsenoperation, Phenomenon of Interest = postoperative Hypokalzämie bzw. postoperativer Hypoparathyreoidismus, Context = Diagnostische Kriterien; dunkelgrau: Begriffe der Freitextsuche; hellgrau: MeSh-Terms

Population	Phenomenon of Interest	Context
thyroidectomy „postoperative complication*“ „thyroid surgery“ „post thyroidectomy“ „surgical complication*“ postsurgical „thyroid operation“ „postoperative phase“ „postoperative period“	hypopara* hypocalcem* „parathyroid insufficiency“ tetany „muscle cramps“ „Chvostek sign“ „trousseau sign“ chvostek trousseau „hypocalcemic symptoms“	PTH „diagnostic tool“ „serum calcium“ „parathyroid hormone“ „physical diagnosis“ „blood calcium level“ „diagnostic screening“ diagnos*
[Postoperative Complications] [Postoperative Period]	[Hypocalcemia] [Hypoparathyroidism] [Tetany]	[Diagnosis] [Parathyroid Hormone]

Suppl. Tabelle 5: Aufschlüsselung der einzelnen Studien zu den jeweilig verwendeten Definitionen (HC = Hypokalzämie; biochem.= biochemisch)

Hypoparathormonämie (n=3) (461 Pat.)	Hypokalzämie bei Hypoparathormonämie (n=2) (1.172 Pat.)	Hypokalzämie und Hypoparathormonämie (unabhängig voneinander) (n=20)			Hypokalzämie (n=132)				
		Biochem. HC (n=8) (2.563 Pat.)	HC-Symptome (n=2) (486 Pat.)	Biochem. HC u/o HC-Symptome (n=10) (2.920 Pat.)	Biochem. HC (n=42) (6.475 Pat.)	HC-Symptome (n=20) (4.258 Pat.)	HC-Symptome u/o biochem. HC (n=63) (9.936 Pat.)	HC-Symptome bei biochem. HC (n=7) (1.075 Pat.)	
101,105,164	47,165	38,60,81,90,102,103,112,148	154,166	44,51,56,66,110,134,139,140,167,168	HC-Symptome dokumentiert (n=19) 17,18,39,53,74,86,108,109,115,129,131,132,136,196-201	HC-Symptome nicht dokumentiert (n=23) 72,79,80,98,104,117,121,123,128,135,152,202-213	45,48,54,58,67,78,82,95,100,116,120,137,142-144,149,153,157,169,170	21,36,37,40-43,46,49,50,52,55,57,59,61,62,68,71,73,75,85,87-89,91,96,97,99,106,107,111,113,114,124,125,130,141,145,155,160,171-193	69,92,133,138,150,194,195

Suppl. Tabelle 6:

Ausführliche Übersicht über Arbeiten, welche intraoperative und postoperative PTH-Bestimmungen bezüglich ihrer Aussagekraft zur Detektion einer postoperativen Hypokalzämie vergleichen

Autor	Erscheinungsjahr	Studiendesign	Text	Patientenzahl	Zeitpunkte	Vergleichbarkeit	Unterschiede signifikant
Vergleichbarkeit intraOP PTH-Bestimmung mit pOP Zeitpunkten							
Roh & Park ⁵⁰	2006	prospektiv	komplett	92	SC, 1h, POD1	ja (hohe Korrelation)	/
Barczyński et al. ¹⁷	2007	prospektiv	komplett	200	SC, 4h	ja (4h etwas besser, v.a. PPV)	nein
Lo et al. ⁶²	2002	nicht angegeben	komplett	100 (SG: TT) +20 (KG: HT)	intraOP (direkt und 10min nach SD ex), POD1	ja	nein
intraOP PTH-Bestimmung mit besserer Aussagekraft als pOP Zeitpunkte							
Lang et al. ⁵⁹	2012	prospektiv	komplett	117	SC, POD1	SC etwas besser als POD1	/
Cavicchi et al. ⁶¹	2008	prospektiv	komplett	106 (SG: TT) 28 (KG: HT)	intraOP (10min nach SD ex), 6h	intraOP- besser als 6h-Abfall	/
intraOP PTH-Bestimmung mit schlechterer Aussagekraft als pOP Zeitpunkte							
Lombardi et al. ¹⁸	2004	prospektiv	komplett	53	SC, 2, 4, 6, 24, 48h	SC bei biochem u. sympt. HC schlechter	/
Kim JP et al. ⁴⁸	2013	prospektiv	komplett	108	SC, 6, 12, 24, 48, 72h	SC etwas schlechter	/
Del Río et al. ⁵⁷	2011	prospektiv	komplett	82	SC, 8am oder 8pm pOP (5-22h)	späterer Zeitpunkt genauer als SC	/
Hermann et al. ⁴⁵	2008	prospektiv	komplett	402	intraOP (je 10min nach SD-Lappen ex), 3h, POD1-3	3h genauer als intraOP	/
Essa et al. ⁷¹	2021	prospektiv	komplett	100	10min pOP, 48h	späterer Zeitpunkt genauer als SC	/
Melo et al. ⁶⁰	2015	prospektiv	komplett	100	direkt nach OP, POD1	PTH-Abfall POD1 am Besten	/
McLeod et al. ⁵⁸	2006	prospektiv	nur Abstract	69	intraOP, PACU	PTH-Abfall PACU am Besten	/
Croix et al. ⁷⁰	2014	prospektiv	Konferenz Abstract	100	intraOP (nach SD ex), 6h, POD1	6h Absolutwert und PTH-Abfall am Besten	/

Autor	SW=NWUG	SW gleich für alle Zeitpunkte	PTH-Abfall	Definition HC	Kombination	Anmerkung
Vergleichbarkeit intraOP PTH-Bestimmung mit pOP Zeitpunkten						
Roh JL, Park CI	nein	nein (verschiedene Testverfahren)	auch berechnet	iCa<1,0mmol/l u/o HC-Symptome	Kombi aus SW und PTH-Abfall	Vergleich SC und 1h mit Fokus auf SC
Barczyński et al.	ja	ja	auch berechnet	Ca<2,0mmol/l	nein	SW 4h am besten
Lo et al.	ja	ja	>75% 10min nach SD ex (Spez minimal schlechter als SW)	cCa<1,7mmol/l u/o HC-Symptome	nein	intraOP Abfall und pOP SW wohl 100% Sens.
intraOP PTH-Bestimmung mit besserer Aussagekraft als pOP Zeitpunkte						
Lang et al.	nein	nein (SC: 1,0pmol/l; POD1: 0,6pmol/l)	nein	cCa<1,90mmol/l u/o HC-Symptome	keine bessere Aussagekraft: PTHSC+ cCa präOP	PTH-Spiegel insg. POD1<SC
Cavicchi et al.	nein	nein	PTH-Abfall besser als einfacher SW	cCa<1,90mmol/l u/o HC-Symptome	beste Spez: intraOP PTH-Abfall +16h cCa	Spez. Kombi am besten, aber Sens schlechter als Abfall!
intraOP PTH-Bestimmung mit schlechterer Aussagekraft als pOP Zeitpunkte						
Lombardi et al.	ja	ja	nein	Ca<8,0mg/dl u/o HC-Symptome	nein	auch 2h bez. bioch. u. 48h bez. sympt. HC schlechter
Kim JP et al.	keine NW-Angaben	nicht klar ersichtlich	nein	HC-Symptome	nein	Fokus auf 6h in der SW-Berechnung
Del Río et al.	keine NW-Angaben	keine NW-Angaben	genauer als SW (2 Abfallsgrenzwerte)	cCa<7,0mg/dl u/o Chvostek-, Trousseauzeichen	nein	späterer Zeitpunkt variiert stark (5-22h)
Hermann et al.	ja	ja	ja, aber nicht aussagekräftig	HC-Symptome	perm. Hypopara: Kombi aus PTH 3h und Ca POD1	negative Korrelation Ca/PTH pOP
Essa et al.	nein	nein (10min:23pg/ml; 48h: 10pg/ml)	nein	Ca<8,5mg/dl u/o HC-Symptome	nein	sehr späte pOP Messung (48h)
Melo et al.	keine NW-Angaben	keine NW-Angaben	ja, aussagekräftiger als einfacher SW	Ca<8,8mg/dl PTH<9pg/ml	nein	sehr weit gefasste HC-Definition
McLeod et al.	keine NW-Angaben	ja	ja, genauer als einfacher SW	HC-Symptome	nein	nur Abstract: fehlende Angaben
Croix et al.	keine NW-Angaben	nein	ja	keine klare Definition	nein	nur Konferenz Abstract

Suppl. Tabelle 7:

Bias Bewertung der in die Metaanalyse zum Vergleich einer intraoperativen vs. einer postoperativen PTH-Abnahme inkludierten Studien mit Hilfe des ROBINS-I tools

	Störfaktoren der Ausgangslage	Patientenauswahl	Klassifikation des Diagnostikums	Abweichung vom festgelegten Diagnostikum	Fehlende Daten	Messung der Ergebnisse	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Biasrisiko insgesamt
Barczyński 2007	moderat	gering	gering	gering	gering	gering	gering	moderat
Cavicchi 2008	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat	moderat
Lang 2012	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat	moderat
Lo 2002	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	gering	moderat
Lombardi 2004	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	gering	moderat
McLeod 2006	moderat	gering	gering	moderat	gering	moderat	moderat	moderat
Roh, Park 2006	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	gering	moderat

Suppl. Tabelle 8:

Ausführliche Übersicht über Arbeiten, welche eine Vergleichbarkeit der unterschiedlichen Zeitpunkte postoperativer PTH-Bestimmungen untereinander zur Detektion einer postoperativen Hypokalzämie unterstützen

Autor	Erscheinungs-jahr	Studien-design	Text	Patienten-zahl	Zeitpunkte der Messung	Vorteil eines Zeitpunkts zur Prädiktion eines Hypopara	Unterschiede signifikant
Lam & Kerr ⁵³	2003	prospektiv	komplett	40	1, 6h	nein	/
Schlottmann et al. ⁶⁸	2015	prospektiv	komplett	106	1, 3, 6h	nein	nein
Al-Dhahri et al. ⁶⁹	2014	prospektiv	komplett	168	1,6h	nein	nein
Sieniawski et al. ⁴⁷	2016	prospektiv	komplett	142	1, 6h	nein	nein
AlQahtani et al. ⁵⁶	2014	Nicht klar	komplett	149	1, 6, 24h	nein	nein
Yetkin et al. ⁶⁶	2016	prospektiv	komplett	202 (SG) +72 (KG)	1, 24h	nein	nein
J. H. Kim, Chung, & Son ⁴⁹	2011	retrospektiv	komplett	112	1h, POD1	nein, bei biochem. HC; 1h besser bei HC-Symptomen	?
White et al. ⁵¹	2016	prospektiv	komplett	196	1h, POD1	nein	nein (HC-Sympt.)
Vescan et al. ³⁶	2005	prospektiv	komplett	199	1h, POD1	nein	/
Roh & Park ⁵⁰	2006	prospektiv	komplett	92	SC, 1h, POD1	nein (hohe Korrelation)	/
Filho et al. ⁴⁴	2018	prospektiv	komplett	101	1-4h (Median: 4h), POD1	nein	nein
Carr et al. ⁵⁴	2014	retrospektiv	komplett	77	4h, POD1	nein	nein
Lombardi et al. ¹⁸	2004	prospektiv	komplett	53	SC, 2, 4, 6, 24, 48h	nein: sympt: 4=6=12=24 (SC & 2 schlechter); HC allg.: 4=6 (übrige auch stat. sign., etwas schlechter)	?
Sywak et al. ⁷²	2007	prospektiv	komplett	100	4, 23h	nein (Sens. 4h etwas besser)	nein
Payne et al. ^{73,76}	2003; 2005	prospektiv	Abstract; komplett	2003: 54 2005: 70	2003: 12h 2005: 6h	nein	/
Al-Dhahri et al. ⁵⁵	2010	retrospektiv	komplett	79	6, 12, 20, 32, 44h	nein (6h genauso gut wie später)	nein
Arer et al. ⁶⁷	2017	randomisiert prospektiv	komplett	106	6, 12, 24h	nein (12 und 24h etwas besser)	nein
J.P. Kim et al. ⁴⁸	2013	prospektiv	komplett	108	SC, 6, 12, 24, 48, 72h	nein (bis auf SC alle Zeitpunkte signifikant; Fokus auf 6h)	/
Pisanu et al. ⁷⁴	2013	prospektiv	komplett	112	6, 24, 48h	nein (6h etwas besser als später)	/

Autor	SW=NWUG	SW gleich für alle Zeitpunkte	PTH-Abfall	Definition HC	Kombination	Anmerkung
Lam & Kerr	nein	ja	auch berechnet	iCa<0,9mmol/l	nein	Konzentration auf 1h
Schlottmann et al.	/	/	nur untersucht	iCa<1,09mmol/l oder HC-Symptome	nein	je später, desto genauer; Fokus: 3h
Al-Dhahri et al.	nein	?	genauer als SW	cCa<2,0mmol u/o HC-Symptome	nein	hoher Anteil von Pat. mit Vitamin D Mangel
Sieniawski et al.	nein	nein	auch untersucht (Abfall und SW etwa gleich gut)	PTH<NW + Ca<2,0mmol/l o. HC-Symptomen	nein	Fokus auf 6h, da etwas genauer ohne stat. Sign.
AlQahtani et al.	ja	ja	nein	iCa<1,1mmol/l HC-Symptome	nein	etwas genauer je später der Zeitpunkt
Yetkin et al.	ja	ja	nein	Ca<8,0mg/dl u/o HC-Symptome	nein	frühzeitige Substitution der SG!
J. H. Kim, Chung, & Son	ja	ja	nein	iCa<1,05mmol/l u/o HC-Symptome	ja, am besten: 1h-PTH+POD1 iCa-Abfall	1h PTH bessere Sens. für sympt. HC als POD1
White et al.	nein	ja	nein	Fokus: HC-Symptome (auch: Ca<8,0mg/dl)	Einbeziehung von RFs (LND; NSD-AT)	sehr heterogene Substitution
Vescan et al.	3 Gruppen mit NW und weiterem SW	nicht ermittelt für POD1	nein	iCa<0,95mmol/l u/o HC-Symptome	zwei SW zu Sens.- u. Spez. Optimierung	Fokus: 1h; Def. HC über Substitution
Roh & Park	nein	nein (verschiedene Testverfahren)	auch berechnet	iCa<1,0mmol/l u/o HC-Symptome	Kombi aus SW und PTH-Abfall	Vergleich SC und 1h mit Fokus auf SC
Filho et al.	nein	nein	nein	cCa<8,0mg/dl u/o HC-Symptomatik	nein	SW POD1 näher an NWUG
Carr et al.	keine NW-Angaben	ja	nein	HC-Symptome	nein	Substitution nach PTH>Verfälschung
Lombardi et al.	nein	nein	nein	Ca<8,0mg/dl u/o HC-Symptome	nein	keine Verifizierung des 4h-Ergebnis bei großer Kohorte ⁴¹
Sywak et al.	3 Gruppen mit 2 SW; keine NW-Angaben	ja	nein	cCa<2,0mmol/l	zwei SW zu Sens.- u. Spez. Optimierung	Untersuchungsgegenstand: Entscheidung Vit D Subst.
Payne et al.	nein	ja	nein	cCa<1,9mmol/l u/o HC-Symptome	ja, cCa mit PTH zum gleichen Zeitpunkt	gleiche SW für 2 Zeitpunkte in 2 Studien
Al-Dhahri et al.	nein	? (v.a. 6h untersucht)	nein	cCa<1,9mmol/l u/o HC-Symptome	nein	kein Zugewinn bei Kombi Zeitpunkte
Arer et al.	ja	ja	nein	HC-Symptome	nein	Randomisierung bez. prophylaktischer Ca-Subst.
J.P. Kim et al.	nein (keine NW-Angaben)	?	nein	HC-Symptome	nein	Fokus auf 6h in der SW-Berechnung
Pisanu et al.	nein	nein	nein	Ca<8,0mg/dl +/- HC-Symptome	ja; 6h PTH mit 24h Ca (100% Sens.+Spez)	6h etwas besser und früher; zudem SW näher an NWUG

Suppl. Tabelle 9: Bias Bewertung der in die Metaanalyse zum Vergleich einer frühen und späten postoperativen PTH-Abnahme inkludierten Studien mit Hilfe des ROBINS-I tools

Studie	Störfaktoren der Ausgangslage	Patientenauswahl	Klassifikation des Diagnostikums	Abweichung vom festgelegten Diagnostikum	Fehlende Daten	Messung der Ergebnisse	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Biasrisiko insgesamt
AlQuahtani 2014	moderat	gering	gering	gering	moderat	moderat	moderat	moderat
Filho 2018	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat	moderat
Lombardi 2004	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	gering	moderat
Pisanu 2013	moderat	gering	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat
Sywak 2007	gering	gering	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat

Suppl. Tabelle 10:

Übersicht der in den einzelnen Studien ermittelten Schwellenwerte

Ermittelter Schwellenwert	Anzahl der Studien	Zitation
3 pg/ml	n=3	72,79,149
3,75 pg/ml	n=1	193
4 pg/ml	n=1	37
5 pg/ml	n=4	78,82,84,166
6 pg/ml	n=1	200
7 pg/ml	n=2	37,144
8 pg/ml	n=2	53,150
8,02 pg/ml	n=1	214
9 pg/ml	n=3	37,53,171
9,4 pg/ml	n=3	59,128,137
9,5 pg/ml	n=1	205
9,6 pg/ml	n=1	135
10 pg/ml	n=17	17,40,41,49,51,71,72,78,82-85,89,91,95,96,99
10,37 pg/ml	n=2	36,134
10,42 pg/ml	n=1	136
10,6 pg/ml	n=2	47,48
11 pg/ml	n=1	152
11,3 pg/ml	n=1	148
11,5 pg/ml	n=1	160
12 pg/ml	n=3	50,79,184
12,1 pg/ml	n=2	142
12,5 pg/ml	n=2	39,129
13 pg/ml	n=2	195,215
14,35 pg/ml	n=1	44
14,8 pg/ml	n=2	47,125
14,82 pg/ml	n=1	143
15 pg/ml	n=11	36,50,86,100,103,104,106-108,113,180
15,39 pg/ml	n=1	141
16 pg/ml	n=3	55,83,206
16,8 pg/ml	n=1	216
18 pg/ml	n=2	130,132
19 pg/ml	n=3	37,173,213
19,4 pg/ml	n=1	124
19,55 pg/ml	n=1	44
20 pg/ml	n=7	40,80,81,85,114-116
23 pg/ml	n=3	71,183,194
26,4 pg/ml	n=1	182
27 pg/ml	n=2	101,212
30 pg/ml	n=3	40,80,81
39,8 pg/ml	n=1	117
hiervon NWUG	n=8	17,40,41,74,79,85,99,103

Suppl. Tabelle 11: Bias Bewertung der in die Metaanalyse zur Bewertung des SW 10 pg/ml bezüglich der Entwicklung einer biochemischen und/oder symptomatischen Hypokalzämie eingeflossenen Studien mit Hilfe des ROBINS-I tools

Studie	Störfaktoren der Ausgangslage	Patientenauswahl	Klassifikation des Diagnostikums	Abweichung vom festgelegten Diagnostikum	Fehlende Daten	Messung der Ergebnisse	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Biasrisiko insgesamt
Inversini 2016	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat	moderat
Lombardi 2004	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	gering	moderat
Lombardi 2006	moderat	gering	gering	gering	gering	gering	gering	moderat
Riaz 2010	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat	moderat
Sahli 2018	moderat	gering	gering	gering	moderat	gering	moderat	moderat

Suppl. Tabelle 12: Bias Bewertung der in die Metaanalyse zur Bewertung des SW 10 pg/ml bezüglich der Entwicklung von Hypokalzämiesymptomen eingeflossenen Studien mit Hilfe des ROBINS-I tools

	Störfaktoren der Ausgangslage	Patientenauswahl	Klassifikation des Diagnostikums	Abweichung vom festgelegten Diagnostikum	Fehlende Daten	Messung der Ergebnisse	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Biasrisiko insgesamt
Cayo 2012	moderat	gering	gering	moderat	gering	moderat	moderat	moderat
Kim 2011	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	erheblich	erheblich
Lombardi 2004	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	gering	moderat
Lombardi 2006	moderat	gering	gering	gering	gering	gering	gering	moderat
Richards 2003	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat	moderat
White 2016	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat	moderat

Suppl. Tabelle 13: Bias Bewertung der in die Metaanalyse zur Bewertung des SW 15 pg/ml bezüglich der Entwicklung einer biochemischen und/oder symptomatischen Hypokalzämie eingeflossenen Studien mit Hilfe des ROBINS-I tools

Studie	Störfaktoren der Ausgangslage	Patientenauswahl	Klassifikation des Diagnostikums	Abweichung vom festgelegten Diagnostikum	Fehlende Daten	Messung der Ergebnisse	Auswahl der berichteten Ergebnisse	Biasrisiko insgesamt
Asari 2008	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat	gering	moderat
Cmilansky 2014	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	gering	moderat
Cote 2008	moderat	gering	gering	gering	moderat	moderat	gering	moderat
Gentileschi 2008	moderat	gering	gering	gering	gering	gering	moderat	moderat
Yano 2012	moderat	gering	gering	gering	gering	moderat	erheblich	erheblich

Suppl. Tabelle 14: Übersicht prä- und postoperative PTH-Abnahmezeitpunkte der untersuchten Studien

Zeitpunkte	Wochen vor OP	1d präOP	1d präOP ODER vor Inzision	bei Aufnahme	OP-Tag	OP-Tag (1h prä-OP)	direkt präOP (nicht klar ob vor oder nach Anästhesie-einleitung)	vor Anästhesie-einleitung	während Anästhesie-einleitung	nach Anästhesie-einleitung	keine genaue Zeitangabe	Anzahl der Studien
5-10min nach SD ex		120						121				1
10min nach SD ex									42	62,132,144,148	61	7
20min nach SD ex										145		1
intraOP (keine genauen Angaben)											147	1
intraOP/PACU											58	1
SC		105			50					138		3
SC/4h								17				1
10min postOP									123		125	2
30min pOP							122				127	2
1h pOP	85,139			69	136	117				142	141,150	8
PACU					99			146			89	3
Post PACU				149								1
2h pOP						131,134						2
3h pOP								68				1
4h pOP		39	124								90,129	4
6h pOP		47									126	2
24h pOP											140	1
innerhalb 24h											143	1
innerhalb 24h (8am oder 8pm)										57		1
POD1		128,137		130	133,135						60,118	7
pOP keine genaue Zeitangabe											100	1
Anzahl der Studien	2	6	1	3	5	3	1	4	2	8	16	51

Suppl. Tabelle 15: Definitionen der Hypokalzämie bei Studien zur Ermittlung des PTH-Abfalls

Definition Hypokalzämie/Hypoparathyreoidismus		Anzahl der Studien	Zitation	MA von Noordzij et al. ¹⁶
Symptomatische und biochemische Hypokalzämie	<i>Keine Unterscheidung</i>	n=15	39,50,57,61,62,68,89,127,131,132,134,136,139,141,145	58,62,73,76,91,107
	<i>Unterscheidung</i>	n=4	42,99,100,124	-
Nur symptomatische Hypokalzämie		n=17	47,58,69,120,122,125,130,133,137,138,142-144,146,147,149,150	-
Nur biochemische Hypokalzämie		n=12	17,60,85,90,105,117,118,121,123,128,129,135	18,53
Hypoparathyreoidismus		n=2	140,148	-
Keine klare Definition		n=1	126	95

Suppl. Tabelle 16: Übersicht Substitutionsindikationen der Studien zur Bestimmung des PTH-Abfalls

Substitutionsindikation		Anzahl der Studien	Zitation	MA von Noordzij et al. ¹⁶
Keine Angaben		n=12	58,60,99,100,105,117,122,123,126,143,146,147	n=3 58,76,91
Substitution aller Patienten		n=2	121,137	-
Selektive Substitution	<i>Einbeziehung PTH zur Substitutionsindikation</i>	n=6	69,89,90,129,134,139	n=1 95
	<i>HC-Symptome</i>	n=9	17,47,120,125,130,135,138,142,149	-
	<i>HC nach Definition</i>	n=16	42,50,61,62,68,85,118,124,127,128,131,133,136,141,145,150	n=5 18,53,62,73,107
	<i>Schwere HC nach Def.</i>	n=1	140	-
	<i>Andere Substitutionsindikation</i>	n=5	39,57,132,144,148	-

Suppl. Tabelle 17:

Übersicht der Substitutionsart bei Studien zur Untersuchung des PTH-Abfalls

Substitution		Anzahl	Zitation
Keine Angaben		n=15	58,60,99,100,105,117,122,123,126,132,143 ,144,146,147,149
Calcium	Calcium ohne Angabe i.v. oder oral	n=3	120,127,148
	Calcium oral	n=1	85
	Calcium oral +/- i.v.	n=2	57,145
Calcium und Vitamin D	Calcium oral + Vit. D	n=8	50,121,128,131,135,136,141,142
	Calcium oral +/- Vit. D	n=4	89,130,134,137
	Calcium oral + i.v. + Vit. D	n=2	125,138
	Calcium oral +/- i.v. + Vit. D	n=8	17,42,68,69,124,129,139,140
	Calcium oral +/- i.v. +/- Vit. D	n=8	39,47,61,62,90,118,133,150

Suppl. Tabelle 18: nicht vergleichbare Arbeiten zu Kombination eines PTH-Spiegels mit einem Calciumspiegel

Autor	Jahr	Studien- design	Patienten- zahl und -gut	Schwellen- werte	Sensitivität/ Spezifität (in %)	Unter- suchungs- gegenstand	pOP Zeitpunkt PTH/Ca- Abnahme	Aussage	Anmerkung
Konferenz Abstracts									
Graziani et al. ¹⁵⁵	2017	wahrsch. prospektiv	477 (TT)	cCa: 1,9 u. 2,16mmol/l PTH: 1,9 u. 4,7pmol/l	Spez. zw. 88,5-100% für verschiedene Gruppen	HC nach Def. (cCa<=1,90 u/o Symp)	PTH u. cCa: POD1	nach Algorithmus: sichere Entlassung 70% der Pat. an POD1 ohne Subst.	Subst. nur von Pat. mit cCa<1,9mmol/l o. HC-Sympt.
Cuesta et al. ¹⁵⁶	2011	prospektiv	142 (TT bei benignen Erkr)	PTH >14,89pg/ml iCa >4,0mg/dl	100%/94%	Def. nicht ersichtlich	PTH u. cCa: POD1	NPV 100% bei Kombi iCa und PTH >SWs	Kombi Sens. besser; PTH/Ca einzeln Spez. besser
Goh et al. ¹⁵⁷	2017	prospektiv	30 (TT o. Kompl.)	PTH >0,9pmol/l iCa>0,9mmol/l	keine Angaben	HC-Symptome	PTH u. cCa: SC/POD1	kein Pat. mit iCa u. PTH >SW hatte HC- Sympt.	keine Auf- schlüsselung der Zeitpunkte
Untersuchungsgegenstand: Hypoparathormonämie									
De Pasquale et al. ¹⁴⁰	2015	prospektiv	995 (TT)	PTH- Abf.<70%; Ca- Abf.<12%	Kombi: NPV: 99,2%	PTH<NW mit nötiger Subst.	PTH u. cCa: 24h	Kombi PTH- u. Ca- Abfall ohne Pat. mit NSAT o. HC-Sympt.	Risikofaktoren NSAT, Sympt., Ca-o. PTH-Abf.

Suppl. Tabelle 19: Arbeiten zur Evaluation verschiedener Protokolle mit Kombination von Parathormon- und Calciumspiegel zur besseren Detektion und Behandlung einer postoperativen Hypokalzämie

Autor	Jahr	Studien- design	Patienten- zahl und -gut	Schwellen- werte	Sensitivität/ Spezifität (in %)	Unter- suchungs- gegenstand	Zeitpunkt PTH/Ca- Abnahme	Aussage	Anmerkung
Payne et al. ⁷⁵	2005	prospektiv	92 TT (davon 46 KG)	PTH \geq 28ng/l cCa \geq 2,14mmol/l	Kombi 100% Spez. bez. Normokalz.	HC nach Def. (cCa \leq 1,90 u/o Sympt.)	PTH u. cCa: 6h pOP	höhere Patientenzufrieden- heit, geringere HC- Rate, Kostenreduktion	frühe Subst. von Hochrisikopat (PTH $<$ 8ng/l 1h pOP)
Raffaelli et al. ⁸⁸	2012	prospektiv	230 TT +/- LND	PTH $<$ 10pg/ml Ca $<$ 8,5mg/dl	keine genauen Angaben	biochem HC (Ca $<$ 8,0mg/dl; HC-Sympt.)	PTH: 4hpOP Ca: POD1	unter Protokoll nur ein Pat. mit Majorsymptomen	Gruppenblg. mit adaptier- ter Subst.
Grodski et al. ⁸⁷	2009	prospektiv	100 TT o. Kompl. (davon 50 KG)	PTH $<$ 10pg/ml cCa $<$ 2,0mmol/l	keine genauen Angaben	biochem HC (cCa $<$ 2,0mmol/l; HC-Sympt.)	PTH: 4hpOP Ca: POD1	ein Pat. mit HC- Sympt. in SG/ Entlassung 50% der Pat. in SG an POD1	Subst. aller Pat. mit Ca
Albuja-Cruz et al. ⁸⁹	2015	retrospektiv	315 TT o. Kompl. +/- LND (davon 195 KG)	PTH $<$ 10pg/ml Abf. $>$ 60% cCa $<$ 8,0mg/dl	Protokoll: Sens. 85% Spez. 63%	biochem HC (Ca $<$ 8,0mg/dl u/o HC- Sympt.); Schwere HC	PTH: PACU Ca: 10pm OP-Tag u. POD1	keine schweren HC- Symp in SG; weniger Subst. als in KG	Routinesubst. mit Ca in KG

Danksagung

Ich möchte allen Menschen danken, die dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit entstehen konnte. Insbesondere danke ich Prof. Dr. Nicolas Schlegel für die hervorragende Betreuung. Die sehr strukturierten und konstruktiven Treffen, seine kreativen Ideen und sein Talent immer den Überblick zu behalten, haben mich durch den gesamten Entstehungsprozess der Arbeit getragen.

Vielen Dank auch an Prof. Dr. Stefanie Hahner, die sich als Korreferentin zur Verfügung gestellt hat. Zusätzlich hat sie unsere Veröffentlichung mit vielen wertvollen Vorschlägen und kritischen Anmerkungen sehr bereichert.

Ein großes Dankeschön auch an Dr. Anne Hendricks für die kompetente und wertvolle Unterstützung in der statistischen Auswertung unserer unzähligen Daten.

Für die Korrekturlesung der Arbeit möchte ich mich bei Dr. Christine Noe, Thomas Nagel, Monika Hartmann und Ulrike Rambow sowie meiner Schwester Dr. Julia Hartmann-Pinneker bedanken.

Zuletzt gilt meine Dankbarkeit vor allem meiner Familie ohne deren Unterstützung diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Mein Mann Thomas und meine beiden Kinder Noah und Emilia, die mir in den letzten Jahren viel Zeit für diese Arbeit eingeräumt haben und mir immer mit aufmunternden Worten und unzähligen festen Umarmungen Kraft gegeben haben. Vielen Dank auch an meine Eltern Monika und Heinz und meine Geschwister Julia und Sascha, die mich immer unterstützt, motiviert und aufgefangen haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Kathrin Rosalinde Nagel, geb. Hartmann
Geburtsdatum: 19.06.1982
Geburtsort: Dettelbach
Adresse: Eichendorffstraße 5a
97072 Würzburg
Kontaktdaten: Mobil: 017620563174
Email: k.hartmann.online@gmail.com
Familienstand: verheiratet, ein Sohn (6 Jahre) und eine Tochter (2 Jahre)

Berufserfahrung

08/2008 – 11/2014 Weiterbildungsassistentin Allgemein Chirurgie an der Rot-Kreuz-Klinik Wertheim
11/2014 Facharztprüfung Allgemein Chirurgie
11/2014 – 1/2016 Fachärztin für Allgemein Chirurgie an der Rot-Kreuz-Klinik Wertheim
01/2016 – 03/2017 Beschäftigungsverbot wegen Schwangerschaft mit anschließendem Mutterschutz und Elternzeit
04/2017 – 03/2020 Oberärztin Abteilung Allgemein- und Viszeralchirurgie im Krankenhaus Tauberbischofsheim in Teilzeit (40%)
04/2020 – dato Oberärztin Abteilung Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie in der Klinik Kitzinger Land (50%)
04/2020 – 06/2020 coronabedingtes Beschäftigungsverbot bei Schwangerschaft
08/2020 – 08/2021 Mutterschutz und Elternzeit

Praktisches Jahr

Pädiatrie: Universitätskinderklinik Würzburg 08/2006 – 12/2006
Innere Medizin: Klinikum Aschaffenburg 12/2006 – 04/2007
Chirurgie: Kantonspital Obwalden (Schweiz) 04/2007 – 07/2007

Studienverlauf

10/2001 – 06/2008	Medizinstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
08/2003	1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, Note: 2,3
04/2008 – 06/2008	2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung, schriftliche Note: 2; mündliche Note: 2
04/2019 – 09/2022	strukturiertes Promotionsstudium an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Schulbildung

1988 – 1992	Grundschule Prichsenstadt
1992 – 2001	Egbert-Gymnasium Münsterschwarzach; Abiturnote: 1,3

Besondere Kenntnisse und praktische Erfahrung

Fremdsprachen:	Englisch (konversationssicher), Französisch (Schulkenntnisse), Latein (Schulkenntnisse), Spanisch (Grundkenntnisse)
Medizin:	Fachkunde im Strahlenschutz, Ultraschall Grundkurs abdominelle Sonographie, interdisziplinärer Grundkurs Duplex- und Duplexsonographie für die gesamte Gefäßchirurgie, EDZ-Basiskurs Proktologie, EDZ-Proktologiekurs Hämorrhoidalleiden, Laparoskopiekurs für Fortgeschrittene, praktischer Kurs für Viszeralchirurgie, OP-Workshop Schilddrüsenchirurgie, Update Phlebologie 2018, jährliches Studienleitertreffen Herniamed 2018-2022, Hernientage 2019-2022, Sklerotherapie-Seminar

Datum:

Unterschrift