

**Diplomarbeit**

# **Hospitalisierungen bei Hypoparathyreoidismus**

eingereicht von  
**Julia Herteux**

zur Erlangung des akademischen Grades  
**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der  
**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der  
**Universitätsklinik für Innere Medizin  
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung von  
**Priv.-Doz.in Dr.in med. univ. Karin Amrein, MSc.  
Univ.-Prof.in Univ. FÄ Priv.-Doz.in Dr.in Astrid  
Fahrleitner-Pammer**

Graz, am 11.11.2022

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 11.11.2022

*Julia Herteux eh.*

## Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meine Dankbarkeit aussprechen, die mich auf dem Weg zur fertigen Diplomarbeit begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt Frau Priv-Doz.in Dr.in med. univ. Karin Amrein, MSc., meiner direkten Ansprechperson und Betreuerin dieser Arbeit. Über Monate hinweg stand sie mir bei aufkommenden Fragen zur Seite und unterstützte mich jederzeit auf konstruktive Weise. Von ihr erhielt ich spannende Anregungen und Ideen während des gesamten Arbeitsprozesses. Auch für den zukunftsweisenden Einblick in die Forschungsarbeit werde ich ihr immer dankbar sein.

Gleiches gilt für meine zweite Betreuerin Frau Univ.-Prof.in Univ. FÄ Priv.-Doz.in Dr.in Dr.in Astrid Fahrleitner-Pammer. Ihr danke ich außerdem für die herzlichen Willkommensgrüße und motivierenden Worte, die mir bei dem Einstieg in die Zusammenarbeit sehr geholfen haben.

Schließlich möchte ich noch den großen Beitrag durch die Studienkolleg\*innen Simon Geiger, Theresa Lerchl, Johanna Windisch honorieren, die in den letzten Monaten an der Datenerhebung mitgewirkt haben. Ohne ihre exzellente Vorarbeit und hilfreichen Tipps wäre diese Diplomarbeit nicht möglich gewesen.

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
1.1	ÄTIOLOGIE UND EPIDEMIOLOGIE	1
1.2	PHYSIOLOGIE	2
1.2.1	Calcium	2
1.2.2	Parathormon	3
1.2.3	Calcitriol/Vitamin D3	4
1.2.4	Calcitonin	5
1.3	AKUTE UND CHRONISCHE SYMPTOMATIK NACH ORGANSYSTEM	6
1.3.1	Herz und Kreislauf	6
1.3.2	Nieren	6
1.3.3	PNS und Muskeln	7
1.3.4	ZNS und psych. Symptome	8
1.3.5	Knöchernes Skelett	9
1.3.6	Immunsystem	10
1.3.7	Sonstige Einflüsse auf Organsysteme	10
1.4	THERAPIE UND PROPHYLAXE	11
1.5	ZIELSETZUNG	12
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>14</b>
<b>3</b>	<b>RESULTATE</b>	<b>16</b>
3.1	DEMOGRAPHISCHE BESCHREIBUNG DES PATIENTENKOLLEKTIVS	16
3.2	DESKRIPTIVE DATENANALYSE	21
3.2.1	Akutvorstellungen in Notfallambulanzen	21
3.2.2	Hospitalisierungsrate und -ursachen	28
3.2.3	Mortalität und Komorbiditäten	38
3.3	AWARENESS IM KLINISCHEN ALLTAG	40
3.4	FALLBERICHTE	43
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE IN ZUSAMMENHANG MIT LITERATUR</b>	<b>46</b>
4.1	AKTUELLER FORSCHUNGSSTAND – HISTORISCHE ENTWICKLUNG	46
4.2	VERGLEICH VON HOSPITALISIERUNGSRATE UND –URSACHEN	48
4.2.1	Retrospektive Beobachtungsstudie (Italien)	49
4.2.2	Prospektive Studie (Kanada)	49
4.2.3	Retrospektive Beobachtungsstudie (Argentinien)	50

4.3	VERGLEICH VON MORTALITÄT UND KOMORBIDITÄTEN .....	51
4.4	UNTERSCHIEDLICHE THERAPIEANSÄTZE .....	52
<b>5</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>55</b>
<b>6</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>58</b>
<b>7</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>62</b>

## Abkürzungen und Erklärungen

ADH	Autosomal-dominant vererbte Hypokalzämie
AP	Aktionspotenzial
APS	Autoimmunes polyglanduläres Syndrom
AZ	Allgemeinzustand
CaSR	Calcium-Sensing-Rezeptor
Ca <sup>2+</sup>	Ionisiertes Calcium, freies Calcium
CIS	Carcinoma in situ
Cl <sup>-</sup>	Chlorid-Ionen
DCIS	Duktales Carcinoma in situ
DD	Differentialdiagnose
EMA	European Medicines Agency
EUG	Extrauterin gravidität
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HP	Hypoparathyreoidismus
HPT	Hyperparathyreoidismus
HWI	Harnwegsinfekt
HWZ	Halbwertszeit
HZV	Herzzeitvolumen
K <sup>+</sup>	Kalium-Ionen
LTX	Lebertransplantation
mM	Millimolar (Einheit der Konzentration)
NA	Notfallambulanz
Na <sup>2+</sup>	Natrium-Ionen
nm	Nanometer
NSD	Nebenschilddrüsen
OE	Obere Extremität
PAE	Pulmonalarterienembolie
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PHP	Pseudo-Hypoparathyreoidismus
PNS	Peripheres Nervensystem
PTE	Parathyreoidektomie

PTH	Parathormon
QoL	Quality of Life
RHK	Rechtsherzkatheter
RP	Ruhepotenzial
SD	Schilddrüse
ZNS	Zentrales Nervensystem

## Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: Flussdiagramm zur Darstellung der Patient:innenauswahl
- Abbildung 2: Altersverteilung der gesamten Patientenkohorte nach Geschlecht
- Abbildung 3: Populationspyramide bei postoperativer Genese
- Abbildung 4: Altersverteilung bei nicht-operativer Genese
- Abbildung 5: Darstellung der Therapieansätze anhand der gesamten Patientengruppe
- Abbildung 6: Anzahl der HP-bedingten NA-Besuche nach Geschlecht und Ätiologie
- Abbildung 7: Calcium-Spiegel (NA)
- Abbildung 8: Korrelation zwischen Schweregrad der Hypokalzämie und der gemessenen QTc-Zeit (in ms) im notfallmedizinischen Setting
- Abbildung 9: Graphischer Nachweis der Korrelation (Calcium-Spiegel und QTc-Zeit)
- Abbildung 10: Einteilung der hospitalisierten Patient\*innen nach Ätiologie
- Abbildung 11: Verteilung der Hospitalisierungen nach Häufigkeit geordnet
- Abbildung 12: Anteil von HP an allen Hospitalisierungen
- Abbildung 13: Anzahl der HP-Hospitalisierten (in %) an allen registrierten Hospitalisierungen kategorisiert nach Therapieansatz
- Abbildung 14: Nicht HP-bedingte Hospitalisierungen nach Fachgebiet geordnet
- Abbildung 15: HP-bedingte Hospitalisierungsdauer (Anzahl der Nächte) nach Ätiologie
- Abbildung 16: Verwendete Begriffe zur Beschreibung der Diagnose ‚Hypoparathyreoidismus‘ am Beispiel der hospitalisierten Patientengruppe
- Abbildung 17: Anzahl der Hospitalisierungen ohne anschließenden Diagnosevermerk in Arztbriefen (Darstellung der 4 häufigsten Fachrichtungen)

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Verteilung der physiologischen Ionenkonzentration
Tabelle 2:	Einteilung der Erkrankten nach Ätiologie
Tabelle 3:	Verteilung der NA-Patient*innen nach Ätiologie
Tabelle 4:	Kreuztabelle zur Anzahl HP-bedingter NA-Vorstellungen
Tabelle 5:	Dokumentierte Leitsymptome in Notfallambulanzen
Tabelle 6:	Auflistung von HP-bedingten Aufnahmegründen und Entlassungsdiagnosen
Tabelle 7:	Auflistung der Todesursachen und zuletzt vorliegender Grunderkrankungen

## Zusammenfassung

Chronischer Hypoparathyreoidismus stellt mit einer Prävalenz von  $< 40/100.000$  eine seltene Endokrinopathie dar, die alle Altersklassen betreffen kann. Drohende Langzeitschäden und akute Komplikationen führen häufig zu einer permanenten Beeinträchtigung der Lebensqualität bei Betroffenen. Trotz dieser Erkenntnis konnte sich der direkte Hormonersatz durch Substitution des fehlenden Parathormons bislang nicht als Goldstandard in der Therapie etablieren – im Gegensatz zu anderen Hormonmangelerkrankungen. Die nachfolgende Arbeit befasst sich mit der Datenanalyse zu Hospitalisierungen. Schwerpunkt der Analyse waren die Ursachen, die zu Vorstellungen in der Notaufnahme und Hospitalisierungen führten. Ein weiterer Fokus lag auf der Beurteilung von Todesursachen und deren allfälliger Zusammenhang zur Erkrankung.

Die retrospektive Studie umfasste 153 Personen, die sich zwischen 2005 und 2022 mind. 1-mal stationär in Behandlung befanden. Hierfür wurden sämtliche Krankenakten hinsichtlich Hospitalisierungsursachen, Awareness zur Diagnose der Behandler\*innen, Dauer des Klinikaufenthaltes, Therapie und Todesursachen geprüft. Die Personen wurden nach Kriterien wie Diagnose,  $PTH < 30\text{pg/ml}$ , Hypo-/Normokalzämie, mit/ohne laufende Therapie, mind. 2 erfasste Labore innerhalb von 6 Monaten ausgewählt. Dem Prozess der Datenauswertung schloss sich eine Literaturrecherche zu Vergleichszwecken an. Ergänzend boten Interviews mit zwei Patientinnen einen realistischen Einblick in den Alltag Erkrankter.

Es konnte gezeigt werden, dass 26 von 219 Notfallambulanz-Besuchen (12,6%) auf einer hypokalzämischen Genese beruhten. Die dabei registrierte Symptomatik verdeutlichte die teilweise sehr unspezifische Symptomatik von Hypokalzämien. Auch der lineare Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Hypokalzämie und den gemessenen QTc-Zeiten im EKG ließ sich darstellen. Bei den Hospitalisierungen  $> 24\text{ h}$  fiel auf, dass sich fast die Hälfte der Fälle (45,9%) mit erniedrigtem Serum-Calcium-Spiegel präsentierten. Das Thema Awareness zeigte außerdem großes Verbesserungspotenzial in der klinischen Praxis. Die unklare Benennung der Diagnose und fehlende Auflistung in der ärztlichen Dokumentation waren häufig (87,5%) und ließen auf eine verminderte Awareness schließen. Die Analyse der Todesfälle zeigte keinen direkten Bezug zu chronischem HP als Ursache. Abschließend bleibt festzuhalten, dass neben harten Endprodukten

natürlich auch die Lebensqualität des\*der Patient\*in im Zentrum einer erfolgreichen Langzeittherapie stehen muss. Es gilt nun weitere Daten zu sammeln, um die Therapieansätze entsprechend anzupassen und die Versorgungsqualität zu verbessern. Die Basis hierfür bieten Zahlen zu Hospitalisierung, chronische Organschäden, Todesursachen und Fragebögen zu Lebensqualität.

## Abstract

With a prevalence of  $<40/100000$ , chronic hypoparathyroidism is a rare endocrinopathy that can affect all age groups. The threat of long-term and acute complications often leads to a permanent impairment of the patient's quality of life. Despite this knowledge, the substitution of the missing parathyroid hormone (PTH) has not yet been established as the first line therapy as opposed to other hormone deficiency syndromes. This retrospective study focused on reasons for emergency room visits and hospitalizations. Additionally, the causes of death of 12 patients were analyzed in correlation to the diagnosis itself.

This retrospective analysis included 153 patients who were hospitalized at least once between 2005 and 2022. For this purpose, all medical records were examined with regards to the causes of hospitalization, the awareness of the diagnosis, the duration of the hospital stay, therapy and causes of death. The individuals were selected according to criteria such as diagnosis, PTH  $< 30\text{pg/ml}$ , hypo-/normocalcemia, with/without ongoing therapy, at least 2 recorded laboratories within 6 months. The data evaluation process was followed by a literature review for comparison purposes. In addition, interviews with 2 patients provided a realistic insight into their everyday life.

26 out of 219 emergency department visits (12.6%) were directly caused by hypocalcemia. The symptoms registered in this context illustrated their variability with regards to the calcium-level. The signs shown by the patients were often very uncommon. In addition to that, the correlation between the severity of hypocalcemia and the measured QTc time in the ECG was also evident. In hospitalizations  $> 24$  h we noticed that almost half of the cases (45.9%) presented with decreased serum calcium levels. The topic of awareness showed great potential for improvement in clinical practice as well. The unclear description of the diagnosis and lack of listing in medical documentation was seen frequently and suggests a lacking awareness of the treating healthcare workers. The analysis of causes of death showed no direct link to chronic HP.

In conclusion, it is important to note that besides clinical endpoints, a sustained quality of life should be the main goal of any successful long-term therapy. It is necessary to collect more data to improve the management of permanent

hypoparathyroidism. Consistent data on hospitalization, chronic organ damage, causes of death and questionnaires on quality of life can facilitate this task.

# 1 Einleitung

## 1.1 Ätiologie und Epidemiologie

Die Stoffwechselerkrankung Hypoparathyreoidismus (HP) ist definiert als Unterfunktion der Nebenschilddrüsen (NSD).(1) Die insuffiziente Sekretion des Parathormons (PTH) durch die Nebenschilddrüsen führt konsekutiv zu erniedrigten Calcium-Serumspiegeln. Das ionisierte Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) ist hierbei klinisch maßgebend. Hyperphosphatämie zählt ebenso zu der typischen Serumkonstellation. Anders als bei anderen Endokrinopathien konnte sich die Substitution des fehlenden Hormons bislang nicht als Therapiestandard etablieren. Derzeit ist die bedarfsorientierte Einnahme von Calcium- und Vitamin D-Präparaten die Norm. Ätiologisch lässt sich das Krankheitsbild nach dessen Häufigkeit wie folgt gliedern. Mit großem Abstand entfällt die Mehrheit der bekannten Subtypen auf eine chirurgische Genese.(2) Der chronische Calciummangel ist vorwiegend auf operative Eingriffe wie z.B. (sub-) totale Thyreoidektomien oder sonstige weiträumig angelegte Neck-Dissections zurückzuführen.(3) Selten wird dieser Mangelzustand unmittelbar nach der Operation symptomatisch. Meist kommt es über einen längeren Zeitraum zum Funktionsverlust der NSD. Er wird gewöhnlich im Rahmen von routinemäßigen Nachuntersuchungen laborchemisch diagnostiziert.(4) Als Risikofaktoren konnten bislang die Erfahrung des\*r Chirurgen\*in, die Durchführung in nicht-spezialisierten Spitälern mit geringem Fallaufkommen, Patienten weiblichen Geschlechts, u.v.m. identifiziert werden.(5-7) Hierbei sind bis zu 7% der Patient\*innen postoperativ betroffen.(8) Weitere wichtige prädiktive Faktoren eines persistierenden HP sind direkt postoperativ gemessene iPTH-Werte von  $< 4,6$  pg/ml, sowie ein präoperativ erfasster massiver Vitamin D-Mangel.(9-11) An zweiter Stelle sind autoimmun bedingte Syndrome zu nennen. Hierzu zählt beispielweise das autosomal-rezessiv vererbte autoimmune polyglanduläre Syndrom (APS) vom Typ 1. Ursache liegt in der Mutation des AIRE-Gens. Sie wird mit Auto-AK-assoziierten Erkrankungen wie Morbus Addison oder chronischer Candidiasis in Verbindung gebracht.(12, 13) Zu den genetisch bedingten Auslösern eines chronischen HP zählt u.a. das DiGeorge-Syndrom. Die Pathophysiologie ist durch die Aplasie bzw. Hypoplasie von Thymus und NSD zu erklären.(14) Auch die autosomal-dominant

vererbte Hypokalzämie (ADH) Typ 1 ist hier einzuordnen. Dem klinischen Bild eines HP liegt dort eine gain-of-function Mutation am Calcium-sensitiven Rezeptor (CaSR) der NSD zugrunde.(15-19) Seltener, nicht weiter klassifizierbare Auslöser sind u. a. eine langanhaltende Hypomagnesiämie und die passagere Form bei unreifen Neugeborenen von Müttern mit primärem Hyperparathyreoidismus. Sie werden unter dem Begriff der idiopathischen Genese aufgeführt. Zu den wichtigsten Differentialdiagnosen (DD) in diesem Zusammenhang zählt der Pseudo-Hypparathyreoidismus (PHP). Zwar entspricht das klinische Bild dem echten HP, die Pathophysiologie erklärt sich jedoch nicht durch die Insuffizienz der NSD bzw. zu niedrige PTH-Serumspiegel. Je nach Subtyp besteht ein unterschiedlicher Grund für die gestörte Rezeptorwirkung des Parathormons an seinen Zielorganen. Bei begründetem Verdacht auf einen PHP kann eine genaue Differenzierung zum HP mittels Ellsworth-Howard-Test erfolgen.(20) Epidemiologische Daten zu Inzidenz und Prävalenz des HP sind nur sehr sporadisch dokumentiert. Grund ist das weltweit geringe Patientenaufkommen. In Norwegen konnte anhand zentraler Patientenregister eine Prävalenz von etwa 10,2/100.000 ermittelt werden. Unter den Erkrankten befand sich ein ungeahnt hoher Anteil nicht-chirurgisch bedingter Fälle. Die Verteilung zwischen Frauen und Männern lag wie erwartet bei 3:1. Das mittlere Alter wurde mit ca. 53 Jahren angegeben.(21) Eine schottische Studie veröffentlichte dagegen eine im Jahr 2015 deutlich höhere Prävalenz von 40/100.000. Auch hier stellte man fest, dass der Anteil der Erkrankten ohne operative Genese (42,5%) deutlich größer ausfiel als zunächst angenommen.(22) Letztere Studie entspricht etwa der in den USA errechneten Prävalenz von ca. 37/100.000 an der bislang größten Patientengruppe.(23) Deutlich häufiger konzentrieren sich die bisher veröffentlichten Datenerfassungen auf die Verteilung einzelner Subtypen.

## 1.2 Physiologie

### 1.2.1 Calcium

Der menschliche Organismus ist in der Lage, etwa ein Kilogramm Calcium in Form von Hydroxylapatitkristallen zu speichern.(24) 99% entfallen dabei auf das knöcherne Skelett und das Gebiss. Die übrige Menge (1%) verteilt sich auf das Blut,

andere Sekrete und Organe. Hier liegt es in gebundener oder frei ionisierter Form vor. Ähnlich wie andere Elektrolyte hat Calcium sehr vielfältige Funktionen im Körper.(25) Es ist z.B. wichtiger Bestandteil der Hämostase, agiert bei zellulären Signalwegen häufig als Second Messenger und ist das Schlüsselement zur elektromechanischen Koppelung am Herzmuskel.(25) Unter diesen Umständen werden bei dessen Serumspiegel nur sehr geringe Schwankungen toleriert. Das Gesamt-Calcium beläuft sich auf eine Konzentration von 2,2 – 2,6 mmol/L. Nur etwa die Hälfte davon (1,1-1,3 mmol/L) existiert ohne Proteinbindung und gilt als biologisch aktiv. In Abhängigkeit des Blut-pH-Werts bindet ein variabler Teil des Calciums an Albumin oder andere Globuline. Die Affinität zum Plasmaprotein nimmt mit steigendem pH deutlich zu. Sie kann ebenfalls eine Hypokalzämie bewirken. Innerhalb des physiologischen Wertebereichs [2,2-2,6 mmol/L] spricht man von Normokalzämie. Werte > 2,6 mmol/L definiert man als Hyper- bzw. < 2,2 mmol/L als Hypokalzämie. Um den täglichen Bedarf eines Erwachsenen zu decken, werden durchschnittlich 1000 mg/d empfohlen. (26) Diese Menge variiert stark nach Alter, Geschlecht oder präsenster Krankheit. Das oral aufgenommene Calcium wird in Duodenum und Jejunum Natrium-abhängig resorbiert. Überschüssige Mengen werden zu etwa 90% über den Darm ausgeschieden. Die Nieren regulieren ca. 10% der Calciummenge, indem sie es glomerulär filtrieren oder im Tubulussystem rückresorbieren.(24, 25) An der Balance der Plasmakonzentration sind PTH, Calcitriol und Calcitonin als Hormone unmittelbar beteiligt.

### 1.2.2 Parathormon

Das Parathormon (PTH) entspricht einem aus 84 Aminosäuren aufgebauten Peptidhormon. Den Reiz zur Sekretion aus den Hauptzellen der Epithelkörperchen bildet eine sinkende Calciumkonzentration im Serum. Dieses Signal entsteht, sobald die membranständigen CaSR durch ihr fehlendes Substrat ( $\text{Ca}^{2+}$ ) unbesetzt bleiben.(27) Umgekehrt bewirkt Calcium bei ausreichender Konzentration ein negatives Feedback und hemmt durch Besetzung der CaSR die PTH-Sekretion. Die Wirkung des zirkulierenden PTH setzt im Organismus sehr rasch ein. Seine Halbwertszeit (HWZ) von wenigen Minuten zielt daher auf das akute Anheben der Calcium-Konzentration ab. Um dies zu realisieren, befinden sich PTH-Rezeptoren an mehreren Zielorganen. Zunächst stimuliert es indirekt den Knochenabbau durch

Osteoklasten-Aktivierung. Wie bereits beschrieben liegt Calcium dort in seiner schlecht löslichen Speicherform durch Bindung mit Phosphat vor. Die Sekretion des PTH setzt folglich nicht nur Calcium-Ionen frei, sondern führt gleichermaßen zum Phosphatanstieg im Blut. Um zu verhindern, dass beide Substrate erneut extrazellulär ausfallen, weil sie ihr Löslichkeitsprodukt überschreiten, bewirkt das PTH über Rezeptoren der Nieren parallel eine vermehrte Ausscheidung des Phosphats und hemmt dessen Wiederaufnahme. Zusätzlich steigert es dort auch die Rückresorption des filtrierte Calciums, um einen maximalen Effekt zu erreichen.(28) Der Darm besitzt ebenfalls PTH-Rezeptoren. Er steigert die Resorption des oral aufgenommenen Anteils. Für einen langfristigen und nachhaltigen Effekt ist darüber hinaus die Stimulation der Calcitriol-Synthese über renale Rezeptoren essenziell.

### 1.2.3 Calcitriol/Vitamin D3

Calcitriol (= 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Cholecalciferol) zählt zu den fettlöslichen Vitaminen. Dem chemischen Aufbau zufolge entspricht es den Steroidhormonen. Es handelt sich hierbei um die biologisch aktive Form des Vitamin D<sub>3</sub>. Nur etwa 10-20% des Calcitriol-Bedarfs werden durch den Verzehr tierischer Nahrungsmittel erreicht. Hierzu zählen v.a. Eier, Milch und Fisch. Die übrigen 80-90% des Calcitriols stellt der Körper aus der Vorstufe des 7-Dehydrocholesterins eigenständig her. Es entstammt dem letzten Zwischenprodukt der Cholesterinbiosynthese in der Leber.(29) Von dort gelangt es in kleine Gefäße der Dermis und wandelt sich unter UVB-Einstrahlung (290 - 315 nm) zu Cholecalciferol um.(30) Zurück in der Leber entsteht durch Hydroxylierung das als Speicherform geltende Calcidiol (Hydroxycholecalciferol). Es hat eine HWZ von ca. 3 Wochen.(31) Der finale Schritt zur Synthese des biologisch aktiven Calcitriols (1,25-Dihydroxycholecalciferol) findet durch erneute Hydroxylierung in den Nieren statt. Katalysiert wird dieser Vorgang durch das Enzym 1 $\alpha$ -Hydroxylase. Voraussetzungen und Anreize für die körpereigene Herstellung des Hormons sind eine ausreichende Sonnenexposition, physiologische Nieren- und Leberfunktionen, sowie die Stimulation durch das PTH. Wie bereits beschrieben zielt das Calcitriol darauf ab, den Calciumspiegel nachhaltig zu stabilisieren. Im Gegensatz zum PTH baut es die Knochensubstanz nicht ab, sondern langfristig auf. Zu diesem Zweck steigert der Dünndarm massiv

die Absorption von Calcium und Phosphat. Die Nieren nehmen unter Anwesenheit des Hormons ebenfalls beide Substrate aus dem Primärharn zurück. Am Skelett findet durch Stimulation der Osteoblasten (indirekt auch Osteoklasten) ein Umbau der Knochensubstanz im Sinne einer gesteigerten Mineralisation und Verdichtung der Matrix statt.

#### 1.2.4 Calcitonin

Der einzige Antagonist des Parathormons, ist das Peptidhormon Calcitonin. Es wird beim Erwachsenen hauptsächlich durch parafollikulären (C-) Zellen der Schilddrüse sezerniert. Dies geschieht, sobald deren  $\text{Ca}^{2+}$ -sensitive Rezeptoren eine überhöhte Plasmakonzentration registrieren. Die Produktion in Thymus und NSD ist aufgrund der geringen Mengen beim Erwachsenen zu vernachlässigen. Während der relativ kurzen Wirkdauer von wenigen Minuten hat es zwei Ziele: die renale Ausscheidung von Calcium und Phosphat zu steigern und an den Knochen die Mineralisierung zu erhöhen. Durch Mobilisierung der Osteoblasten inklusive Hemmung der Osteoklasten kann das überschüssige freie Calcium (zusammen mit Phosphat) in seine Speicherform überführt werden. Wichtig zu erwähnen ist, dass das Calcitonin allein zwar zur Senkung des Calciumspiegels in der Lage ist. Praktisch gesehen hat es jedoch einen deutlich geringeren Effekt als die reine Abwesenheit des PTH. Eine erniedrigte PTH-Konzentration wirkt sich tatsächlich stärker auf das zur Verfügung stehende freie Calcium aus als es eine hohe Calcitonin-Ausschüttung könnte.(32) Zu diagnostischen Zwecken kommt das Hormon bei Verdacht auf malignes Wachstum als Tumormarker zum Einsatz. Ein erhöhter Wert lässt z.B. auf ein medulläres C-Zell-Karzinom der Schilddrüse schließen. Der therapeutische Einsatz beschränkt sich auf die Behandlung von Hypokalzämie oder früher der Osteoporose. Ein therapeutischer Wert zur Verbesserung der Knochendichte (bzgl. Osteoporose) ließ sich anhand retrospektiver Studien jedoch nicht bestätigen. Man vermutet bei langfristigem Einsatz einen Gewöhnungseffekt im Körper.(32, 33)

## 1.3 Akute und chronische Symptomatik nach Organsystem

### 1.3.1 Herz und Kreislauf

Die Elektrolytverteilung im intra- und extrazellulären Raum ist entscheidend für die Reizbildung und –leitung an den Kardiomyozyten. In ihrer Gesamtheit bilden sie ein funktionelles Synzytium. Sie kommunizieren untereinander über zahlreiche Gap junctions und sind in der Lage, elektrische Impulse im Sinne einer effizienten Kontraktion des Myokards weiterzuleiten.(27) Unter den Elektrolyten steht dem Calcium am Herzen eine Sonderrolle zu. Es ermöglicht die elektromechanische Koppelung im Herzzyklus. Potentialabhängige  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle führen bei Depolarisation der Zellen zum Einstrom der Ionen in das Zellinnere. Auf diese Weise wird die mechanische Pumpfunktion ermöglicht. Das extrazelluläre sowie das aus dem sarkoplasmatischen Retikulum verfügbare Calcium beeinflussen folglich die Inotropie (= Kontraktilität).(24, 34) Im Zustand des Calcium-Mangels kann eine gehemmte Kontraktilität die Verminderung des Herzzeitvolumens (HZV) und folglich Synkopen begünstigen.(35) Ein weiteres typischen Phänomen, das ausschließlich bei sehr schweren Mangelzuständen auftritt, sind ventrikuläre Tachyarrhythmien. Die Verlängerung des QTc-Intervalls durch ein protrahiertes Aktionspotenzial begünstigt die Entstehung von Torsades-de-pointes-Arrhythmien. Sie stellen einen lebensbedrohlichen, aber reversiblen Zustand dar.(36, 37) Die eben genannten Symptome stellen absolute Ausnahmefälle dar. Ein massiv erniedrigter (korrigierter) Calcium-Spiegel  $< 0,65 \text{ mmol/L}$  gilt hierfür als Voraussetzung.(38) Weitaus häufiger beschreiben Patienten im Falle einer milderen Hypokalzämie Symptome wie Herzrasen oder Palpitationen ohne hämodynamische Einschränkungen.

### 1.3.2 Nieren

Bei den Nieren handelt es sich um ein weiteres zentrales Organsystem, das unmittelbar an der Calcium- und Phosphatregulation beteiligt ist. Es lassen sich auch hier entsprechend der Krankheitsschwere und –dauer Komplikationen beobachten. Durch den Mangel an PTH ist die Fähigkeit der Resorption des Calciums aus dem Primärharn stark eingeschränkt. Demnach akkumuliert es dort und kann bei Überschreitung seiner Löslichkeit zusammen mit Phosphat Kristalle

bilden. Das Resultat ist Nephrolithiasis in den ableitenden Harnwegen. Ein weiteres Problem besteht in der Ablagerung von Calcium-Salzen im Nierenparenchym (= Nephrokalzinose). Auch dies ist eine Folge zu hoher Calcium- und Phosphatkonzentrationen. Die Verkalkungen finden sich bevorzugt in kortikalen oder medullären Abschnitten der Nieren wieder. Im fortgeschrittenen Stadium ist die Nierenfunktion zunehmend eingeschränkt. Man spricht von chronischer Niereninsuffizienz (CKD). Die eben genannten Komplikationen lassen sich jedoch nicht ausschließlich durch einen verminderten PTH-Spiegel erklären. Es gibt daher Grund zur Annahme, dass die Symptome auf die Behandlung des chronischen HP zurückzuführen sind. Die Kombination aus NSD-Insuffizienz und der regelmäßigen Einnahme von Calciumpräparaten und Vitamin D begünstigen diesen Effekt bereits bei therapeutischen Dosen.(39-44)

### 1.3.3 PNS und Muskeln

Ähnlich wie an der Herzmuskulatur verhält sich die neuromuskuläre Erregbarkeit auch an der Skelettmuskulatur. Als Grundlage dient das von Albert Szent-Györgyi beschriebene Konzept des Ionengleichgewichts.(45)

$$\frac{(K^+) \times (HCO_3^-) \times (HPO_4^{2-})}{(Ca^{2+}) \times (Mg^{2+}) \times (H^+)} = K [\text{Serumelektrolyt} - \text{Quotient}]$$

Anhand dieser Formel ist zu erkennen, welche Auswirkungen eine Verschiebung einzelner Elektrolytkonzentrationen auf die Erregbarkeit der Muskeln haben. Sowohl die Verminderung der Calcium-, Magnesium- und Wasserstoffionen-Konzentration (= Alkalose) führen zu einer Steigerung der neuromuskulären Erregbarkeit. Die selektive Permeabilität der Zellmembran ermöglicht durch gerichtete Ionengradienten die Erzeugung von Ruhe- (RP) und Aktionspotenzialen (AP). Auch wenn an der Skelettmuskulatur die  $Na^{2+}$ -Ionen unter den Kationen die Hauptrolle bei der Depolarisation der Zellen spielen, so haben die freien  $Ca^{2+}$ -Ionen dennoch erheblichen Einfluss auf das elektrochemische Potential als treibende Kraft.

### Verteilung der Ionenkonzentrationen im intra- und extrazellulären Raum:

Ion	c (intrazellulär)	c (extrazellulär)
K <sup>+</sup>	140 mM	3,5-5 mM
Na <sup>+</sup>	10-15 mM	145 mM
Ca <sup>2+</sup>	0,0001 mM	1,2 mM
Cl <sup>-</sup>	4-8 mM	110 mM
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	10 mM	24 mM

Tab.1: Verteilung der physiologischen Ionenkonzentration

Sie weisen unter allen Elektrolyten die größte Potentialdifferenz zwischen Intra- und Extrazellulärraum auf. Dies erklärt auch das Leitsymptom des Hypoparathyreoidismus. Die große Mehrheit der Patient\*innen gibt Tetanie als klinisches Zeichen der Hypokalzämie an. Bevorzugt treten die schmerzhaften Muskelkrämpfe an den Extremitäten in Form von sog. Karpopedalspasmen auf. (46) Weitere typische Symptome, die sich hiermit erklären lassen, sind Parästhesien bzw. „Kribbeln“ und Myalgien. Sie breiten sich meist im Bereich der Akren oder (peri-)oral aus. Diagnostische Hinweise auf die Hyperreagibilität der quergestreiften Muskulatur bieten das Trousseau-Zeichen und das Chvostek-Zeichen – beide benannt nach berühmten Internisten des 19. Jhd. Durch leichtes Beklopfen des Ramus parotideus n. facialis im hinteren Bereich der Wange lassen sich beispielsweise Zuckungen der Mundwinkel als Nachweis gesteigerter Reflexe auslösen.(47) Besonders schwerwiegende Folgen können in diesem Zusammenhang bei Broncho- und Laryngospasmen entstehen. Sie sind als sehr seltene, dennoch potenziell lebensbedrohliche Symptome bei massiver Hypokalzämie beschrieben und können als Asthmaanfall fehlgedeutet werden.

#### 1.3.4 ZNS und psych. Symptome

Das zentrale Nervensystem (ZNS) unterliegt den gleichen pathophysiologischen Vorgängen wie das PNS, wenn es um die Depolarisation von Nervenzellen geht. Auch hier bedingt die Hypokalzämie eine Übererregbarkeit der Nervenzellen und begünstigt das Auftreten von Krampfanfällen. Die Entstehung von epileptischen Anfallsbildern zählt zu den akuten Symptomen bzw. Komplikationen des HP. Sie

wurden besonders häufig im Zusammenhang mit dem idiopathischen Subtyp beobachtet. 2014 konnte im Rahmen einer klinischen Studie in Neu-Delhi anhand von 70 Patient\*innen mit entsprechender Diagnose (idiopathischer HP) eine Anfallsneigung bei 64,3% ermittelt werden. Mehrheitlich handelte es sich um tonisch-klonische Krampfanfälle.(48, 49) Den chronischen Folgeerscheinungen des HP ist u.a. das Fahr-Syndrom zuzuordnen. Die neurologische Symptomatik ist geprägt von psychischen und extrapyramidalen Störungen. Abhängig von dem Ausmaß der Hypokalzämie kommt es zu bilateralen Verkalkungen der Basalganglien. Zu ihnen zählen Striatum, Globus pallidus, Substantia nigra und Nucleus subthalamicus. Sie bilden eine funktionelle Einheit zur zentralen Steuerung motorischer Bewegungsabläufe. Je geringer die gemessene ionisierte Calciumkonzentration war, desto ausgedehnter zeigten sich Kalzifikationen. Zu diesem Schluss kam man nach Sichtung zahlreicher CT-Aufnahmen von Patient\*innen mit chronischem HP. Morbus Fahr trat gehäuft bei Personen mit idiopathischer Genese auf.(50-53) Ebenfalls chronisch, aber weitaus häufiger vorkommend sind Depressionen, Angststörungen, anderen Psychosen und Konzentrationsschwäche („brain fog“). Sie sind aufgrund fehlender Bildgebung nur schwer objektivierbar und können trotz hoher Prävalenz in diesem Kontext bislang nicht ausreichend erklärt werden. Wichtig ist im klinischen Alltag daher zumindest das Bewusstsein für HP als mögliche Ursache neuropsychiatrischer Symptome unklarer Genese.

### 1.3.5 Knöchernes Skelett

Entsprechend des bereits erwähnten hormonellen Einflusses von PTH und Calcitriol hat die NSD-Insuffizienz erhebliche Auswirkungen auf das Skelett. Durch den Hormonmangel findet der Knochenumbau lediglich in sehr geringem Umfang statt. Die Absicht hinter stetigem Auf- und Abbau von Knochensubstanz ist (neben der Regulation der Calcium- und Phosphat-Homöostase) die Erhaltung qualitativ hochwertiger Knochensubstanz. Man geht davon aus, dass jährlich etwa 8% der gesamten Knochenmasse umgesetzt wird. Die Aktivierung von Osteoblasten und Osteoklasten ist hierfür gleichermaßen wichtig.(54) Durch den HP fehlt diese gesunde Balance, was sehr einseitig zu kontinuierlichem Substanzaufbau führt. Folglich lassen sich eine erhöhte Knochendichte sowie Mikroarchitekturstörungen

radiologisch darstellen. Aufgrund der verminderten Knochenqualität ist eine erhöhte Frakturneigung bei Patient\*innen anzunehmen. Diese Fragestellung ist aktuell Gegenstand der Forschung und konnte bislang nicht eindeutig belegt werden. Einzelne Fallberichte diesbezüglich existieren bereits.(55-60)

### 1.3.6 Immunsystem

Immunologische Fehlfunktionen können die klinische Symptomatik des HP primär auslösen oder im Verlauf daraus entstehen. Fehlgesteuerte Auto-Antikörper stellen beispielsweise die Ursache des Subtyps APS (Typ 1) der Erkrankung dar. Im Falle des DiGeorge Syndroms resultiert aus Aplasie bzw. Hypoplasie des Thymus ein schwerwiegendes Immundefizit. In einer dänischen Fall-Kontroll-Studien von Underbjerg L et al. konnte gezeigt werden, dass die Resistenz gegen Infektionskrankheiten unter Patient\*innen mit HP geringer war. Im Vergleich zur Kontrollgruppe war deren Anfälligkeit für Infektionen signifikant erhöht. Es bestand ein Zusammenhang zwischen der Krankheitsdauer, der Anzahl registrierter Hypokalzämien und der Höhe der Phosphat-Konzentration. Diese Beobachtung bestätigte sich v.a. bei Infektionen der oberen Atemwege.(61) In Zeiten von COVID-19 erfahren derartige Erkenntnisse größeres Interesse. Es wurden hinsichtlich des Verdachts auf eine erhöhte Mortalität ebenfalls einzelne Fallberichte publiziert.

### 1.3.7 Sonstige Einflüsse auf Organsysteme

Extraskelletale Ablagerungen von Calcium-Phosphat-Produkten verursachen bei verlängerter Krankheitsdauer sukzessive Eintrübungen der Linsen. Sie führen als Katarakt zu therapiebedürftigen Sehstörungen. Ähnlich der veränderten Knochenstruktur leidet auch die Zahnschmelze unter persistierendem PTH-Mangel. Zahnanomalien werden besonders häufig bei angeborenen Formen des chronischen HP beobachtet. Komplikationen der Haut und Hautanhangsgebilde werden häufig nicht als direkte Folge der Erkrankung wahrgenommen. Es handelt sich um unspezifische Symptome wie brüchige Nägel, Haarausfall oder trockene und juckende Haut.

## 1.4 Therapie und Prophylaxe

Vor Therapiebeginn ist es wichtig, die genaue Ursache für den PTH- bzw. Calcium-Mangel zu verifizieren. Da verschiedene Auslöser für eine Hypokalzämie als Leitsymptom in Frage kommen, gilt es diese zunächst abzuklären. Hierzu zählen beispielsweise chronischer Magnesiummangel, Medikamente zur Behandlung von Osteoporose, oder Erkrankungen wie Pankreatitis und Albuminmangel. Als diagnostisches Instrument genügt hierfür in der Regel ein Laborbefund. Gleichzeitig kann auf diese Weise die verminderte PTH-Sekretion gemessen werden. Für das Jahr 2022 existieren aktualisierte Leitlinien zur standardisierten Therapie des HP (Stand: 30.06.2022).(62) Als definiertes Therapieziel gilt weiterhin ein Calciumspiegel im unteren Normbereich. Um Nebenwirkungen durch Calcium-(Phosphat)-Ablagerungen zu vermeiden, sollte die renale Ausscheidung auf Normokalzurie untersucht werden. Die Behandlung stützt sich dabei auf regelmäßige Laborkontrollen. Folgende Präparate werden seit 2016 als Dauermedikation empfohlen:

- Calcitriol 25 - 40 ng/kg/d (in 1-2 Einzeldosen, 0,25µg Kapseln 1-6/Tag)  
alternativ Alfacalcidol 50 ng/kg/d

zusätzlich:

- Calcium 20-30 mg/kg/d (max.1.500mg) in 2-3 Einzeldosen

In Situationen der symptomatischen Hypokalzämie ist die Gabe von 10%iger Calcium-Gluconat-Lösung (1-2 ml/kg i.v.) indiziert. Die Soforttherapie findet v.a. bei akuten Symptomen wie Tetanie oder Laryngospasmus Verwendung. Abhängig vom Bedarf können komplementär Calcium-sparende Diuretika verordnet werden. Auch der Einsatz von Magnesium ist zur Linderung von Muskelkrämpfen oft sinnvoll. Die mögliche Gefahr von Komplikationen durch Hyperkalzurie (z.B. Nephrokalzinose/Nephrolithiasis) sollte bei der Verordnung medikamentöser Therapien stets bedacht werden. Anhaltende symptomatische Episoden deuten auf eine ungenügende Therapie hin. In diesem Fall wird auf Natpar® (rhPTH 1-84) als Therapieoption verwiesen. Natpar ist eine direkte Kopie der Aminosäuresequenz

des natürlich vorkommenden NSD-Hormons. Es handelt sich um eine subkutane Darreichungsform - ähnlich der Anwendung von Insulin und bietet einen direkten Ersatz des fehlenden Hormons. Die Dosierung ist in Schritten von  $25\mu g$  erhältlich. Die Tageshöchstdosis wird bei  $100\mu g$  erreicht. Der Hormonersatz ist kostspielig und ist aktuell als Ergänzungstherapie jenen Patient\*innen vorbehalten, die trotz herkömmlicher Behandlung medikamentös schwer einstellbar sind. Die Erkrankten leiden häufig unter akuten Hypokalzämien oder weisen irreversible Folgeerkrankungen durch die Grunderkrankung auf. Die gegenwärtige Forschung zeigt Vorteile des Hormonersatzes. In zahlreichen internationalen Studien der letzten Jahre wurde bestätigt, dass sich der tägliche Bedarf an Calcium und Vitamin D im Vergleich zur herkömmlichen Therapie reduziert. Auch die subjektiv empfundene Lebensqualität verbesserte sich nach der Verabreichung. Dennoch kommt mehrheitlich die Substitution von Calcium und Vitamin D zur Anwendung.(13, 43, 63) Oftmals erschweren ökonomische Aspekte und die unkonkreten Leitlinien den Zugang zum neuen Therapieansatz.

## 1.5 Zielsetzung

Trotz der Klassifikation des HP als Orphan Disease und dem kleinen Patient\*innenaufkommen hat die Erkrankung in der klinischen Praxis eine große Bedeutung. Die essenzielle Beteiligung des PTH am Calcium-Stoffwechsel mit seinen zahlreichen Wirkorten führt bei PTH-Mangel zu diversen Komplikationen. Folglich sind die Erkrankten wegen chronischer Folgeschäden in nahezu allen medizinischen Fachrichtungen vertreten. Akute Schwankungen der Calcium-Konzentration erzeugen mitunter lebensbedrohliche Zustände. Die in 1.3 aufgeführten Symptome vertreten somit eine zentrale Rolle bei der Fragestellung. Ziel dieser Arbeit ist es, durch Sichtung retrospektiver klinischer Daten, neue Erkenntnisse zu Hospitalisierungsrate und -ursachen zu gewinnen. Ein zweiter Beobachtungsschwerpunkt widmet sich der Mortalität und den Todesursachen. Ihr direkter Zusammenhang zu Diagnose und Therapie soll evaluiert werden. Bisher existieren bezüglich der genannten Punkte nur wenige internationale Daten. Die einzelnen Fragestellungen lauten:

- Wie verteilt sich die Hospitalisierungsrate auf Geschlecht, Alter und Subtyp der Erkrankung?
- Welche Leitsymptome wurden bei Hospitalisierung erfasst?
- Korreliert die Höhe des Calciumspiegels mit dem Auftreten bestimmter Symptome?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Ätiologie und der Anzahl der Hospitalisationen?
- Kann ein Unterschied in der Hospitalisierungsrate bei unterschiedlichen Therapieansätzen festgestellt werden?
- Stehen die Todesursachen im Zusammenhang mit der Diagnose?
- Welche Komplikationen/Komorbiditäten waren unter den Verstorbenen besonders häufig vertreten?
- Wie oft waren die verstorbenen Patient\*innen durchschnittlich wegen HP hospitalisiert?

## 2 Material und Methoden

Zur Objektivierung und Aufarbeitung der gesammelten Daten wurde die deskriptive Analyse als Methode gewählt. Sie erfolgte auf Basis retrospektiv erhobener Informationen mit dem Ziel der Aufarbeitung der in 1.5 aufgezählten Fragestellungen. Als Informationsquelle diente das medizinische Datenverarbeitungsprogramm OpenMEDocs der KAGes (Steiermärkische Krankenanstaltengesellschaft). Die Datenerfassung von Patient\*innen in der Steiermark in KAGes-Häusern mit chronischem HP erfasste Daten aus MEDOCS ab Start des Systems 2005 bis 2022, also über einen Zeitraum von rund 17 Jahren. Insgesamt konnten somit 191 Personen mit entsprechender Diagnose identifiziert werden. Dank der umfassenden Dokumentation durch die Studienkolleg\*innen Geiger, Windisch und Lerchl im Rahmen ihrer Diplomarbeiten (alle 2022) wurde die folgende Arbeit ermöglicht. Zum Zeitpunkt der Recherche existierte bereits ein Ethikvotum durch die Ethikkommission Graz. Im Zusammenhang mit dieser Arbeit wurde es zwecks weiterführender Untersuchungen der Kohorte ergänzt. (Anhang 1) Die erneute Bestätigung durch die Ethikkommission erfolgte am 28.06.2022 mit einer Gültigkeit bis zum 05.02.2023. Der Zugriff auf die sensiblen medizinischen Daten erfolgte ausschließlich über Server des Universitätsklinikums für Innere Medizin. Der Zeitraum dieses Zugangs war auf 4 Monate begrenzt. Die Sichtung der elektronischen Patientenakten beinhaltete gespeicherte Arztbriefe, Laborbefunde, Medikamentenpläne, Totenscheine, etc. Zur Auflistung der relevanten Parameter wurde das Tabellenkalkulationsprogramm Microsoft Excel® verwendet. Hiermit konnte ein separater Dokumentationsbogen als Grundlage für die im nächsten Schritt beschriebene Datenauswertung erstellt werden. Es ermöglichte die anonymisierte, auf Fallzahlen basierende Zuordnung der einzelnen Variablen. Erfasst wurden u.a.:

- Alter, Geschlecht,
- Ätiologie,
- Awareness der Diagnose,
- Anzahl der Akutvorstellungen in Notfall-Ambulanzen,
- Leitsymptome,
- Anzahl der Hospitalisierungen,

- Therapie,
- Ca<sup>2+</sup>-Spiegel bei Aufnahme und Entlassung,
- QTc-Zeit im EKG,
- Laborwerte inkl. CRP- Werte, eGFR,
- Komorbiditäten,
- die Anzahl der Verstorbenen sowie deren dokumentierte Todesursachen.

Im Anschluss daran wurde zur Auswertung der Informationen das Statistikprogramm SPSS 27 von IBM® herangezogen. Es ermöglichte neben Microsoft-Excel® die Visualisierung gewonnener Daten.

Für eine umfassende Repräsentation der Erkrankung nach dem biopsychosozialen Modell wurden im Mai 2022 darüber hinaus zwei Patientinnen interviewt. Die Gespräche fanden telefonisch statt und vermittelten einen authentischen Einblick in die Krankengeschichten. Beide Patientinnen wurden persönlich über die Vorgehensweise und die Ziele der Gespräche informiert. Ihre Zustimmung wurde zuvor eingeholt.

Der zweite Teil dieser Abhandlung befasst sich mit einer ausführlichen Literaturrecherche zum Thema Hypoparathyreoidismus. Gewonnene Erkenntnisse aus der Grazer Patientengruppe sollen hierfür mit internationaler Literatur verglichen und diskutiert werden. Als primäre Quelle diente die Online-Datenbank PubMed mit ihrem Zugriff auf die U.S. National Library of Medicine. Ergänzend kamen Recherche-Plattformen wie Google Scholar, Web of Science, OPAC, sowie Trip Database Ltd. zur Anwendung.

## 3 Resultate

### 3.1 Demographische Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Diagnose „chronischer Hypoparathyreoidismus“ beschreibt eine über mindestens 6 Monate bestehende NSD-Unterfunktion. In die Studie eingeschlossen wurden daher sämtliche Patient\*innen, die (unabhängig von der Genese) einen normalen oder erniedrigten Calcium-Spiegel, sowie eine PTH-Konzentration  $< 30$  pg/ml aufwiesen. Um diese Voraussetzung zu erfüllen, waren mindestens zwei entsprechende Laborbefunde im Abstand von 6 Monaten erforderlich. Eine verordnete Therapie stellte kein obligatorisches Kriterium dar. Ausschlusskriterien wurden nicht definiert. Schlussendlich trafen die genannten Faktoren auf 191 Personen zu. Sie repräsentieren die Kohorte von Patient\*innen mit der Diagnose „chronischer Hypoparathyreoidismus“. Relevant für die folgende Datenanalyse bleibt eine Gruppe bestehend aus 153 Personen, welche mindestens einmal im definierten Zeitraum akut medizinische Hilfe in Anspruch nahmen oder hospitalisiert waren (80,1%). Ergänzend konnten bis Ende der Datenerfassung im Juli 2022 7 weitere Teilnehmer:innen der laufenden PARADIGHM-Studie in die Analyse aufgenommen werden. Auch hierbei sind Hospitalisierungen im Zusammenhang mit chronischem HP bzw. der Therapie von Relevanz. Sie werden durch die endokrinologische Ambulanz des LKH Graz betreut.

Zur Visualisierung der Patient\*innenauswahl für die Datenerhebung folgt ein Flussdiagramm (Abb. 1).

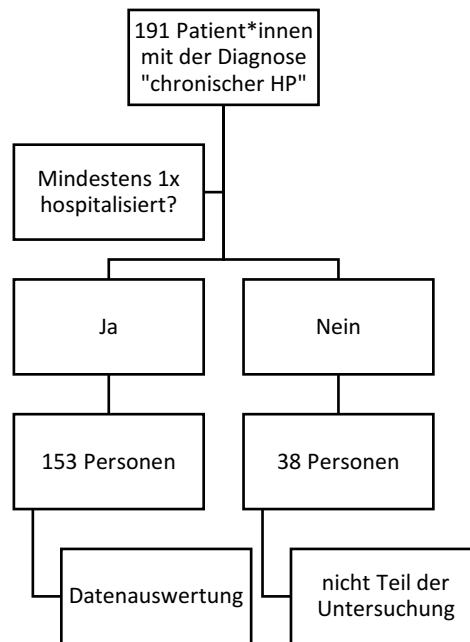


Abbildung 1: Flussdiagramm zur Darstellung der Patient:innenauswahl

Das Durchschnittsalter aller Personen lag bei 63,0 Jahren. Die geschlechtsunabhängige Altersspanne betrug zwischen 10 und 97 Jahren. Entsprechend der Erwartungen aus international publizierten Beobachtungsstudien wurde eine Geschlechterverteilung von 71,2% Frauen (n = 109) zu 28,8% Männern (n = 44) ermittelt.

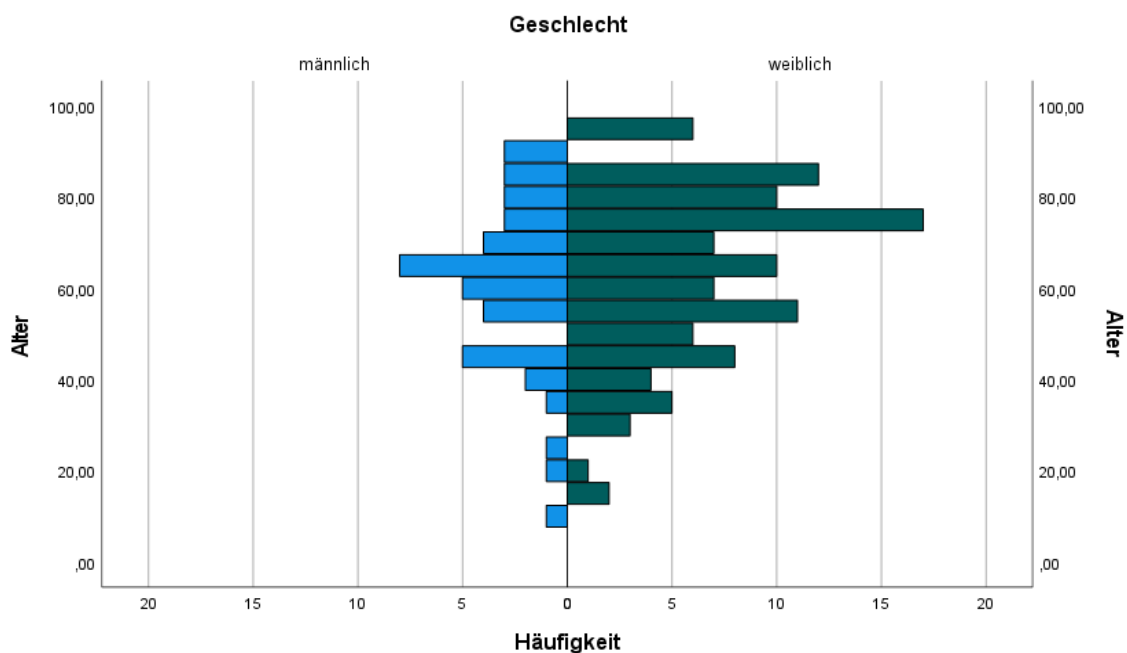


Abb. 2: Altersverteilung der gesamten Patientenkohorte nach Geschlecht.

Nach allgemeinem Konsens ist diese Zusammensetzung durch eine erhöhte Inzidenz an SD-Erkrankungen/-OPs beim weiblichen Geschlecht zu erklären. Das mittlere Alter beträgt bei Männern 61,3 (SD  $\pm$  18,62) Jahre und bei Frauen 63,7 (SD  $\pm$  18,80) Jahre.

Die Altersverteilung bei postoperativer Genese (n = 124) spiegelt ein ähnliches Muster wie Abbildung 1 wider (Abb. 2). Die Gruppe besteht aus 74,2% (n = 92) Frauen und 25,8% (n = 32) Männern. Das Durchschnittsalter liegt bei 66,4 (SD  $\pm$  15,8) Jahren. Das Minimum liegt bei 30 Jahren und das Maximum bei 97 Jahren.

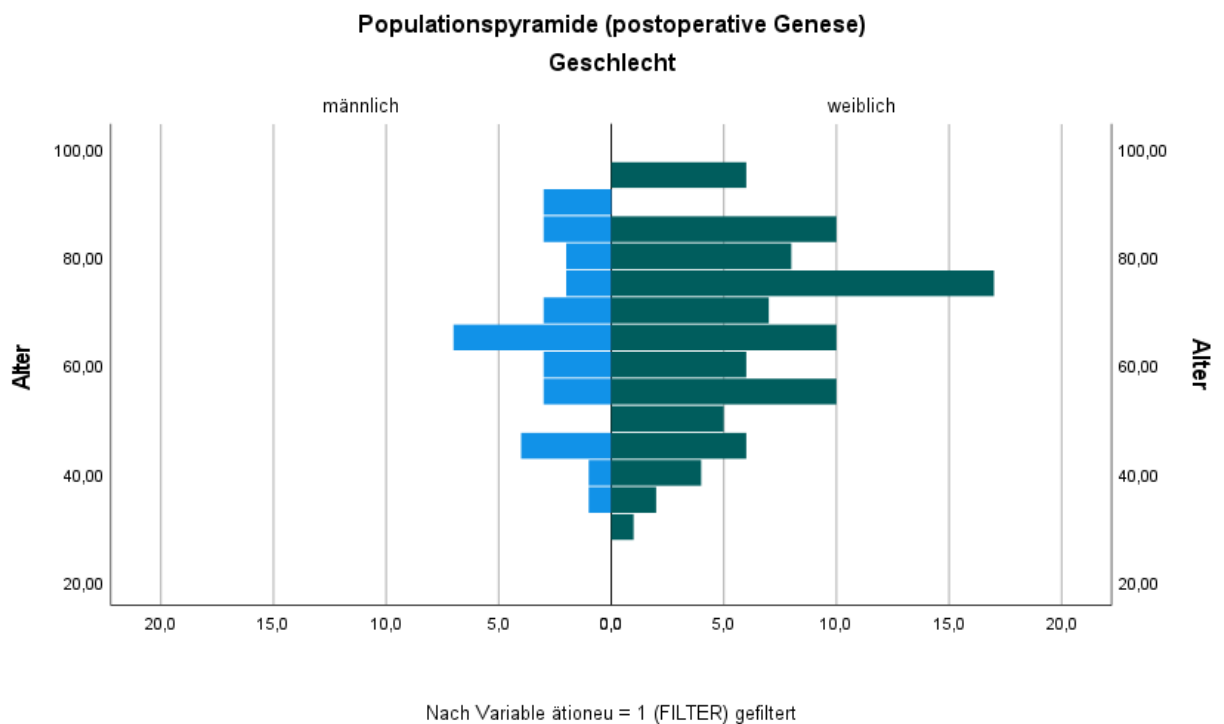


Abbildung 3: Populationspyramide bei postoperativer Genese

Stellt man dieser Population nun die Gruppe der nicht-operativen Genese gegenüber, zeigt sich folgendes Bild. (Abb. 3)

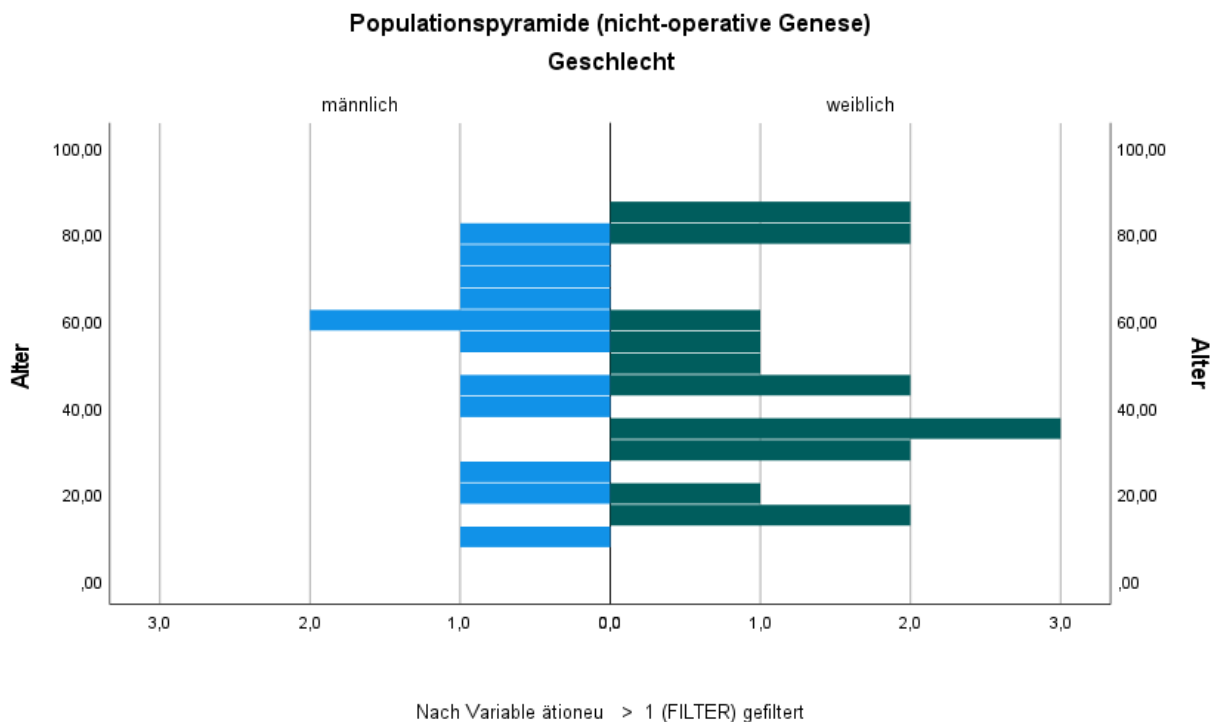


Abbildung 4: Altersverteilung bei nicht-operativer Genese

Der Altersdurchschnitt dieser Gruppe ist deutlich jünger und liegt bei 48,4 (SD  $\pm$  23,0) Jahren. Die Altersspanne dieser Gruppe liegt zwischen 10 und 85 Jahren. Die nicht-operative Population von insgesamt 29 Personen setzt sich zu 58,6% (n = 17) aus Frauen und 41,4% (n = 12) aus Männern zusammen. Die Geschlechtsverteilung ist im Vergleich zur postoperativen Genese deutlich ausgeglichener.

Die folgende Tabelle (Tbl. 2) stellt die erkrankten Personen nach Ätiologie geordnet dar. Mit einem Anteil von 81,0 % (n = 124) repräsentieren Patient\*innen mit postoperativer Genese die größte Subgruppe unter den 153 Personen. Jeweils 10 Patient\*innen lassen sich dem genetisch und idiopathisch bedingten HP zuordnen. Sie entsprechen 6,5 % der gesamten Kohorte. Die kleinste Gruppe (n = 3) bilden die Patient\*innen autoimmuner Genese ab. Sie haben einen Anteil von 2% an der Gesamtkohorte. Als „unbekannt“ wurden 6 Personen (3,9%) deklariert. Sie ließen sich im Rahmen der Recherche keinem eindeutigen Subtyp zuordnen.

Ätiologie	Anzahl	Häufigkeit (%)
postoperativ	124	81,0
genetisch	10	6,5
idiopathisch	10	6,5
unbekannt	6	3,9
autoimmun	3	2,0
gesamt	153	100,0

Tab. 2: Einteilung der Erkrankten nach Ätiologie

Von den 153 Patient\*innen werden zum aktuellen Stand 94,1% (n = 144) therapiert. Sie erhalten entweder eine Substitution des fehlenden PTH (7,9%) oder Calcium und Vitamin D (86,3%). 8 Personen (5,2%) werden gegenwärtig nicht medikamentös behandelt. Bei einer weiteren Person (0,7%) konnte der Therapieansatz nicht ermittelt werden. Die nachfolgende Übersicht (Abb. 4) bildet die unterschiedlichen Therapieansätze anhand der gesamten Patientengruppe (n = 153) ab.

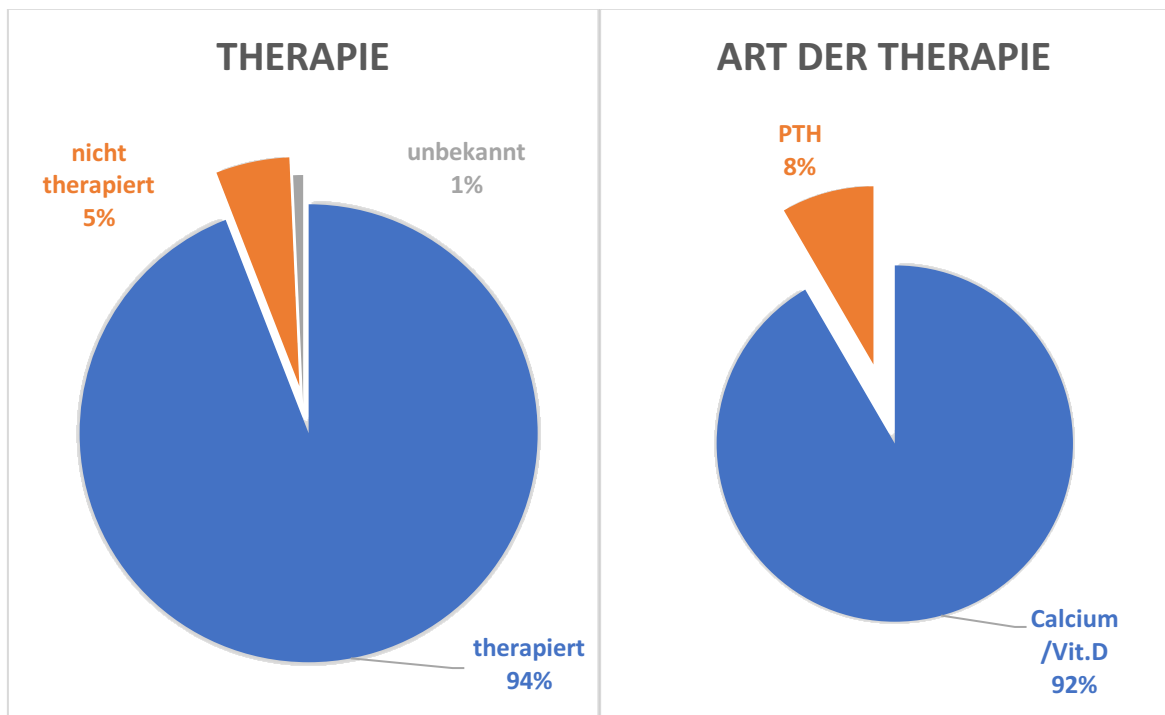


Abb. 5: Darstellung der Therapieansätze anhand der gesamten Patient\*innengruppe

## 3.2 Deskriptive Datenanalyse

### 3.2.1 Akutvorstellungen in Notfallambulanzen

Im Zeitraum von März 2005 bis Juli 2022 wurden die dokumentierten Arztbriefe gesichtet. Hierbei konnten die klinischen Daten von insgesamt 82 Personen erhoben werden, die im genannten Zeitraum mindestens einmal akute medizinische Hilfe in Anspruch nahmen. 68,3% (n = 56) von ihnen waren Frauen und 31,7 % (n = 26) Männer. Das mittlere Alter lässt sich ähnlich der gesamten Kohorte geschlechtsübergreifend mit 63,9 Jahren (SD  $\pm$ 17,9) angeben. Die jüngste Person war 22 und die älteste 97 Jahre alt. Der folgenden Tabelle ist die Zuordnung der Erkrankten nach deren Ätiologie zu entnehmen.

Ätiologie	Anzahl	Häufigkeit (%)
postoperativ	67	81,7
genetisch	5	6,1
idiopathisch	5	6,1
unbekannt	3	3,7
autoimmun	2	2,4
gesamt	82	100,0

Tab. 3: Verteilung der Notfall-Patient\*innen nach Ätiologie

Im Hinblick auf die Anzahl der registrierten Notfallambulanz- (NA) Vorstellungen zeigte sich bei der Datenauswertung eine deutliche Differenz bzgl. der Hospitalisierungsursache. Von den insgesamt 219 NA-Besuchen entsprachen lediglich 26 (11,9%) einer hypokalzämischen Genese. Unter Berücksichtigung der vorhandenen Laborwerte, angegebener Leitsymptome, EKGs und fachärztliche Konsile erfolgte letztlich die Identifikation einer HP-bedingten Genese. Die beschriebene Diagnose allein stellte unterdessen kein ausreichendes Kriterium dar. Während 65 (79,3%) Personen dieser Kohorte im untersuchten Zeitraum nie akute Hilfe aufgrund HP-assoziiertes Symptome in Anspruch nahmen, suchten 11 Personen die NA einmal auf. 5 Personen benötigten in 2 separaten Fällen akute

medizinische Hilfe und eine Person stellte sich insgesamt 5x in Notfallambulanzen vor. Im Kontrast dazu kann festgehalten werden, dass sonstige chronisch verlaufende Erkrankungen deutlich häufiger zu notfallmedizinischer Versorgung führen. Das Maximum an NA-Besuchen lag ungeachtet der Ursache bei 12 Ereignissen.

	Häufigkeit HP-bedingter NA-Besuche	männlich	weiblich	gesamt
	0	19	46	65 (79,3%)
	1	5	6	11 (13,4%)
	2	2	3	5 (6,1%)
	5	0	1	1 (1,2%)
gesamt		26	56	82 (100%)

Tbl. 4: Kreuztabelle zur Anzahl HP-bedingter NA-Vorstellungen

In Summe stellten sich 17 Personen 26-mal in der Notfallambulanz vor. Unter Berücksichtigung von Geschlecht und Ätiologie fällt auf, dass die postoperative Genese beim weiblichen Geschlecht (n = 8) am häufigsten bei akuten Arztbesuchen vertreten war. Diese Erkenntnis entspricht der bekannten Verteilung von Ätiologie und Häufigkeit. Bei Betrachtung der idiopathischen Genese stellte sich heraus, dass ausschließlich Männer (n = 2) unter akuter Symptomatik litten. Die genaue Verteilung ist Abbildung 4 zu entnehmen. Das geringe Fallaufkommen von 26 dokumentierten Ereignissen lässt derzeit keine verlässlichen Aussagen zu allgemeinen Trends zu.

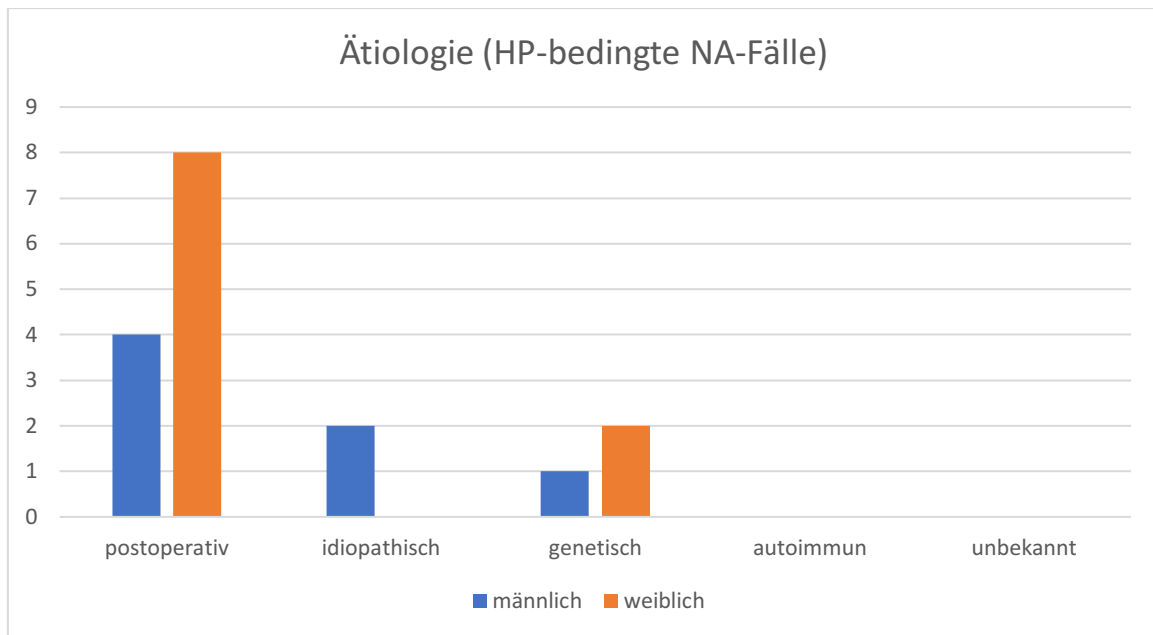


Abb. 6: Anzahl der HP-bedingten NA-Besuche nach Geschlecht und Ätiologie

Für weitere Erkenntnisse zur ursächlichen Symptomatik wurden sämtliche Arztbriefe, die auf einen NA-Besuch folgten, studiert. Besonderer Fokus lag hier auf der dokumentierten Anamnese. Sämtliche HP-bedingten Symptome wurden unabhängig voneinander zunächst gesammelt, kategorisiert und nach Häufigkeit geordnet. Subjektive Einschätzungen der Patient\*innen zur Schwere der Krankheitszeichen wurden nicht in die weitere Auswertung einbezogen, da dazu keine verlässlichen Daten vorlagen. Auffällig an der Auflistung der genannten Symptome waren die bereits an zweiter Stelle genannten gastrointestinalen Beschwerden. Unter diesem Begriff wurden einzelne Symptome wie Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe sowie abdominelle Schmerzen zusammengetragen. Diese Krankheitszeichen wurden als sehr unspezifisch gewertet. Es unterstreicht den hohen Stellenwert der laborchemischen Diagnostik im endokrinologischen Fachgebiet. Von den gastrointestinalen Symptomen abgesehen wurden ausschließlich typische Anzeichen eines erniedrigten Serum-Calcium-Spiegels genannt. Sie bilden die klinische Ausprägung einer Hypokalzämie unterschiedlichen Ausmaßes ab. In Tabelle 5 sind die wichtigsten Leitsymptome, die zur Vorstellung in der Notaufnahme führten, aufgelistet.

Häufigkeit	Leitsymptome	Durchschnittlicher Calcium-Wert
12 x	Parästhesien (Extremitäten/perioral) + Krämpfe (Extremitäten)	ges.: 2,09 mg/dl f.: 0,94 mg/dl
7 x	gastrointestinale Beschwerden (Übelkeit/Erbrechen/Diarrhoe/abdominelle Schmerzen)	ges.: 2,08 mg/dl f.: 0,99 mg/dl
7 x	Atemnot	ges.: 1,94 mg/dl f.: 0,99 mg/dl
4 x	Angina pectoris	ges.: 1,67 mg/dl f.: 0,71 mg/dl
3 x	generalisierter Krampfanfall	ges.: 1,71 mg/dl f.: 0,82 mg/dl
3 x	Schwindel/Synkopen	ges.: 1,89 mg/dl f.: 0,78 mg/dl

Tab. 5: Tabelle der dokumentierten Leitsymptome in Notfallambulanzen

Ziel war es nun, eine mögliche Korrelation zwischen den gemessenen Calcium-Werten und der Art der Symptomatik zu prüfen. Hierzu wurden vorab Wertebereiche zur objektiven Einteilung des Schweregrades einer Hypokalzämie definiert. Die Calcium-Parameter lagen entweder in frei-ionisierter Form oder als Gesamtwert vor. Sie mussten daher separat beurteilt werden. Die dafür verwendete Einteilung lautete:

- normal: freies  $\text{Ca}^{2+}$  [1,1 – 1,3 mmol/L] & gesamtes  $\text{Ca}^{2+}$  [2,3 – 2,6 mmol/L]
- mild: freies  $\text{Ca}^{2+}$  [0,9 – 1,1 mmol/L] & gesamtes  $\text{Ca}^{2+}$  [1,8 – 2,3 mmol/L]
- moderat: freies  $\text{Ca}^{2+}$  [0,8 – 0,9 mmol/L] & gesamtes  $\text{Ca}^{2+}$  [1,6 – 1,8 mmol/L]
- schwer: freies  $\text{Ca}^{2+}$  < 0,8 mmol/L & gesamtes  $\text{Ca}^{2+}$  < 1,6 mmol/L

Waren mehrere Werte innerhalb von 24 Stunden in der medizinischen Dokumentation vermerkt, wurde jeweils der Durchschnittswert gebildet. Serum-Calcium-Werte in frei-ionisierter Form wurden ebenfalls favorisiert. Die Mehrheit der Patient\*innen (34,6%) präsentierte sich dieser Definition nach mit einer milden

Ausprägung der Hypokalzämie. Bei 23,1% der Fälle bewegten sich die Serum-Calcium-Werte trotz klinischer Symptomatik im Normbereich. Aussagen bezüglich der Dynamik dieser Werte konnten aufgrund inkonsistenter Verlaufskontrollen und der oftmals rein ambulanten Behandlung jedoch nicht getroffen werden. 19,2% der Personen wiesen schwere Hypokalzämien auf. Den kleinsten Anteil machte die Patient\*innengruppe mit moderat erniedrigtem Calcium-Wert aus (11,5%). Im nachfolgenden Kreisdiagramm (Abb. 7) wird die Verteilung nach Schweregrad der Hypokalzämie nochmals veranschaulicht.

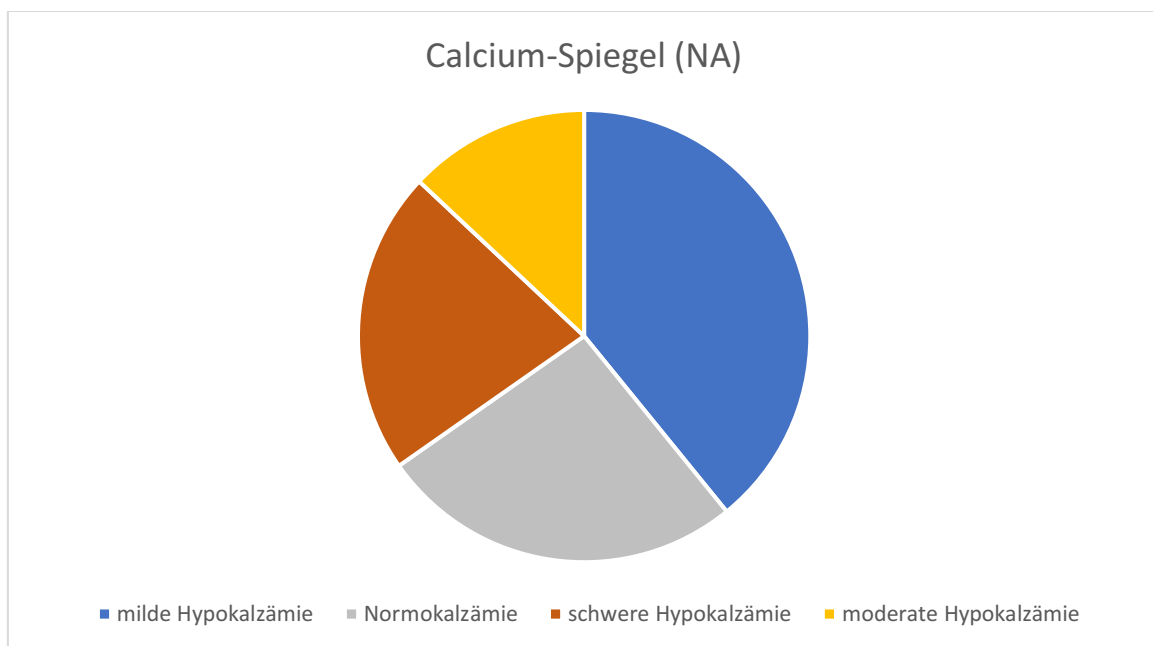


Abb. 7: Calcium-Spiegel (NA)

Das subjektive Empfinden zur Schwere der Hypokalzämie kann jedoch nicht pauschal mit den objektiv gemessenen Calcium-Spiegeln gleichgesetzt werden. Eine differenzierte Betrachtung der Anzahl und Kombination einzelner Symptome lässt jedoch bestimmte Tendenzen erkennen. Diese Annahme lässt sich durch die anschließende Ausarbeitung erklären. Die dokumentierten Leitsymptome bei der Ersteinschätzung in den Notfallambulanzen sind hierfür wegweisend. Das singuläre Auftreten von Symptomen wie Angina pectoris, Atemnot und Extremitätenkrämpfe war in der untersuchten Gruppe häufig mit Normokalzämie oder milder Ausprägung assoziiert. Eine derartige Konstellation zeigten 73,1% (n = 19) der Personen. Dieses Ergebnis war unerwartet, da die Symptome einzeln betrachtet häufig mit starker Schmerzintensität verbunden sind und bei Betroffenen gelegentlich Panik erzeugen

können. Das klinische Bild weicht in diesem Fall somit stark von dem tatsächlich milden Schweregrad des Calcium-Mangels ab. Gastrointestinale Beschwerden einzeln betrachtet ließen in der Patient\*innenkohorte keine bestimmten Schlüsse zu. Diese Symptomatik wurde im Rahmen aller 3 Schweregrade inkl. Normokalzämie verzeichnet. Lediglich Schwindel und generalisierte Krampfanfälle fanden sich vorwiegend bei schweren Fällen von Hypokalzämie. Präsentierten Patient\*innen mindestens zwei verschiedene Symptome in Kombination, waren ebenfalls ausgeprägtere Formen des Calcium-Mangels zu beobachten. Dieses Phänomen ließ sich bei 26,9% (n = 7) der Fälle beobachten.

Neben den Auswirkungen des Serum-Calcium-Spiegels auf die Symptomatik wurde die Korrelation zwischen dem Schweregrad und der gemessenen QTc-Zeit untersucht. Hierbei wird eine allmähliche Steigerung der QTc-Zeit umgekehrt proportional zur Erniedrigung des Calcium-Spiegels erwartet. Zum Nachweis wurden beiliegende EKG-Rhythmusstreifen bzw. ärztlich dokumentierte EKG-Parameter aller Patient\*innen gesichtet. Im Sinne einer eindeutigen Beurteilung wurden Werte ab 450 ms (bei Männern) und Werte ab 460 ms (bei Frauen) als pathologisch gewertet.<sup>(64)</sup> Patient\*innen, die Schenkelblockbilder in der EKG-Diagnostik aufwiesen oder sonstige typische Vordiagnosen und Medikamente dokumentiert hatten, wurden in der finalen Datenauswertung nicht berücksichtigt. Relevante Faktoren, die erfahrungsgemäß zur Verlängerung der QTc-Zeit beitragen, sollten auf diese Weise weitgehend ausgeschlossen werden. Ziel war es, den Einfluss des Calciumspiegels auf die EKG-Parameter möglichst unverfälscht abzubilden. In Summe konnten 78 Fälle (35,6%) in die Auswertung der QTc-Zeiten einfließen. Es handelt sich um die Analyse einzelner NA-Besuche, die entsprechende Informationen zu QTc-Zeit und Calcium-Spiegel enthielten. Die Einzelfälle waren jedoch nicht zwingend auf chronischen HP als Ursache der Hospitalisierung zurückzuführen. Der geschlechtsunspezifische Mittelwert aller QTc-Werte lag bei 456,6 ms (SD ± 55,2). Er befand sich der Definition nach bereits im Grenzbereich. In Abbildung 8 wird die Korrelation mit dem Calciumspiegel graphisch dargestellt. Der gesamte Wertebereich liegt zwischen 216ms und 527ms. Die 28 erfassten QTc-Zeiten bei Normokalzämie wiesen einen Durchschnittswert von 442,4ms (SD ± 57,5) auf. Eine milde Hypokalzämie (n = 28) verschob den Mittelwert der QTc-Zeit nur unwesentlich, er lag hier bei 447ms (SD ± 51,4). Das

Minimum konnte mit 268ms und das Maximum mit 521ms errechnet werden. Der Durchschnittswert der 8 QTc-Zeiten bei moderater Hypokalzämie stieg dagegen auf 486,5ms (SD  $\pm$  32,8). Die Werte rangierten zwischen 430ms und 538ms. Bei schwerwiegendem Calcium-Mangel stieg der Durchschnittswert dagegen auf 510ms (SD  $\pm$  57,2) an und lag bereits deutlich über der Norm. Registriert wurden hier QTc-Zeiten zwischen 409ms und 609ms. Das Streudiagramm (Abb. 8) zeigt den allmählichen Anstieg der erfassten QTc-Zeiten bei abnehmendem Calcium-Spiegel.

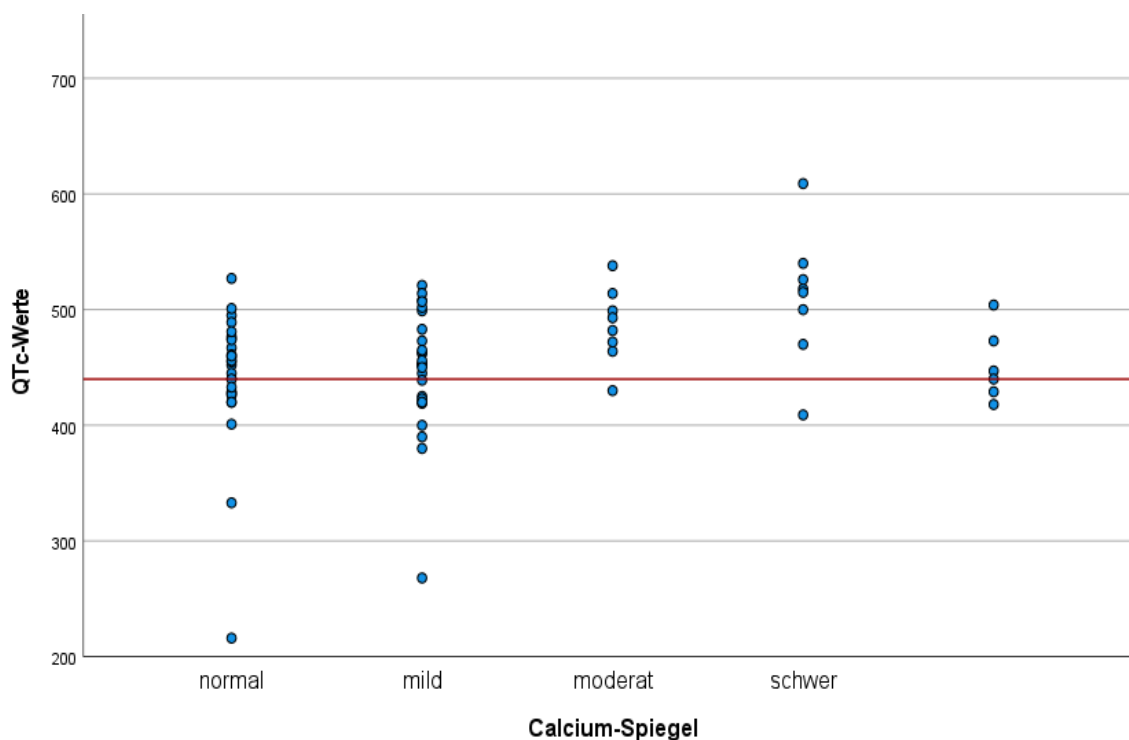


Abb. 8: Korrelation zwischen Schweregrad der Hypokalzämie (X-Achse) und der gemessenen QTc-Zeiten (Y-Achse in ms) im notfallmedizinischen Setting; Mittelwert (insgesamt): 456,6ms (SD $\pm$ 55,2); Mittelwert (normal): 442,4ms (SD $\pm$ 57,5); Mittelwert (mild): 447ms (SD $\pm$ 51,4); Mittelwert (moderat): 486,5ms (SD $\pm$ 32,8); Mittelwert (schwer): 510ms (SD $\pm$ 57,2); Tabelle zu QTc-Zeiten & Herzfrequenzen im Anhang (Anhang 2)

Mittels Pearson-Korrelation wurde zur Bestätigung der lineare Zusammenhang zwischen dem Serum-Calcium-Spiegel und der gemessenen QTc-Zeit geprüft. Wegen der höheren Aussagekraft flossen hier nur die frei-ionisierten Calcium-Werte (n = 19) in die Auswertung ein. Der genannte Test bestätigte einen inversen mittleren linearen Zusammenhang. Die Graphik (Abb. 9) bildet das umgekehrt proportionale Verhältnis, das beide Variablen zueinander haben, deutlich ab. Der

Pearson-Korrelationskoeffizient  $r = -0,576$  ist auf einem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

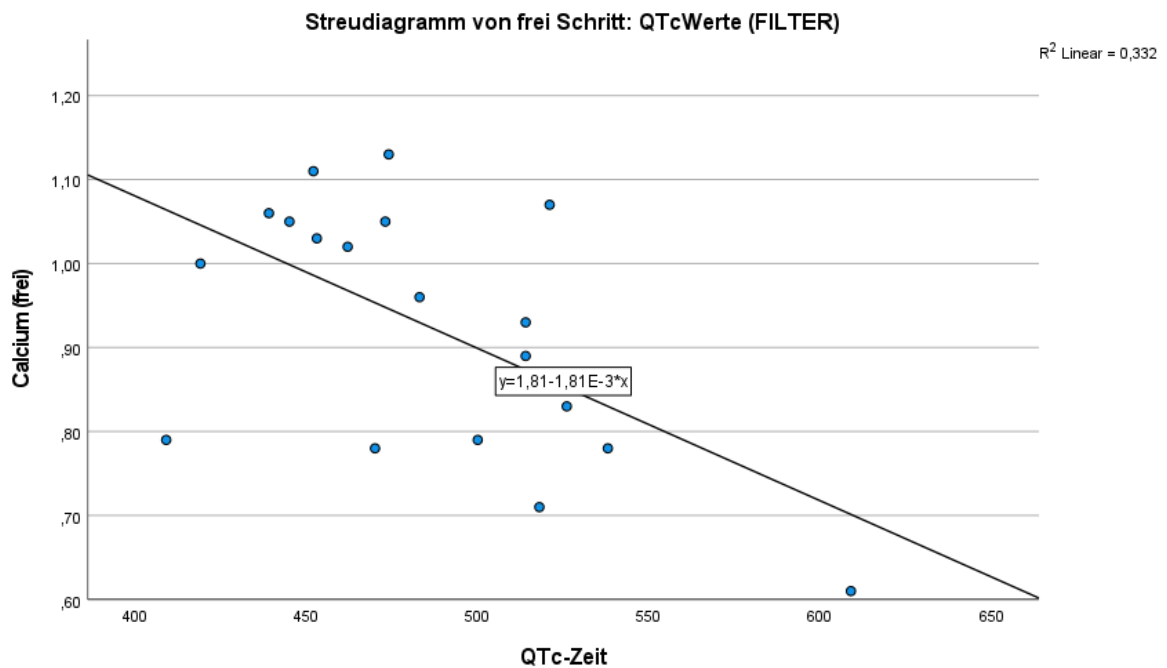


Abb. 9: Graphischer Nachweis der Korrelation (Calcium-Spiegel und QTc-Zeit)

Im Anschluss an die Diagnostik und Erstversorgung in den Notfallambulanzen genügte bei 57,7% ( $n = 15$ ) der 26 symptomatischen Patient\*innen eine ambulante Weiterbehandlung. Ihnen wurde zur nachfolgenden Betreuung die Vorstellung bei ihrem\*r Hausarzt\*Hausärztin bzw. in der endokrinologischen Ambulanz des LKH Graz empfohlen. Erneute Laborkontrollen bzw. Therapieanpassungen standen hier im Vordergrund. Bei 42,3% ( $n = 11$ ) der NA-Vorstellungen wegen Hypokalzämie erfolgte dagegen die stationäre Aufnahme. Die Gründe hierfür waren vielfältig. Ziel des Aufenthaltes war beispielsweise eine erweiterte (invasive) Diagnostik zur Ursachenfindung der Calcium-Entgleisung, die Verabreichung intravenöser Medikamente oder der Therapiebeginn bei erstmals diagnostiziertem HP.

### 3.2.2 Hospitalisierungsrate und -ursachen

Die Kalkulation der Hospitalisierungsrate beinhaltete ausschließlich Patient\*innen, die mindestens eine Nacht im Krankenhaus verbrachten. Für die Datensammlung wurden hierfür die dokumentierten Aufnahme- und Entlassungsdaten aus

Arztbriefen herangezogen. Ambulante Eingriffe und sonstige verzeichneten Beobachtungszeiten < 24 Stunden wurden dagegen nicht als Hospitalisierung gewertet. In Summe wurden auf diese Weise 130 Personen identifiziert. Die medizinischen Daten einer Person konnte aufgrund fehlender Autorisierung für die Dateneinsicht bei psychiatrischer Hospitalisierung nicht gesichtet werden. Sie wurde daher nicht weiter in die Datenanalyse inkludiert. Das geschlechtsunabhängige Durchschnittsalter beläuft sich in dieser Kohorte auf 64,2 Jahre (SD ± 18,6). Die jüngste Person war zum Zeitpunkt der Datenauswertung 10, die älteste 97 Jahre alt. Unter ihnen befanden sich 40 männliche (30,8 %) und 90 weibliche (69,2 %) Personen. Das nachfolgende Kreisdiagramm (Abb. 10) bietet einen Überblick über ihre Verteilung nach Ätiologie.

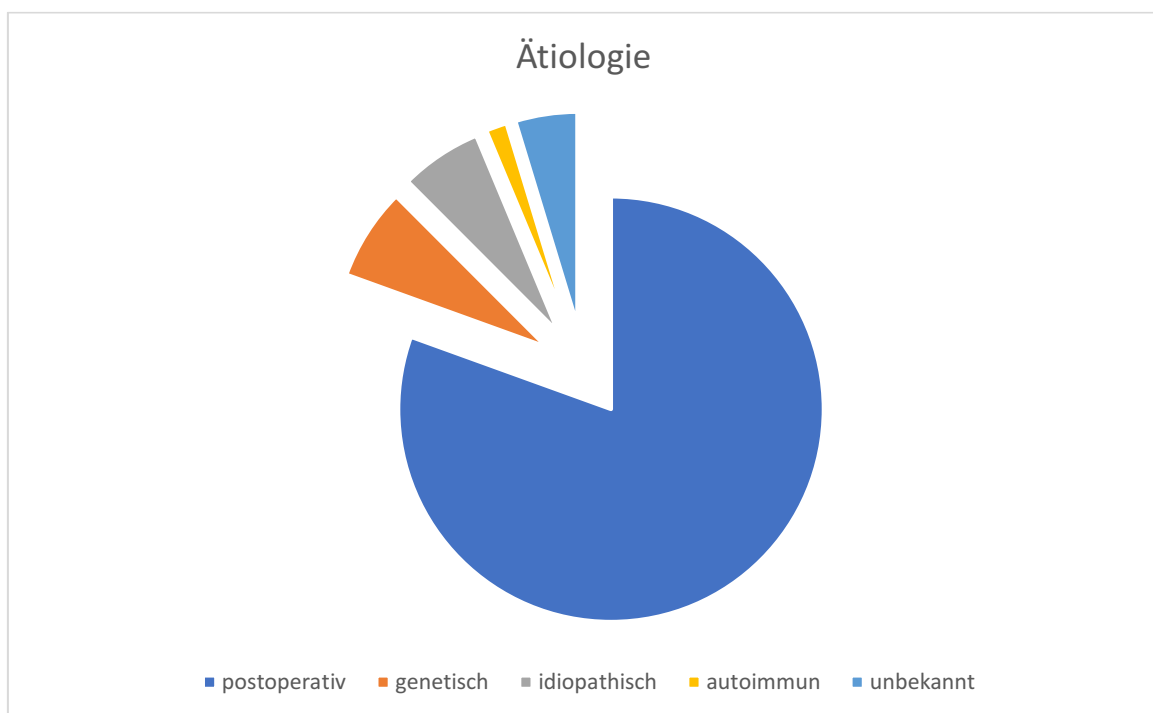


Abb. 10: Einteilung der hospitalisierten Patient\*innen nach Ätiologie

Gemäß der allgemeinen Erwartung war die postoperative Genese in der Kohorte mit Abstand am häufigsten vertreten. Diesem Anteil konnten 80,0 % (n = 104) der Patient\*innen zugeordnet werden. Die genetisch bedingte Variante des chronischen HP war durch 9 Personen (6,9%) und die idiopathische Variante durch 8 Personen (6,1%) vertreten. Zwei weitere Fälle (1,5%) wurden als autoimmune Form des

chronischen HP identifiziert. Bei 6 der insgesamt 130 Personen (4,6%) blieb die Ätiologie unbekannt.

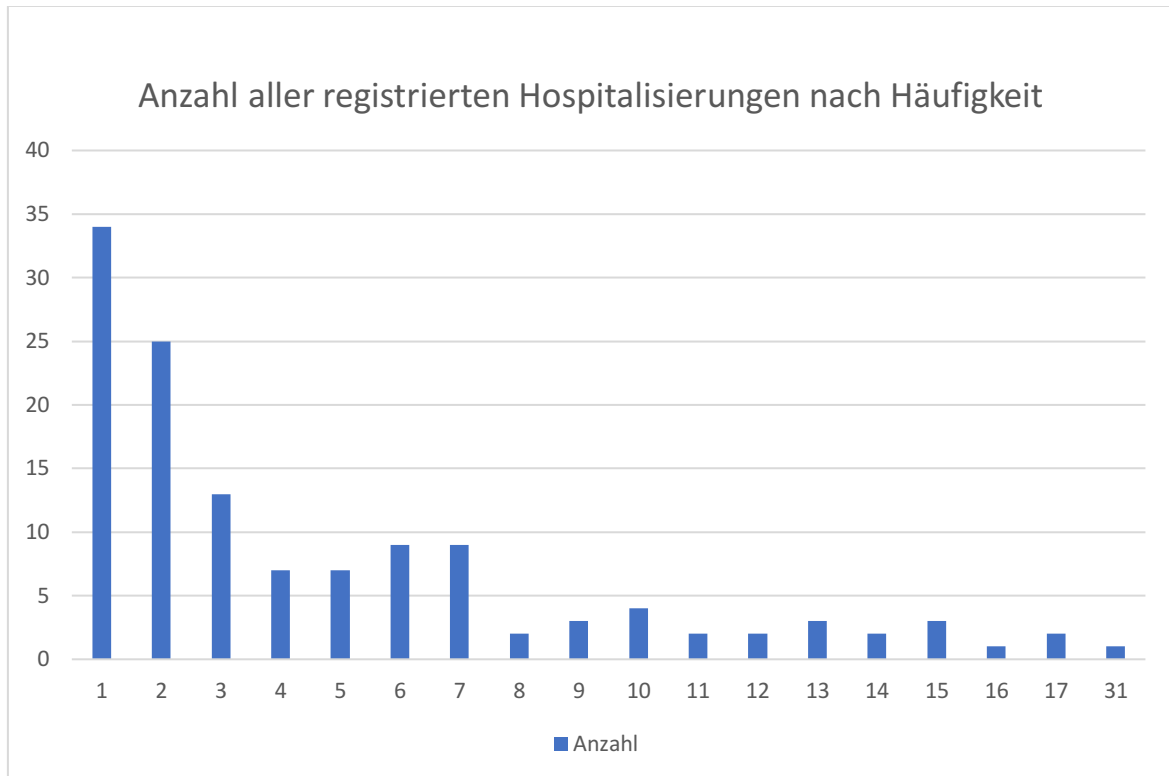


Abb. 11: Verteilung der Hospitalisierungen nach Häufigkeit geordnet (pro Patient\*in)

Unabhängig von der Hospitalisierungsursache wurden in Summe 627 einzelne Krankenhausaufenthalte bei 129 Personen gezählt. Sie verteilten sich wie dargestellt (Abb. 11) auf die Patient\*innengruppe. 26,4% (n = 34) der Personen war innerhalb des analysierten Zeitraumes 1x hospitalisiert. Über die Hälfte der Patient\*innen (55,8%) verzeichnete bis dato 3 Klinikaufenthalte oder weniger. Das Maximum an Hospitalisierungen (n = 31) wurde von einer Person erreicht. Um die Ergebnisse in Kontext zu setzen, soll folglich auf die Hospitalisierungen durch chronischen HP eingegangen werden. Die Analyse aller Einzelfälle brachte einen Anteil von 7,0% (n = 44) mit der Diagnose „chronischer Hypoparathyreoidismus“ in Verbindung. Die überwiegende Mehrheit von 93,0% (n = 583) hatte bei den Hospitalisierungen andere Erkrankungen bzw. elektive Eingriffe als Ursache. Die Relation der Daten wird anhand des Ringdiagrammes (Abb. 12) verdeutlicht.

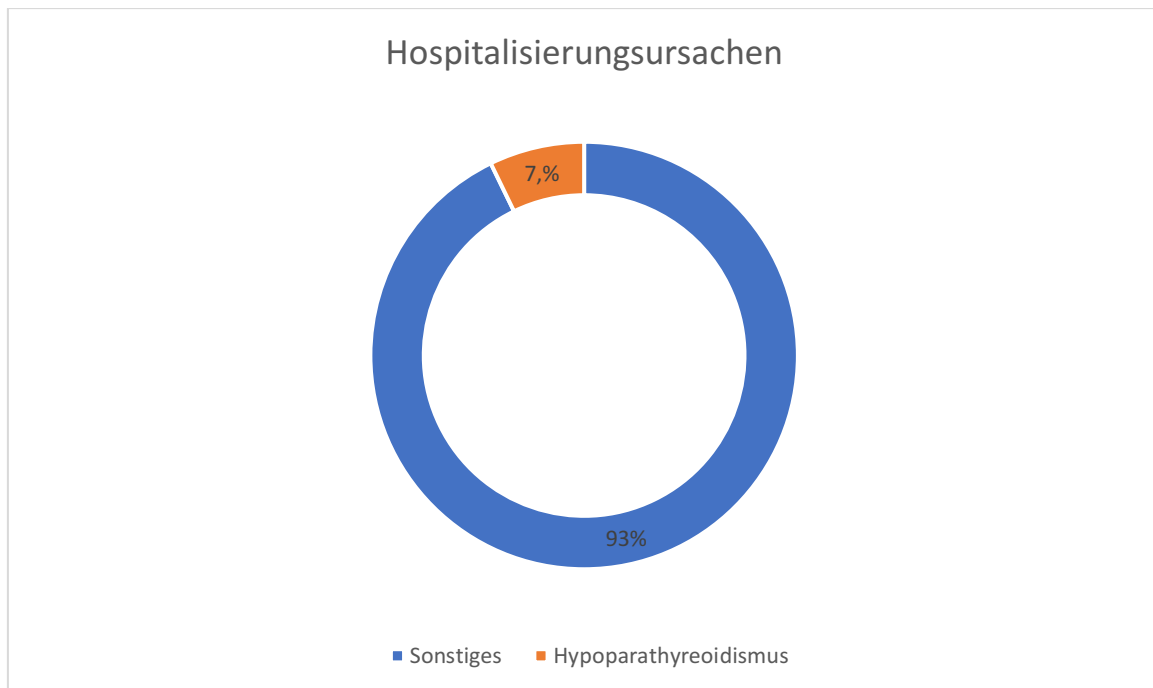


Abb. 12: Anteil von HP an allen Hospitalisierungen

Die Analyse verdeutlichte aber auch, dass 45,9% (n = 288) der nicht HP-bedingten Hospitalisierungen mit erniedrigten Serum-Calcium-Werten stattfand. Diese wurden rückblickend bei insgesamt 447 der 627 Einzelfälle (71,3%) über das Aufnahmelabor abgefragt und in den übrigen Fällen nicht angefordert.

Die Abhängigkeit der Hospitalisierungswahrscheinlichkeit von der verordneten Therapie stellte ebenfalls einen Teil der Datenanalyse dar. Die relevanten 44 HP-bedingten Hospitalisierungen verteilten sich auf insgesamt 33 Personen, die mind. 1x wegen chronischem HP in stationärer Behandlung waren. Sie wurden in Subgruppen nach verordneter Therapie eingeteilt (Abb. 13). Mit 78,8% (n = 26) erhielt die Mehrheit eine Standardtherapie. Sie nahmen in unterschiedlicher Dosierung und Konstellation Calcium- und/oder Vitamin D3-Präparate oral ein. 18,2% der wegen chronischem Hypoparathyreoidismus Hospitalisierten (n = 6) erhielten dagegen eine Hormontherapie mit rekomb. PTH. Nur eine Person (3,0%) dieser Gruppe wurde bis zu diesem Zeitpunkt nicht medikamentös behandelt. Bei zwei der Patient\*innen galt eine HP-bedingte Genese als Ursache für längere Klinikaufenthalte. Eine Person erhielt stationäre medizinische Versorgung aufgrund einer Überdosierung des Medikamentes Etalpa. Es führte konsekutiv zu erhöhten Calciumwerten mit akutem Nierenversagen. Eine weitere Person fiel dagegen mit

einer deutlichen Hypokalzämie klinisch auf und benötigte folglich stationäre Behandlung.

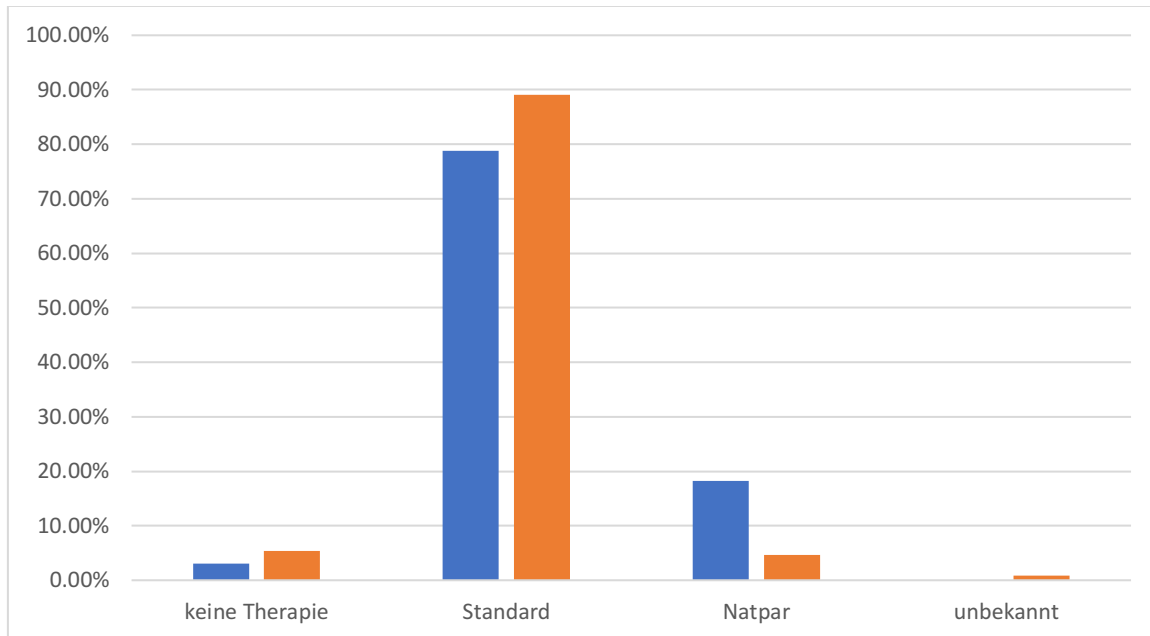


Abb. 13: Anteil der HP-Hospitalisierten (in %) an allen registrierten Hospitalisierungen kategorisiert nach Therapieansatz (blau: HP-Hospitalisierte; orange: Hospitalisierte unabhängig von HP)

Um die Zahlen zu vergleichen, wurde die Kategorisierung nach Therapie auch in der gesamten Kohorte der Hospitalisierten vorgenommen. Die übrigen 583 Hospitalisationen verteilten sich auf insgesamt 96 Patient\*innen. Von ihnen erhielten 86 (89,1%) die Standardtherapie, 4 Personen (4,7%) rhPTH(1-84), 5 Patient\*innen (5,4%) keine Therapie und 1 Patient\*in (0,8%) konnte nicht zugeordnet werden. Die differenzierte Betrachtung der Fälle zeigt, dass Patient\*innen mit rekomb. PTH (Natpar) als Therapie in relativen Zahlen betrachtet fast 4x häufiger HP-bedingt hospitalisiert waren als jene mit anderen Erkrankungen. In absoluten Zahlen unterscheiden sich diese Ergebnisse aufgrund des viel höheren Fallaufkommens bei „anderen chronischen Erkrankungen“ stark. Gleichzeitig ist davon auszugehen, dass diese Personen auch schwerwiegendere Krankheitsverläufe zeigten. Die Verordnung der Hormonersatztherapie impliziert dies zumindest. Sie bleibt laut Leitlinien Patient\*innen mit schwer kontrollierbaren Calcium-Spiegeln vorbehalten. Die Hospitalisierungshäufigkeit von Patient\*innen mit Standardtherapie unterscheidet sich dagegen weniger stark. Diese Personen

waren etwa gleich oft wegen chronischem HP hospitalisiert wie solche mit anderen Erkrankungen.

Der nachfolgenden Tabelle (Tbl. 6) sind die jeweiligen Aufnahmeursachen und dokumentierten Entlassungsdiagnosen zu entnehmen.

<b>Aufnahmegrund</b>	<b>Entlassungsdiagnose</b>
Parästhesien + Dysphagie bei Dehydrierung	Erstdiagnose HP
Parästhesien + Extremitätenkrämpfe	Hypokalzämie
Hypokalzämie	postoperativer HP
schwere Hypokalzämie unmittelbar nach SD-Resektion	postoperative Hypokalzämie
generalisierter Krampfanfall	HP
Tetanie	HP
Zittern und Krämpfe bei HP	primärer kongenitaler HP
Abklärung HP (Zuweisung von Facharzt)	HP
Elektiver Termin zum Therapiebeginn (HP)	HP
Erstmalige PTH-Gabe	HP
Schmerzen und Krämpfe	APECED
Geplante Shunt-OP (im Verlauf Hypokalzämie)	postop. Hypokalzämie
Krampfanfall	Hypokalzämie bei HP
Malabsorption + Hypokalzämie inkl. mukokutaner Candidose	APECED
Abklärung HP	postop. HP
Karpopedalspasmen + Hyperventilation	V.a. Überdosierung von Azetolyt/Nephrotrans
V.a. psychosoziale Belastung	Hyperventilationstetanie
reduzierter AZ	Calciphylaxie

Hypokalzämie + Dyspnoe	postop. HP
Ausgeprägte Hypokalzämie nach Strumektomie	St. p. Strumektomie
Eisenmangel + Krämpfe + Müdigkeit + Parästhesien	postop. HP
Hypokalzämie (Zuweisung aus ambulanter Betreuung)	postop. HP
belastungsabhängige Dyspnoe	Kehlkopflähmung
elektive CRT-Implantation (im Verlauf Hypokalzämie)	postop. HP
Tetanie	hypokalzämische Tetanie
Zufallsbefund	Hypokalzämie durch inadäquate Substitution bei HP
Schwindel + Dyspnoe + Parästhesien + Krämpfe + Globusgefühl	ausgeprägte Hypokalzämie
Dyspnoe	resp. Partialinsuffizienz (St. p. COVID)
Parästhesien	HP
St. p. Krampfanfall	Mb. Fahr/HP
rezidivierende Synkopen + Parästhesien + Krämpfe	postop. HP
Elektive Aufnahme zur Therapieanpassung	postop. HP
erhöhte Nierenretentionsparameter	Überdosierung mit Etalpa
Parästhesien	idiopathischer HP
Aufnahme zur Diagnosesicherung	DiGeorge
Pneumonie + Hypokalzämie	postop. HP
Parästhesien	idiopathischer HP
Optimierung der Natpar-Therapie	postop. HP
Hypokalzämie	autoimmuner HP
Hypokalzämie bei Malabsorption nach Magen-OP	postop. HP

Tabelle 6: Auflistung von HP-bedingten Aufnahmegründe und Entlassungsdiagnosen

Die Analyse der nicht mit HP assoziierten Hospitalisierungen wird im folgenden Kreisdiagramm dargestellt (Abb. 14). 20% dieser Hospitalisierungen waren auf (chronische) kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. geplante Eingriffe zurückzuführen. Die zweithäufigste Ursache waren mit 14,6% nephrologische Erkrankungen. Es folgten onkologische Erkrankungen (12,7%) und Infektionen (12,9%). Hierbei handelte es sich mehrheitlich um Infektionen der oberen Atemwege, was besonders in Zeiten von COVID-19 ein zusätzliches Risiko für die Patient\*innen darstellt.

Gastroenterologische Fälle (7,6%), HNO-Fälle (5,8%) und unfallchirurgische/orthopädische Fälle (5,2%) machten jeweils einen geringeren Anteil aus.

Alle weiteren Fachgebiete, die weniger als 5% Anteil sind unter dem Begriff ‚Sonstige‘ zusammengefasst. Sie vertreten etwa ein Fünftel der Hospitalisierungen ohne HP-Assoziation. (Anhang 3)

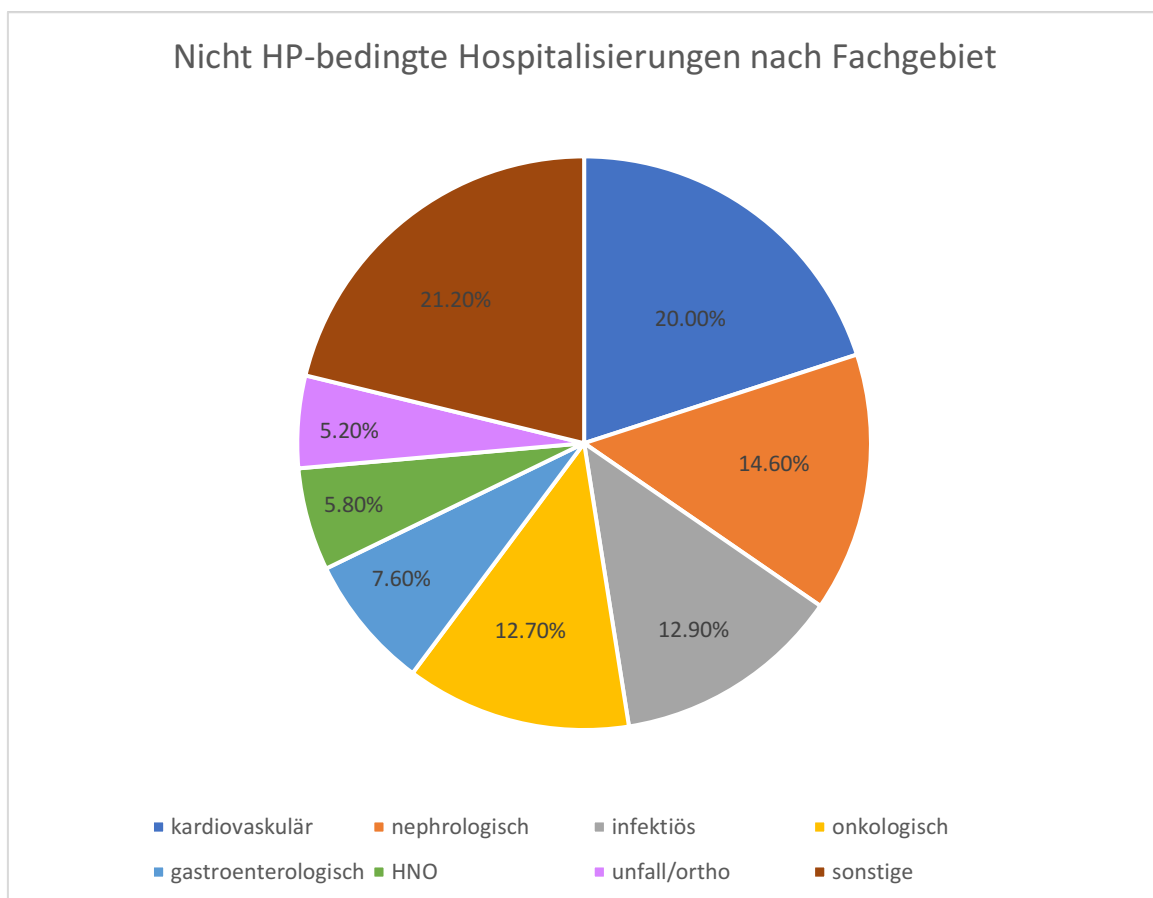


Abbildung 14: Nicht HP-bedingte Hospitalisierungen nach Fachgebiet geordnet

Die dargestellten Ergebnisse ähneln den Erkenntnissen von L. Underbjerg, T. Sikjaer und L. Rejnmark aus dem Jahr 2018. Auch sie konnten nachweisen, dass kardiovaskuläre, nephrologische, infektiöse und onkologische Erkrankungen/Komplikationen unter HP-Patient\*innen besonders häufig vorkommen.(61)

Eine rezente Publikation (März 2022) aus Großbritannien beschreibt die Problematik ungenauer Therapie-Guidelines bezgl. chronischem HP.(65) Um den Zustand der suboptimalen Therapiebedingungen zu erläutern, untersuchte das Team um J. S. Kiam die Hospitalisierungswahrscheinlichkeit über einen Beobachtungszeitraum von 12 Monaten. Es wurden die Daten von insgesamt 80 Patient\*innen aus 22 verschiedenen medizinischen Einrichtungen erfasst. Das durchschnittliche Alter der Gruppe beläuft sich auf 48,4 Jahre. Die UK-Kohorte ist somit deutlich jünger und kleiner als die Grazer Kohorte. Ein weiterer bedeutender Unterschied ist der dokumentierte Therapieansatz. Der direkte Hormonersatz mit rh-PTH(1-84) findet dort keine Verwendung. Ungeplante Hospitalisierungen wurden in angegebenen Zeitraum bei 16,3% (n = 13) der Erkrankten registriert. Nur 5 von ihnen (6,3%) hatten einen Bezug zu chronischem HP. Vergleicht man diese Zahl mit den KAGes-Hospitalisierungen über den gleichen Zeitraum, können hier 20,9% (n = 32) hospitalisierte Patient\*innen erfasst werden. Mit der Diagnose ‚HP‘ wurden dabei 3,9% (n = 6) in Verbindung gebracht.

Zur Beantwortung der Fragestellung nach der durchschnittlichen Dauer des Klinikaufenthaltes, wurden diese anhand der Fälle HP-bedingter Hospitalisierungen errechnet.

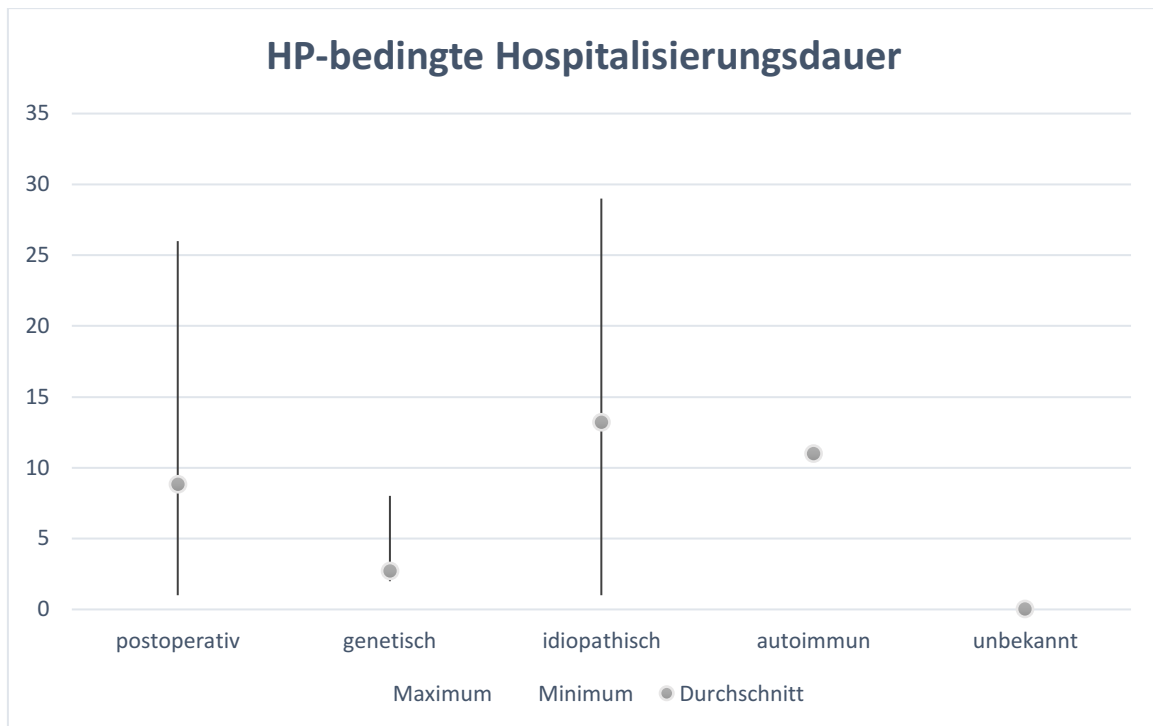


Abb. 15: HP-bedingte Hospitalisierungsdauer (Anzahl der Nächte) nach Ätiologie

Das Boxplot-Diagramm (Abb. 15) verdeutlicht, dass die idiopathische Genese des chronischen HP durchschnittlich zu den längsten Klinikaufhalten führte. Patient\*innen dieser Subgruppe waren mind. 1 Nacht bis maximal 29 Nächte hospitalisiert. Der durchschnittliche Aufenthalt umfasste in dieser Subgruppe 10,5 Nächte ( $SD \pm 13,2$ ). An zweiter Stelle folgte die autoimmune Genese mit durchschnittlich 11,0 Nächten ( $SD \pm 0$ ) Aufenthalt. Hier gilt zu erwähnen, dass nur ein Wert vorlag. Die größte Untergruppe (postoperative Genese) war im Schnitt 8,81 Nächte wegen HP hospitalisiert. Es wurde ein Minimum von 1 Nacht und ein Maximum von 26 Nächten verzeichnet. An letzter Stelle folgte die genetische Ätiologie. Patient\*innen dieses Subtyps verbrachten durchschnittlich 5,0 Nächte ( $SD \pm 2,68$ ) in der Klinik. Sie waren mind. 2 und maximal 8 Nächte wegen chronischem HP hospitalisiert. Vergleicht man diese Zahlen nun mit der gesamten Kohorte hospitalisierter (ungeachtet der Hospitalisierungsursache), so variieren die Durchschnittswerte bei den kleineren Subtypen (idiopathisch, autoimmun, unbekannt) stark. Die Subgruppen mit postoperativer und genetischer Genese stimmten fast überein. Die Werte gleichen sich bis auf die Dezimalstelle. Ein möglicher Grund hierfür besteht in dem geringen Fallaufkommen der nicht-operativen Untergruppe. Vergleicht man nun die gesamten Daten mit dem

europäischen Durchschnitt, liegen sie nur leicht darüber. Die mittlere Hospitalisierungsdauer unabhängig von der Ursache liegt laut Eurostat (Stand 2018) österreichweit bei 8,3 Tagen.(66)

### 3.2.3 Mortalität und Komorbiditäten

Zur vollständigen Erfassung des Patient\*innenkollektivs wurde auch die Gruppe der Verstorbenen separat analysiert. Sie umfasst insgesamt 12 Menschen im Alter zwischen 43 und 85 Jahren. Die Mortalität liegt demnach bei 7,8% über den Beobachtungszeitraum von 17 Jahren. Unabhängig vom Geschlecht trat deren Tod durchschnittlich im Alter von 69,1 Jahren ( $SD \pm 11,8$ ) ein. Um das errechnete Durchschnittsalter der Verstorbenen hinsichtlich Lebenserwartung zu prüfen, wurde eine österreichische Sterbetafel aus dem Jahr 1953 als Referenz genutzt. (Anhang 4) Personen, dieses Geburtsjahrgangs wurde eine mittlere Lebenserwartung von 67,1 Jahren vorausgesagt. Dieser Wert konnte in der Kohorte der Verstorbenen unabhängig von der Grunderkrankung um durchschnittlich 2 Jahre übertroffen werden. Die Gruppe Verstorbener setzt sich aus 6 Frauen und 6 Männern zusammen. Bei 10 der 12 Menschen (83,3%) konnte die Ätiologie der Erkrankung ermittelt werden. Sie hatten allesamt eine postoperative Genese. Bei zwei Personen (16,7%) blieb sie jedoch unbekannt. Die Krankenhausdokumentation ergab nicht bei allen Personen eindeutige Hinweise auf die Todesursache. Als Informationsquelle dienten ärztliche und pflegerische Dokumentationen während des letzten Klinikaufenthaltes, Totenscheine oder sonstige Vermerke in der elektronischen Patientenakte.

Aus Tabelle 7 sind die dokumentierten/vermuteten Todesursachen sowie die Grunderkrankungen zu entnehmen.

<b>Alter</b>	<b>m/w</b>	<b>Ätiologie</b>	<b>Todesursache</b>	<b>Grundleiden</b>
66	w	postop	Multiorganversagen	Rechtsherzdilatation bei Autoimmunhepatitis
43	w	postop	Multiorganversagen	Tumorleiden (Peutz- Jeghers-Syndrom)
64	m	postop	Herz-Kreislauf- Versagen	Subarachnoidalblutung nach Sturz (Status: comfort terminal care)
85	w	ub	Herz-Kreislauf- Versagen	Myokardinfarkt
67	m	postop	Herz-Kreislauf- Versagen	Kardiale Dekompensation
61	m	postop	Herz-Kreislauf- Versagen	Ischämischer Insult inkl. KHK & COPD
69	m	postop	Kardiorespiratorische Insuffizienz	Pneumonie
81	m	postop	Bakteriämie	Tracheitis bei Tracheostoma
76	w	postop	hypoxisch-induzierte Asystolie	COVID-19
85	w	postop	Aspirationspneumonie inkl. Sepsis	Mantelzell-Lymphom (palliatives Setting)
61	m	postop	ub (zuletzt in Behandlung wegen Phlegmone + Nekrose an rechter Hand)	pAVK (Grad 4)
71	w	ub	unbekannt (Status: best supportive care)	Tumorleiden (Hepatozelluläres Karzinom)

Tbl. 7: Auflistung der Todesursachen und zuletzt vorliegender Grunderkrankungen;

w = weiblich; m = männlich, postop = postoperativ, ub = unbekannt

Ein direkter Zusammenhang mit chronischem HP als Todesursache konnte bei keiner der Personen festgestellt werden. Die Verstorbenen wiesen aber diverse chronische Komplikationen auf, die man häufig mit chronischem Hypoparathyreoidismus assoziiert.

Die Auswertung der zuletzt erfassten Calcium-Werte bestätigte, dass 10 der 12 Personen kurz vor ihrem Ableben im hypokalzämischen Bereich lagen. Weitere Aussagen lassen diese Daten jedoch nicht zu. Hierfür liegen zu viele nicht überschaubare Einflussfaktoren vor. Besonders bei Patient\*innen, die außerhalb des LKH Graz (z.B. in einem Hospiz oder Pflegeheim) verstarben, war die Dokumentation erwartungsgemäß nur eingeschränkt verwertbar.

Die vorliegenden Daten zur Hospitalisierungsrate und NA-Besuchen ergänzen den Blick auf die Todesursachen. Im Zusammenhang mit chronischem HP konnten keine NA-Besuche in der Gruppe der Verstorbenen ermittelt werden. Dennoch suchten 10 Personen dieser Kohorte mind. einmal notfallmedizinische Hilfe wegen anderen Erkrankungen oder Verletzungen auf. Durchschnittlich wurden 4,1 Notfälle (SD  $\pm$  3,87) pro Person erfasst. Das Maximum lag bei 12. Ähnlich verhielten sich die Quoten der Hospitalisierungen > 24 Stunden. Alle Verstorbenen waren im Laufe ihres Lebens durchschnittlich 9,8 x (SD  $\pm$  5,3) hospitalisiert. Chronische Grunderkrankungen wie Tumorleiden oder komplexe genetische Erkrankungen führten zu mindestens 3 und maximal 16 Krankenhausaufenthalten.

### 3.3 Awareness im klinischen Alltag

Im Verlauf der Durchsicht sämtlicher Patientenakten richtete sich die Aufmerksamkeit auf die verwendeten Begriffe zur Beschreibung der Diagnose „Hypoparathyreoidismus“. Es fiel auf, dass die Arztbriefe eine Vielzahl von Synonymen enthielten. Um diese Vielfalt zu verdeutlichen, wurden die unterschiedlichen Formulierungen gesammelt. Die immense Variabilität bildet das nachfolgende Kreisdiagramm (Abb. 17) ab. Der Fokus lag besonders auf dem Wortlaut der verfassten Diagnosen in den Arztbriefe hospitalisierter Patient\*innen. Unter der Kategorie ‚Sonstige‘ sind sämtliche Diagnosebeschreibungen zusammengefasst, die jeweils weniger als 5% vom Gesamtteil ausmachen. Es

sollte jedoch betont werden, dass sich hinter dieser Kategorie in Summe 48 verschiedene Formulierungen verbergen. Außerdem kann gezeigt werden, dass 43,7% (n = 274) der insgesamt 627 Arztbriefe die eigentliche Diagnose (Hypoparathyreoidismus) in keiner Weise enthalten. Häufig deuteten lediglich die Auflistungen vergangener Operationen an Schilddrüse oder NSD auf die Erkrankung hin. Auch Umschreibungen der Symptomatik wie ‚parathyreoprive Tetanie‘ oder ‚chronische Hypokalzämie‘ waren häufig zu lesen. Allein die Tatsache, dass in der klinischen Praxis solch eine enorme Variabilität in der Formulierung einer als ‚Orphan Disease‘ deklarierten Erkrankung herrscht, trägt letztlich nicht zur Steigerung der Versorgungsqualität und Awareness bei. Auch die Sicherheit der Patient\*innen würde von einer eindeutigen Bezeichnung der Diagnose in Notfallsituationen profitieren.

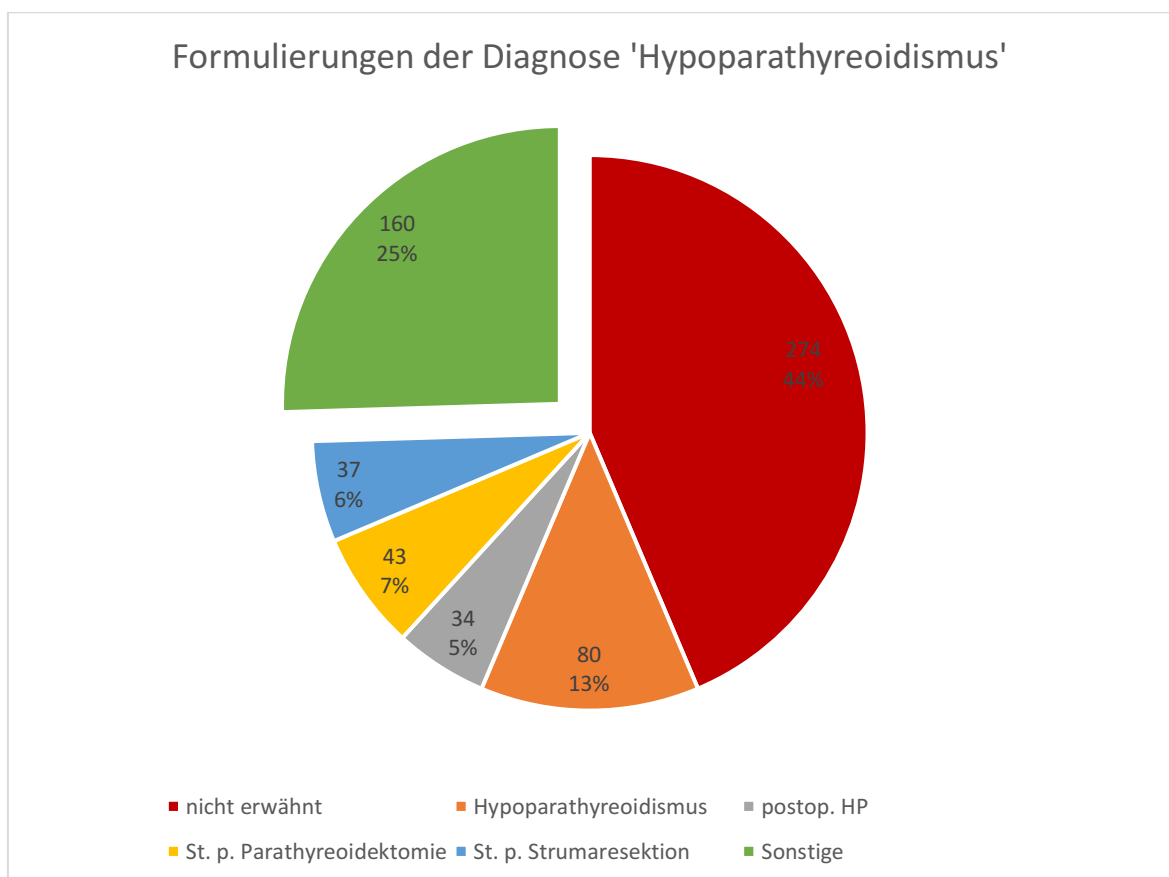


Abb. 16: Verwendete Begriffe zur Beschreibung der Diagnose ‚Hypoparathyreoidismus‘ am Beispiel der hospitalisierten Patientengruppe

Speziell bei Patient\*innen, die sich bereits an unterschiedlichen Kliniken in Behandlung befanden, führte die Unbeständigkeit in den Formulierungen häufig zum allmählichen Verschwinden der Diagnose aus deren Arztbriefen. Diesen Eindruck galt es zu prüfen. Hierfür wurden die in Abbildung 11 dargestellten 274 einzelnen Klinikaufenthalte erneut gesichtet und nach Fachgebieten geordnet. In den Abteilungen Kardiologie (n = 40), Nephrologie (n = 39), Gastroenterologie (n = 20) und Urologie (n = 15) blieb die Diagnose „Hypoparathyreoidismus“ nach erfolgtem Klinikaufenthalt am häufigsten unerwähnt. Sie tauchte in der Listung der Vorerkrankungen in Arztbriefen anschließend nicht mehr auf.

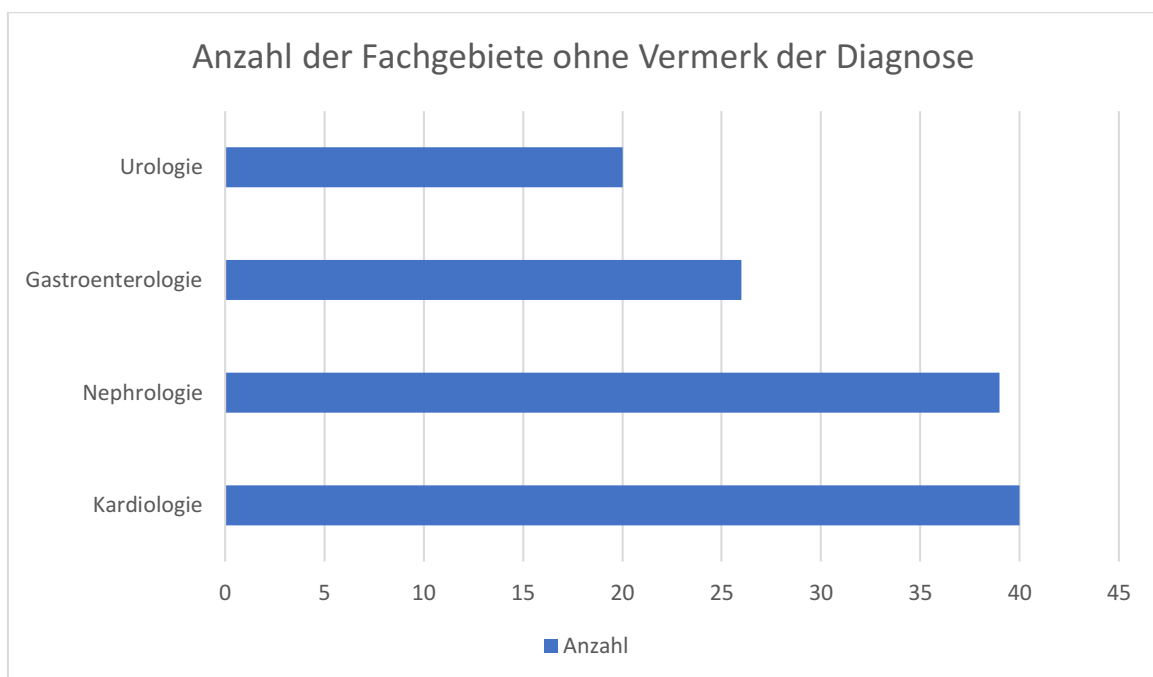


Abb. 17: Anzahl der Hospitalisierungen ohne anschließenden Diagnosevermerk in Arztbriefen (Darstellung der 4 häufigsten Fachrichtungen)

Die Anzahl der gemessenen Calcium-Werte bietet eine weitere Möglichkeit, um die Awareness bzgl. Erkrankung in der klinischen Praxis sichtbar zu machen. Die Annahme lautet, dass bei Patient\*innen ohne erfasste Diagnose im Arztbrief eine routinemäßige Calcium-Messung im Aufnahmelabor seltener stattfindet als mit Diagnose. Die Fälle ohne eindeutige Diagnose in der Anamnese wurden herausgefiltert und die Messwahrscheinlichkeit der Serum-Calcium-Werte bei Aufnahme ermittelt. Hierbei wurde nachgewiesen, dass in 25% der Fälle (n = 69 von insgesamt 276) der Laborwert nicht angefordert wurde. Bei vorhandener Diagnose

im Arztbrief lag dieser Wert bei 21,1% (n = 74 von insgesamt 351). Bei eindeutiger Bezeichnung der Diagnose HP wurde die Calcium-Messung somit etwas häufiger durchgeführt.

Abschließend wurde geprüft, wie viele unterschiedliche Bezeichnungen der Diagnose bei Patient\*innen vorkamen, die bisher mindestens 3 x hospitalisiert waren. Die eigentliche Ursache der Hospitalisierung wurde dafür nicht weiter eingeschränkt. Aus der Masse an Hospitalisierten verzeichnete eine Anzahl von 70 Personen mindestens 3 Klinikaufenthalte. Diese fanden durchschnittlich 7,7-mal pro Person statt (SD  $\pm$  4,9). Das Maximum wies - wie bereits bekannt - eine Person mit 31 dokumentierten Krankenhausaufenthalten auf. Es stellte sich heraus, dass jede\*r Patient\*in im Durchschnitt 1,99 (SD  $\pm$  1,38) unterschiedliche Bezeichnungen zu ihrer Diagnose in Arztbriefen erhielt. Unter ihnen wurden bis zu 7 verschiedene Diagnosebeschreibungen pro Person gezählt. Die Problematik der verminderten Awareness im Alltag wird hierdurch erneut deutlich.

### 3.4 Fallberichte

Für einen authentischen Einblick in den Alltag Erkrankter wurden ergänzend zur Recherche zwei Patientinnen interviewt. (Anhang 5, 6) Kern dieser Gespräche waren neben der Krankengeschichte und Therapie auch persönliche Erfahrungen aus dem Alltag und zu erfolgten Hospitalisierungen. Die Frauen waren zum Zeitpunkt des Interviews 37 und 42 Jahre alt. Beide haben einen postoperativen Hypoparathyreoidismus und wurden aufgrund eines Schilddrüsenkarzinoms thyreoidektomiert. Der postoperative Hypoparathyreoidismus wurde bei beiden im Rahmen von Routineuntersuchungen etwa 6 Monate nach der erfolgten Operation festgestellt.

Die einzige Vorerkrankung ist bei Frau O. ist eine Histaminintoleranz. Bei Frau S. fand bei der Thyreoidektomie (2007) eine Autotransplantation der Epithelkörperchen statt (2 in den Arm, 1 in den Hals, 1 konnte nicht transplantiert werden). Die genannten Eingriffe wurden bei beiden in nicht spezialisierten Abteilungen durchgeführt.

Die Behandlung beider Patientinnen entspricht der herkömmlichen Standard-Substitutionstherapie (Calcium- und Vitamin D-Präparaten in unterschiedlichen Applikationsformen). Bei Frau O. bestehen intermittierende Episoden mit starker Müdigkeit. Sie führt dies aber primär auf einen chronischen Eisenmangel zurück. Bisher wurden keine weiteren therapiebedürftigen Komplikationen/Folgen bzgl. Der Diagnose festgestellt.

Frau S. beschreibt nach der Einnahme eines oralen Calcium-Präparates Magenschmerzen, ein entsprechender Wechsel auf ein anderes Produkt ließen diese jedoch abklingen. Abgesehen von gelegentlichen Krämpfen in den oberen Extremitäten und Parästhesien beschreibt Frau S. gelegentlich auch Symptomen wie Konzentrationsschwäche, Müdigkeit bzw. Antriebslosigkeit zu leiden. Bei regelmäßiger Medikamenteneinnahme sei sie jedoch asymptomatisch. Beide Patientinnen erklärten auch, dass sie den Calciumbedarf ihres Körpers mittlerweile gut einschätzen können. Sie hätten gelernt, mit den eben genannten symptomatischen Phasen im Alltag umzugehen. Außerdem fühlten sie sich dank der regelmäßigen fachärztlichen Betreuung sicherer im Umgang mit der chronischen Erkrankung, da sie die Symptome nun genau einordnen und zeitnah gegensteuern können. Regelmäßige Laborkontrollen stellen einen essenziellen Bestandteil der Nachsorge dar.

Hospitalisierungen/Notaufnahmen:

Frau O. berichtet von einer notfallmedizinischen ambulanten Vorstellung aus dem Jahr 2021 und Frau S. von einer geplanten kieferchirurgischen stationären Aufnahme im Jahr 2022.

Frau O.:

Ohne erkennbare auslösende Ursache kam es bei Frau O. zu starken Muskelkrämpfen in den Händen bzw. Fingern ( $\text{Calcium}_{\text{ges.}}: 2,24 \text{ mmol/L}$ ), zusätzlich bestanden panikähnliche Zustände. Eine ungeplante notfallmedizinische Behandlung war daher unerlässlich und es folgte eine rasche intravenöse Substitutionstherapie mit Calcium. Eine stationäre Aufnahme war nicht erforderlich, in weiterer Folge erhöhte die Patientin ihre orale Calciumzufuhr und die Symptomatik verbesserte sich.

Frau S.:

Bei Frau S. wurde aufgrund von Beschwerden eine Kiefer-OP geplant. Die große OP führte zu einer eingeschränkten/veränderten Nahrungsaufnahme (Breikost), die Calciumwerte während der Hospitalisierung waren normal und wurden in der fachärztlichen Nachbetreuung engmaschig kontrolliert. Dieser Umstand erschwerte jedoch die übliche Ernährung sowie die orale Medikamenteneinnahme über Tage bis Wochen. Durch die Erfahrung der Patientin und eigenständige Anpassung der Medikamente kam es aber zu keinen wesentlichen Hypoparathyreoidismus-assoziierten Problemen.

Awareness:

Die Frage zum Thema Bewusstsein für die Erkrankung und deren Auswirkungen auf den Alltag beantworteten die Patientinnen sehr ähnlich. Zunächst erklärten sie, dass ihnen selbst die Diagnose ‚chronischer Hypoparathyreoidismus‘ präoperativ nicht bekannt war. Da in beiden Fällen eine maligne Tumorerkrankung Auslöser der Thyreoidektomie war, standen mögliche Komplikationen und Folgeerkrankungen für sie nicht im Vordergrund und ein alternatives therapeutisches Vorgehen war zu keinem Zeitpunkt eine Option. Entsprechend der relativ milden Symptomatik ist die Erkrankung im beruflichen und privaten Leben beider Patientinnen eher in den Hintergrund gerückt. Ihren Erfahrungen zufolge würde die chronische Erkrankung im familiären Umfeld und Freundeskreis vielmehr als „gewöhnlicher Calciummangel“ aufgefasst. Als therapiebedürftige Erkrankung nehme sie kaum jemand wahr. Ungeachtet dessen sehen beide Frauen großes Potenzial in der aktuellen Forschung. Sie wünschen sich auch mehr Aufklärung vor chirurgischen Eingriffen im Bereich der Schilddrüse und mehr Aufmerksamkeit für präventive Maßnahmen.

## 4 Ergebnisse in Zusammenhang mit Literatur

### 4.1 Aktueller Forschungsstand – historische Entwicklung

Um den bisherigen Verlauf der Forschung zum Thema Hypoparathyreoidismus wiederzugeben, wurden die Einträge der größten medizinischen Forschungsdatenbank (PubMed) untersucht. Als Suchbegriffe dienten Schlagwörter wie ‚hypoparathyroidism‘, ‚Nebenschilddrüsenunterfunktion‘, ‚postsurgical AND hypocalcaemia‘ und ‚PTH deficiency‘. Die Suche nach ‚hypoparathyroidism‘ allein brachte in Summe 10.290 Ergebnisse. Sie bilden die Forschung über einen Zeitraum von 96 Jahren ab. Bei der Betrachtung unterschiedlicher Zeitabschnitte sind klare Trends zu einzelnen Themen erkennbar.

Aus den ersten 33 Jahren der Aufzeichnungen (1926-1959) stammen hauptsächlich Übersichtsarbeiten zur Beschreibung der Erkrankung und den auftretenden Symptomen. In diesem Zeitraum wurden 221 Publikationen registriert. Es finden sich diverse Case Reports unter den Veröffentlichungen, klinische Studien wurden bis 1959 nicht verzeichnet.

Im zweiten Abschnitt (von 1960 bis 1993) sind 3.144 Suchergebnisse zu finden. Der Fokus liegt hier bereits auf möglichen Therapieansätzen. Der Einsatz von Vitamin D steht im Zentrum der Diskussion. Daneben wurden auch Themen wie Ätiologie bearbeitet und weitere Symptome gesammelt, die mit der Erkrankung in Verbindung stehen. Weitere Punkte, die in den Vordergrund rückten, waren Diagnostik und das Auftreten im Kindesalter. Obwohl man zu diesem Zeitpunkt bereits realisierte, dass Schilddrüsen-Operationen und andere Eingriffe mögliche Auslöser des PTH-Mangels waren, gewann das Thema Risikofaktoren erst nach 1993 an Aufmerksamkeit.

Von 1994 bis 2010 befasste man sich vermehrt mit der Untersuchung der postoperativen Gruppe. Diese Tatsache ist womöglich der gleichermaßen steigenden Zahl an durchgeführten Schilddrüsen-Operationen ab diesem Zeitraum zuzuschreiben. Es folgten zahlreiche retrospektive Studien, die das postoperative Outcome analysierten. Darüber hinaus erkannte man bereits das therapeutische Potenzial der PTH-Substitution gegenüber der bisherigen Standardtherapie, die im Rahmen der Osteoporose-Behandlung größeren Stellenwert gewann.

In den letzten 12 Jahren lässt sich ein weiterer Trend bei den wissenschaftlichen Publikationen erkennen. Die Anzahl der veröffentlichten Beiträge nahm im Vergleich zu den Abschnitten davor nochmals stark zu. So wurden seit 2011 weitere 4.048 Arbeiten publiziert. Im Mittelpunkt der Forschung steht seither der Einsatz von rekombinantem PTH (1-84) und dessen Nutzen im Vergleich zur Standardtherapie. Auch Studien zur ‚Quality of Life‘ (QoL) verzeichnen in diesem Zusammenhang einen deutlichen Anstieg. Von den insgesamt 203 gefundenen Arbeiten zu diesem Thema stammen 174 aus dem genannten Zeitraum.

Seit April 2017 ist die Hormonersatztherapie für Erwachsene in der EU zugelassen. Unter dem Namen Natpara® wird die Arznei bereits seit 2015 in den USA vertrieben. Die EMA (European Medicines Agency) erteilte ebenfalls eine Zulassung. Aktuell werden über die PARADIGM-Studie weiterhin Daten zur Verträglichkeit und Sicherheit gesammelt, um eine vollwertige Zulassung zu erhalten. Ziel ist es, die Langzeitverträglichkeit bei täglicher Verwendung über einen längeren Zeitraum zu bestätigen. Ausgewählte medizinische Zentren (wie z.B. die Endokrinologische Abteilung des LKH Graz) haben Patient\*innen in dieser Beobachtungsstudie eingeschlossen und melden diese wichtigen Informationen regelmäßig zurück. Im Oktober 2022 kündigte Takeda jedoch überraschend an, die Produktion von rhPTH(1-84) Ende 2024 weltweit einzustellen.(67) Ursache hierfür seien unlösbare Produktions- und Lieferschwierigkeiten. Die Folgen für Betroffene weltweit sind immens, da bislang keine zugelassene Alternative existiert.

Eine Publikation aus dem Jahr 2016 rückte die präventive bzw. therapeutische Durchführung von NSD-Transplantationen in den Fokus. Bei diesem Therapieansatz handelt es sich keineswegs um ein neuartiges Verfahren. Erste Publikationen zu diesem Thema liegen bereits aus dem Jahr 1909 vor. Schon damals führte man Auto-Transplantationen der NSD zu präventiven Zwecken durch.(68) Sie wurden meist an anderer Stelle im Bereich des Halses oder der oberen Extremitäten implantiert. Mit diesem Eingriff versuchte man, das vorhandene NSD-Gewebe vor der Zerstörung durch Strahlentherapie oder Tumorwachstum zu retten. Auch bei großflächigen Neck-Dissections kamen sie zum Einsatz. Seit 2016 häufen sich erneut Fallberichte – jedoch zu Allotransplantationen. Ein Forscher\*innen-Team aus Belarus veröffentlichte beispielsweise einen Fallbericht mit Nutzung von Nebenschilddrüsen aus

Lebendspenden einer nicht verwandten Person. Man strebte eine vollständige Heilung bei Patient\*innen mit schwerwiegenden Hypokalzämien an. Die beschriebene Empfängerin erhielt zuvor eine maximal ausgeweitete konservative Therapie. Bei ihr kamen regelmäßige intravenösen Calcium-Infusionen zum Einsatz.(69) Tatsächlich wurden bislang keine schwerwiegenden Nebenwirkungen als Folge dieses Eingriffs berichtet. Laborchemische Parameter wie Serum-Calcium und iPTH verzeichneten postoperativ einen deutlichen Anstieg. Trotz des positiven Outcomes dieses Verfahrens sollte jedoch die dauerhafte Einnahme immunsuppressiver Medikamente sowie das Risiko für den Spender\*innen (Vollnarkose, Entwicklung eines Hypoparathyreoidismus) bedacht werden. Auch die Kosten-Nutzen-Abwägung der Transplantation von Fremdgewebe sollte mit Hinblick auf die verfügbare PTH-Substitution und Standardtherapie gründlich diskutiert werden. Gleichwohl lässt dieses Beispiel erahnen, wie hoch der Leidensdruck unter Erkrankten sein kann.

#### 4.2 Vergleich von Hospitalisierungsrate und –ursachen

In dem sich anschließenden zweiten Teil der Arbeit sollen nun unsere Daten mit international publizierten Ergebnissen zusammengeführt werden. Besonderes Augenmerk bei der Beurteilung der Forschungsergebnisse soll auf der Vergleichbarkeit publizierter Daten liegen. Wichtige Voraussetzungen für die Beurteilung von Gemeinsamkeiten waren: die Größe der untersuchten Patientenkohorte, der dokumentierte Zeitraum sowie die untersuchten Hauptzielgrößen. Gegenwärtig existieren international nur wenige Studien, die sich explizit mit den Aspekten Hospitalisierung und Todesursachen in Beziehung mit chronischem Hypoparathyreoidismus beschäftigen. Anhand 3 ausgewählter Publikationen sollen die Ergebnisse aus der Grazer Kohorte erörtert werden. Die Ursachen für mögliche Abweichungen der Ergebnisse sollen kritisch analysiert und diskutiert werden.

#### 4.2.1 Retrospektive Beobachtungsstudie (Italien)

Das italienische Gesundheitsministerium stellte die medizinischen Daten von 27.692 individuell gezählten Hospitalisierungen für eine retrospektive Beobachtungsstudie zur Verfügung.(70) Sie wurden über einen Zeitraum von 8 Jahren (von 2006 bis 2013) zentral gesammelt und ausgewertet. Die demographischen Daten der Patient\*innen ähneln jenen der Grazer Gruppe mit Ausnahme des Alters. Es wurde in Italien mit 49,5 Jahren (SD  $\pm$  22,9) angegeben. Es liegt somit etwa 13 Jahre unter dem Durchschnittsalter unserer Gruppe. Die Verteilung zwischen weiblichem und männlichem Geschlecht stimmt mit 2,6:1 ungefähr überein. Im direkten Vergleich der Hospitalisierungsdauer zeigte sich, dass italienische Patient\*innen mit durchschnittlich 7,4 Tagen (SD  $\pm$  9,8) etwa 3 Tage kürzer hospitalisiert waren. Als mögliche Einflussfaktoren auf die Krankenhausverweildauer können das geringere italienische Durchschnittsalter der Patient\*innen oder ein anderes Finanzierungssystem des Gesundheitswesens diskutiert werden. Bedauerlicherweise findet sich keine weitere Aufschlüsselung der Klinikaufenthalte nach Ätiologie oder Symptomatik.

#### 4.2.2 Prospektive Studie (Kanada)

Kanada startete 2014 ein eigens organisiertes Register zur zentralen Erfassung aller HP-Neuerkrankungen. Das CNHR (Canadian National Hypoparathyroidism Registry) sammelt seither die landesweiten medizinischen Daten Erkrankter.(71) Sie umfassen anonymisierte Angaben zu Ätiologie, Frakturrisiko, Mortalität, Symptomen, Therapie und Komplikationen. In einer prospektiven Studie wurden seither 130 Personen über einen Zeitraum von 6 Jahren medizinisch verfolgt. Eingeschlossen wurden alle Patient\*innen ab dem 18. Lebensjahr mit Diagnose des chronischen Hypoparathyreoidismus. Das durchschnittliche Alter der Gruppe wurde mit 54 Jahren angegeben. 76% der Personen waren weiblichen Geschlechts und 24 % männlich. Die postoperative Genese war mit 70% (n = 91) am häufigsten, die übrigen 30% (n = 39) verteilten sich auf alle übrigen Krankheitsauslöser. Sie wurden unter dem Begriff „nicht-operativ“ zusammengefasst. Interessant war, dass 34% (n = 44) der Patient\*innen mit chronischem HP mindestens 1x wegen ihrer Erkrankung hospitalisiert waren. Dies trifft bei unserer Kohorte auf lediglich 25,6% der

Hospitalisierten zu. Von insgesamt 129 Hospitalisierten waren 33 Personen mindestens 1-mal HP-bedingt hospitalisiert. Ihnen sind insgesamt 44 der 627 erfassten Klinikaufenthalte zuzuschreiben. Diese Erkenntnis ist besonders bemerkenswert, wenn man berücksichtigt, dass etwa ein Viertel ( $n = 33$ ) der kanadischen Personengruppe mit rekombinantem PTH therapiert werden. Diese Zahl fällt bei der Grazer Kohorte deutlich niedriger aus. Obwohl dort der Wert bei nur 18,2% liegt, wurden insgesamt weniger Hospitalisierungen verzeichnet. Ein wichtiger Unterschied ist, dass in Graz lediglich die Hospitalisierungen wegen Hypokalzämie-bedingter Symptome erfasst wurden. Dies trifft auf die kanadische Studie nicht zu. Dort erweiterte man die Hospitalisierungsursachen um die Parameter Krebserkrankungen, Infektionen und Nierensteine. Eine weitere Erkenntnis aus der prospektiven Studie ist, dass Erkrankte mit nicht-operativer Genese fast doppelt so häufig hospitalisiert waren wie jene mit postoperativer Genese. Dieses Ergebnis lässt sich aus retrospektiver Sicht nicht abbilden. Hier verhält sich die Verteilung genau umgekehrt. Anhand der Grazer Kohorte konnte gezeigt werden, dass 80,6% ( $n = 104$ ) der HP- Hospitalisierten der postoperativen Gruppe entsprachen. Die übrigen 19,4% ( $n = 25$ ) der hospitalisierten Patient\*innen verteilen sich auf die nicht-operativen Subgruppen. Das Beispiel Kanada zeigt jedoch, dass ein landesweites Register die Forschung enorm erleichtert.

#### 4.2.3 Retrospektive Beobachtungsstudie (Argentinien)

2020 veröffentlichte das Team um M. B. Zanchetta et al. eine retrospektive Beobachtungsstudie aus Argentinien.<sup>(72)</sup> Sieben auf Knochenerkrankungen spezialisierte Zentren in Buenos Aires sammelten medizinisch relevante Daten von 1985-2018, um diese auf den Nutzen der rh-PTH(1-84)-Therapie zu prüfen. Dabei dokumentierten sie neben diversen Knochenstoffwechsel-Parametern auch aufgetretene Symptome der Patient\*innen bei Hypokalzämie. Die Studie eignet sich daher besonders gut, um sie den Daten akut Hospitalisierter (Kapitel 2.3.1) gegenüberzustellen. In der Grazer Kohorte ist unter den 17 HP-bedingten NAVorstellungen 1 Patient\*in mit rhPTH(1-84) vertreten. Bei einer weiteren Person konnte der Therapieansatz nicht identifiziert werden. Die übrigen 15 NAV-Patient\*innen wurden mit Standardtherapie behandelt. In Argentinien konnten insgesamt 322 Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 55,2 Jahren ( $SD \pm$

16,8) identifiziert werden. Unter ihnen befanden sich auch 3 minderjährige Personen. 85,7% (n = 276) waren Frauen. 4,3% (n = 14) der Personen erhielten eine PTH-Substitution. Diese bestand in 13 Fällen aus einer rhPTH(1-34)- und in einem Fall aus einer rhPTH(1-84)-Therapie. Es gilt zu vermerken, dass zusätzlich Calcium- und Vit.D-Präparate zur Anwendung kamen. Es fällt auf, dass die Grazer Studienteilnehmer\*innen durchschnittlich etwa 8 Jahre älter sind als die Teilnehmer\*innen aus Buenos Aires. Sie spiegeln damit die demographische Verteilung der Gesamtbevölkerung beider Länder wider. Während die argentinische Bevölkerung durchschnittlich 31,3 Jahre alt ist, ist die österreichische im Schnitt etwa 10 Jahre älter. Der Männer-Anteil unter den argentinischen Patient\*innen lag bei nur 14,3% (n = 46). 90,7% der Diagnosen waren einer postoperativen Genese zuzuordnen. Die übrigen 9,3% fasste man unter einer nicht-operativen Genese zusammen. Innerhalb der gesamten Personengruppe führten Hypokalzämien bei 25,7% mindestens einmal zur Hospitalisierung. Bei Betrachtung der Leitsymptome fällt auf, dass die Mehrheit (58,8%) auf Extremitätenkrämpfe und Parästhesien zurückzuführen war. In der Grazer Kohorte traf diese Symptomatik auf 46,2% (n = 12) zu. Ein weiteres Leitsymptom, das erfasst wurde, waren generalisierte Krampfanfälle. Sie konnten bei 4,3% der gesamten Gruppe registriert werden. Rückblickend liegt dieser Wert deutlich unter dem der Grazer Kohorte. Dort wurden 11,5% (n = 3) der Krampfanfälle mit Hypokalzämie assoziiert. Ein möglicher Grund hierfür kann z. B. ein größerer Anteil schwerer Hypokalzämien sein. Es stellte sich heraus, dass besonders stark verminderte Calcium-Spiegel generalisierte Krampfanfälle begünstigten.

#### 4.3 Vergleich von Mortalität und Komorbiditäten

Nach Sichtung der internationalen Literatur zu den Themen Mortalität und Komorbiditäten ist die Datenlage letztlich nicht geklärt. Die Diagnose „chronischer Hypoparathyreoidismus“ ist in einer Übersichtsarbeit und Meta-Analyse aus dem Jahr 2021 nicht für eine erhöhte Sterblichkeit verantwortlich, einzelne Studien zeigen jedoch eine deutlich erhöhte Mortalität.(73) In Summe umfasste die finale Analyse 6 retrospektive Studien aus Europa und den USA. Die Krankengeschichten von 1.432 Personen mit der Diagnose „chronischer HP postoperativer

Genese“ wurden untersucht. Sämtliche Ergebnisse wurden wiederum mit einer Kontrollgruppe aus 14.055 Personen abgeglichen. In der Subgruppe mit chronischem HP befanden sich 1.203 Frauen (84%) und 229 Männer (16%). Die Untersuchung der Komorbiditäten kategorisierte man nach kardiovaskulären, renalen, neuropsychiatrischen, skelettalen, immunologischen/onkologischen und ophthalmologischen Ereignissen. Hierbei stellte sich heraus, dass kardiovaskuläre Folgeerscheinungen in der Gruppe der postoperativ Erkrankter etwa doppelt so häufig registriert wurden wie in der Kontrollgruppe. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit lag bei 12,1 im Vergleich zu 6,9% bei der Kontrollgruppe. Ähnliches konnte bei renalen Komplikationen berichtet werden. Sie wurden bei 10,5% der Patient:innen im Vergleich zu 1,4% der Kontrollgruppe dokumentiert. Auch neuropsychiatrische Erkrankungen traten im Vergleich vermehrt auf. Bei skelettalen, immunologischen/onkologischen und ophthalmologischen Folgeerkrankungen konnte dieser Trend dagegen nicht bestätigt werden. Sie waren in beiden Gruppen gleichermaßen vertreten. Bei Betrachtung der Mortalität war allerdings kein signifikanter Unterschied erkennbar. Die eben genannten Ergebnisse ähneln den Daten der Grazer Kohorte. Auch hier entsteht der Eindruck, dass renale und kardiovaskuläre Komorbiditäten überdurchschnittlich häufig repräsentiert sind. Bereits in der retrospektiven Beobachtungsstudie durch einen Studienkollegen (S. Geiger, 04/2022) wurde dies deutlich. Die Analyse der Krankengeschichten von insgesamt 181 Patient\*innen bestätigte, dass 34% (n = 61) kardiovaskuläre und nochmals 27% (n = 49) der Patient\*innen renale Begleiterkrankungen aufwiesen. (74)

#### 4.4 Unterschiedliche Therapieansätze

Die Therapiestrategien können in zwei große Kategorien unterteilt werden:

- die sogenannte Standardtherapie, die der oralen Substitution von Calcium und/oder Calcitriol sowie nativem Vitamin D entspricht.
- der direkte Hormonersatz mittels rekombinantem PTH, eine zusätzliche Therapie mit Calcium und Vitamin D ist üblicherweise (in reduzierter Dosis) erforderlich.

Beide Therapieoptionen bieten relevante Vor- und Nachteile. Sie werden im nachfolgenden Absatz diskutiert.

Die herkömmliche Substitution von Calcium und Calcitriol verfolgt das Hauptziel, symptomatische Hypokalzämien zu verhindern. Aufgrund der individuellen Kombination beider Präparate gelingt dies unter regelmäßigen laborchemischen Kontrollen bei der Mehrheit der Patient\*innen relativ zuverlässig. Außerdem ist die einfache und kostengünstige Verfügbarkeit der Präparate ein großer Vorteil. Die Recherche bei diversen (Versand-) Apotheken verdeutlichte dies. Calcium-Präparate kosteten im August 2022 etwa 0,16€ pro (500/600 mg) Tablette und aktives Vitamin D durchschnittlich ca. 0,45€ pro Stück. Trotz der genannten Vorzüge stellt dieser Therapieansatz nach aktuellem Forschungsstand nicht das Optimum der Behandlungsmöglichkeiten dar. Obwohl die Substitution von Calcium und aktivem Vitamin D symptomatische Phasen durch Hypokalzämie reduziert, können nicht alle Funktionen des fehlenden Parathormons ersetzt werden. Ein Beispiel für die Überlegenheit der rhPTH(1-84)-Therapie in Bezug auf die Nierenfunktion zeigt eine aktuelle Studie (August 2022). In einer über 5 Jahre angelegten Fall-Kontroll-Studie wurde gezeigt, dass die Nierenfunktion (gemessen durch die eGFR) bei Patient:innen mit rhPTH(1-84)-Therapie über den genannten Beobachtungszeitraum erhalten blieb. In der Kontrollgruppe nahm sie dagegen ab.(75) Dieser Therapieansatz mittels Calcium- und Vitamin D-Substitution ist demnach zwar symptomatisch, aber nicht kausal. Ein weiterer Nachteil besteht in der starken Abhängigkeit der Nierenfunktion auf die Wirksamkeit der Behandlung. Zwar kann die Qualität bzw. Form des Vitamin D3 an sie angepasst werden, die Stabilität der Nierenfunktion gilt jedoch als wichtige Voraussetzung. Ist die renale Leistung zu volatil, kann eine konstante biologische Verfügbarkeit nicht gewährleistet werden. Sowohl hypo- als auch hyperkalzämische Episoden können die Folge sein. In Kapitel 2.3.2 konnte gezeigt werden, dass bis zu 45,9% der Erkrankten (bei mehrheitlich konservativer Therapie) gelegentlich pathologisch erniedrigte Calcium-Werte aufwiesen. Neben den klinisch objektivierbaren Effekten belegt eine Studie aus Belgien und den Niederlanden, dass Patient:innen mit herkömmlicher Therapie vermehrt symptomatische Episoden, Komorbiditäten und darüber hinaus eine schlechtere Lebensqualität angeben.(76) Bei dem Vergleichspräparat handelte es sich um Natpara (rh-PTH 1-84). Hierbei sollte

jedoch angemerkt werden, dass diese Studie durch das Unternehmen Takeda initiiert/finanziert wurde, dem Hersteller von rh-PTH (1-84) (Natpar®).

Um die Sicherheit und Effizienz der rekombinanten PTH-Therapie nachzuweisen, wurden seit 2015 diverse Studien durchgeführt. Zusammengefasst bestätigt die Datenlage, dass die tägliche Anwendung auch über längere Zeiträume (6+ Monate) sicher ist. Der subkutan applizierte Hormonersatz begünstigt die Reduktion der Standardtherapie um etwa 50%. Die Anwendungssicherheit und der Therapieerfolg ließen sich somit nachweisen. (63, 77) Als relevante Risiken bei täglicher subkutaner Applikation sind Lokalreaktionen und Infektionen zu nennen. Den wesentlich einschränkenden Faktor dieser Therapie stellt bislang der Kostenfaktor dar. Vergleicht man den finanziellen Aufwand mit der Standardtherapie, ist die Verwendung von rekombinantem PTH deutlich kostenintensiver. Ähnlich der Recherche zu Calcium- und Calcitriol-Präparaten lassen sich Preisangaben zu rekombinantem PTH finden. Je nach Land bestehen Unterschiede, aber die Behandlungskosten liegen bei mehreren tausend €/Monat als Dauertherapie. Auch wenn die Erkrankung selten ist, bedeutet dies einen enormen Kostenaufwand für die Krankenkassen.

## 5 Diskussion

Chronischer Hypoparathyreoidismus ist eine seltene endokrinologische Erkrankung, die meist als Folge einer Schilddrüsenoperation auftritt, seltener als Teil eines genetischen Syndroms oder einer Autoimmunerkrankung. Trotz der geringen Fallzahlen konnten bis heute zahlreiche Erkenntnisse zu Risikofaktoren, Prävention, Symptomatik und Therapie zusammengetragen werden. Nichtsdestotrotz bleibt es die letzte Endokrinopathie, die nicht wie üblich durch Substitution des fehlenden Hormons behandelt wird. Zu den Themen Hospitalisierungen und Todesursachen ist die Datenlage sehr überschaubar. Von besonderem Interesse sind daher Informationen zu den Ursachen für Vorstellungen in der Notaufnahme, Klinikeinweisungen und Todesfällen. Die Hypokalzämie stellt als Leitsymptom in der klinischen Praxis einen reversiblen, jedoch potenziell lebensbedrohlichen Zustand dar. Die damit einhergehende Symptomatik kann darüber hinaus sehr variabel und unspezifisch sein. Aber auch die Hyperkalzämie ist in der Behandlung des Hypoparathyreoidismus ein mögliches Problem.

Ziel dieser Arbeit war es, die mit chronischem HP assoziierten Klinikaufenthalte zu quantifizieren und diese auf Zusammenhänge mit dokumentierter Symptomatik und Therapie zu untersuchen. Auch die Gruppe verstorbener Patient\*innen stellte einen wichtigen Teil der Auswertung dar. Im Fokus stand neben möglichen Todesursachen auch der vorangegangene Krankheitsverlauf. Es wurden retrospektiv die medizinischen Krankengeschichten von insgesamt 153 Personen aus dem Raum Graz/Steiermark untersucht. In Summe verzeichnete diese Gruppe im Beobachtungszeitraum von 2005 bis 2022 208 Notfallambulanz-Besuche, 627 Hospitalisierungen und 12 Todesfälle.

Je niedriger der gemessene Calcium-Spiegel war, desto mehr Symptome waren dokumentiert. Die einzigen Ausnahmen stellten Schwindel und generalisierte Krampfanfälle dar, sie wurden auch einzeln nur in Verbindung mit schwerwiegender Hypokalzämie erfasst. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass die gemessene QTc-Zeit umgekehrt proportional mit dem Calcium-Wert zusammenhängt. Die durchschnittlich dokumentierte QTc-Zeit im notfallmedizinischen Setting lag in der gesamten Kohorte bereits an der Grenze zum

pathologischen Bereich und stieg mit sinkender Calcium-Konzentration weiter an. Gefährliche Arrhythmien wurden in der gesamten Kohorte nicht dokumentiert.

Die Analyse der Hospitalisierungen (> 24 Stunden) verdeutlichte den relativ geringen Anteil, den die Diagnose „chronischer HP“ in der gesamten Kohorte ausmacht. Von den gezählten 627 Hospitalisierungen repräsentierten sie einen Anteil von nur 7%. Aufschlussreich war in diesem Zusammenhang die zufällig erfasste, hohe Anzahl hypokalzämischer Patient\*innen bei Aufnahme. Nahezu die Hälfte der angeforderten Labore zeigte pathologisch erniedrigte Serum-Calcium-Werte. Somit kann festgehalten werden, dass fast die Hälfte der Erkrankten (45,9% bzw. n = 288) trotz adäquater Therapie Hypokalzämien aufwies.

Die Analyse der Verstorbenen fand mit besonderem Fokus auf die vermutete/dokumentierte Todesursache statt. Es konnte keine direkte Verbindung zu der Erkrankung (chronischer Hypoparathyreoidismus) hergestellt werden.

Abschließend sollte die Awareness der Erkrankung im klinischen Alltag sichtbar gemacht werden. Anhand der großen Variabilität an Diagnosebeschreibungen in Arztbriefen und häufig fehlender Auflistung konnte auf die verbesserungswürdige Awareness in der Praxis dargestellt werden. Die durchgeführten Interviews mit zwei Patientinnen zeichneten ein ähnliches Bild.

Eine der Stärken dieser Ausarbeitung besteht in der kontinuierlichen Erfassung klinischer Daten über einen langen Zeitraum. Sie reflektiert sowohl die Krankheitsentstehung als auch deren Verlauf über eine Episode von etwa 17 Jahren. Die Größe der beobachteten Patient\*innengruppe sowie die dokumentierten Ereignisse können mit dem Umfang internationaler Vergleichsstudien mithalten. Die Recherchearbeit offenbarte auch, dass national angelegte Register wie in Kanada oder skandinavischen Ländern retrospektive Analysen deutlich erleichtern. Besonders bei seltenen Erkrankungen wie chronischem Hypoparathyreoidismus liegt in der zentralen Datenerfassung ein großer Gewinn für die klinische Forschung. Als Limitation der Datensammlung kann der einseitige Zugriff auf Patient\*innendaten genannt werden, auch war es meist nicht erkennbar, ob die Aufnahme ins Spital elektiv oder nicht elektiv erfolgte. Bei

den ausgewerteten Arztbriefen und sonstigen Dokumenten handelte es sich mehrheitlich um Berichte zu Klinikaufhalten. Einblicke in die kontinuierliche hausärztliche oder fachärztliche Betreuung im niedergelassenen Bereich waren dagegen nicht möglich, ebenso waren nur KAGES-Dokumente zur Auswertung verfügbar. Ergänzende Informationen zu therapeutischen Entscheidungen und Verlaufskontrollen konnten in die finale Auswertung daher nur sehr beschränkt einfließen. Die Interviews boten einen authentischen Einblick in die alltäglichen Auswirkungen der Erkrankung auf das psychische und physische Wohlbefinden Betroffener und das Erleben einer akutmedizinischen Vorstellung aufgrund einer hypokalzämischen Krise sowie einer geplanten stationären Aufnahme bei einem kieferchirurgischen Eingriff, der direkte Auswirkungen auf die Erkrankung hatte.

Verspricht eine Ausweitung präventiver Maßnahmen also bessere Erfolge? Ein möglicher Beitrag, um die Rate postoperativer HP-Neuerkrankungen zu reduzieren, könnte die kritischere Indikationsstellung für eine OP bei nicht malignen Erkrankungen sein. Überträgt man diesen Ansatz auf die gesamte Grazer Kohorte, können insgesamt 12 Personen identifiziert werden, deren Krankheitsentstehung auf die Diagnose „Hyperparathyreoidismus“ zurückzuführen ist und weitere 74 Personen, die aufgrund gutartiger Schilddrüsenerkrankungen operiert wurden. Ob zu dem Zeitpunkt der Operation eine alternative Behandlung bestand, lässt sich aus heutiger Sicht nicht mehr beurteilen. Zusammengenommen entspräche es jedoch einem großen Einsparungspotenzial von bis zu 56,2% bei der Krankheitsentstehung. Die Therapie einer malignen Tumorerkrankung als Grundleiden kann auf diese Weise selbstverständlich nicht ersetzt werden.

Insgesamt konnten wir in dieser Diplomarbeit mit der retrospektiven Grazer Kohorte wichtige Daten zur stationären Versorgung von Patient\*innen mit Hypoparathyreoidismus sammeln. Viele Fragen bleiben jedoch offen, und die kürzliche Mitteilung des geplanten Produktionsstopps von rhPTH(1-84) warf noch mehr Fragen auf. Das Sammeln weiterer Daten im Rahmen klinischer Studien ist daher unbedingt weiterhin erforderlich.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Fischli S ZR. Innere Medizin. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2018.
2. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. (vol 343, pg 1863, 2000). *New Engl J Med.* 2001;344(9):696-.
3. Perigli G, Cianchi F, Giudici F, Russo E, Fiorenza G, Petrone L, et al. Thyroidectomy for Cancer: The Surgeon and the Parathyroid Glands Sparing. *J Clin Med.* 2021;10(19).
4. Rao MN, Shoback DM. Hypocalcemia. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA)2000.
5. Anneback M, Hedberg J, Almquist M, Stalberg P, Norlen O. Risk of Permanent Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy for Benign Disease: A Nationwide Population-based Cohort Study From Sweden. *Ann Surg.* 2021;274(6):e1202-e8.
6. Canu GL, Medas F, Cappellacci F, Noordzij JP, Marcialis J, Erdas E, et al. Risk factors of permanent hypoparathyroidism after total thyroidectomy Retrospective analysis of 285 consecutive patients. *Ann Ital Chir.* 2021;92:339-45.
7. Ru Z, Mingliang W, Maofei W, Qiaofeng C, Jianming Y. Analysis of Risk Factors for Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy. *Front Surg.* 2021;8:668498.
8. Shoback DM, Bilezikian JP, Costa AG, Dempster D, Dralle H, Khan AA, et al. Presentation of Hypoparathyroidism: Etiologies and Clinical Features. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2300-12.
9. Landry CS, Grubbs EG, Berri R, Lee JE, Perrier ND. Vitamin D deficiency increases the risk of postoperative hypoparathyroidism following thyroidectomy in malignant disease. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:S17-S8.
10. Vaitsi KD, Anagnostis P, Veneti S, Papavramidis TS, Goulis DG. Preoperative Vitamin D Deficiency is a Risk Factor for Postthyroidectomy Hypoparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(4):1209-24.
11. Canu GL, Medas F, Cappellacci F, Soddu C, Romano G, Erdas E, et al. Intact parathyroid hormone value on the first postoperative day following total thyroidectomy as a predictor of permanent hypoparathyroidism: a retrospective analysis on 426 consecutive patients. *Endokrynol Pol.* 2022;73(1):48-55.
12. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med.* 2004;350(20):2068-79.
13. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT, Jr., Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res.* 2011;26(10):2317-37.
14. Furuya K, Sasaki Y, Takeuchi T, Urita Y. Characteristics of 22q 11.2 deletion syndrome undiagnosed until adulthood: an example suggesting the importance of psychiatric manifestations. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
15. Festas Silva D, De Sousa Lages A, Caetano JS, Cardoso R, Dinis I, Gomes L, et al. A variant in the CASR gene (c.368T>C) causing hypocalcemia refractory to standard medical therapy. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2021;2021.
16. Gagliardi L, Burt MG, Feng J, Poplawski NK, Scott HS. Autosomal dominant hypocalcaemia due to a novel CASR mutation: clinical and genetic implications. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;85(3):495-7.
17. Gomes V, Silvestre C, Ferreira F, Bugalho M. Autosomal dominant hypocalcaemia: identification of two novel variants of CASR gene. *BMJ Case Rep.* 2020;13(6).
18. Pollak MR, Brown EM, Estep HL, McLaine PN, Kifor O, Park J, et al. Autosomal dominant hypocalcaemia caused by a Ca(2+)-sensing receptor gene mutation. *Nat Genet.* 1994;8(3):303-7.

19. Raue F, Pichl J, Dorr HG, Schnabel D, Heidemann P, Hammersen G, et al. Activating mutations in the calcium-sensing receptor: genetic and clinical spectrum in 25 patients with autosomal dominant hypocalcaemia - a German survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(6):760-5.
20. Mitarbeiter HGU. Innere Medizin. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2021.
21. Astor MC, Lovas K, Debowska A, Eriksen EF, Evang JA, Fossum C, et al. Epidemiology and Health-Related Quality of Life in Hypoparathyroidism in Norway. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):3045-53.
22. Vadiveloo T, Donnan PT, Leese GP. A Population-Based Study of the Epidemiology of Chronic Hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2018;33(3):478-85.
23. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Juppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and Diagnosis of Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(6):2284-99.
24. Baumann R BB, Burckhardt G, Draguhn A, Ehmke H, Eysel U, et al. *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2009.
25. Behrends J C BJ, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S, et al. *Physiologie Stuttgart*: Georg Thieme Verlag.
26. Bundesministerium für Soziales G, Pflege und Konsumentenschutz. 2022 [Available from: <https://www.gesundheit.gv.at/leben/ernaehrung/info/vitamine-mineralstoffe/mengenelemente/calcium>].
27. R L-R. *Histologie - Verstehen - Lernen - Nachschlagen*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2003.
28. Biesalski H BN, Boutellier U, Brandes R P, Daut J, Deussen A, et al. *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2010.
29. Rassow J HK, Netzker R, Deutzmann, R. *Duale Reihe - Biochemie*. 2 ed. Stuttgart 2008.
30. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;67(2):373-8.
31. Redaktion P. Calcidiol Pschyrembel online [updated 03.2020. Available from: <https://www.pschyrembel.de/Calcidiol/K04CD>].
32. Horn F ea. *Biochemie des Menschen - Das Lehrbuch für das Medizinstudium*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2012.
33. Li N, Gong YC, Chen J. A meta-analysis of the therapeutic effect of intranasal salmon calcitonin on osteoporosis. *Eur J Med Res*. 2021;26(1):140.
34. Eisner D. Calcium in the heart: from physiology to disease. *Exp Physiol*. 2014;99(10):1273-82.
35. K E. Hypokalzämie und Hyperkalzämie - Ätiologie, Klinik, Diagnose und Therapie. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austria*. 2011;4 (3).
36. Nemeč J, Kim JJ, Salama G. The link between abnormal calcium handling and electrical instability in acquired long QT syndrome--Does calcium precipitate arrhythmic storms? *Prog Biophys Mol Biol*. 2016;120(1-3):210-21.
37. Bradley TJ, Metzger DL, Sanatani S. Long on QT and low on calcium. *Cardiol Young*. 2004;14(6):667-70.
38. PL M. *Das ICU-Buch. Praktische Intensivmedizin*. München: Elsevier GmbH Deutschland; 2017.
39. Tsuchihashi K, Takizawa H, Torii T, Ikeda R, Nakahara N, Yuda S, et al. Hypoparathyroidism potentiates cardiovascular complications through disturbed calcium metabolism: possible risk of vitamin D(3) analog administration in dialysis patients with end-stage renal disease. *Nephron*. 2000;84(1):13-20.
40. Mazoni L, Matrone A, Apicella M, Saponaro F, Borsari S, Pardi E, et al. Renal complications and quality of life in postsurgical hypoparathyroidism: a case-control study. *J Endocrinol Invest*. 2022;45(3):573-82.

41. Gosmanova EO, Houillier P, Rejnmark L, Marelli C, Bilezikian JP. Renal complications in patients with chronic hypoparathyroidism on conventional therapy: a systematic literature review : Renal disease in chronic hypoparathyroidism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(2):297-316.
42. Mitchell DM, Regan S, Cooley MR, Lauter KB, Vrla MC, Becker CB, et al. Long-term follow-up of patients with hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4507-14.
43. Mannstadt M, Bilezikian JP, Thakker RV, Hannan FM, Clarke BL, Rejnmark L, et al. Hypoparathyroidism. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17055.
44. Lopes MP KB, Bini IB, Kulchetscki R, Borsani V, Savi L, et al. Hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism: etiology, laboratory features and complications. *Arch Endocrinol Metab* 2016;2016;60/6.
45. AS G. Membrane Structure and Mechanism of Biological Energy Transduction. J A, editor. London and New York: Plenum Publishing Company Ltd. & Plenum Publishing Corp.; 1973.
46. Diener HC PR. Karpopedalspasmen [Webpage]. Pschyrembel Online 2016 [updated 04.2016]. Available from: <https://www.pschyrembel.de/Karpopedalspasmen/K0BF8>.
47. Narayan SK, Sivaprasad P, Sahoo RN, Bhuvanewari V. Teaching video NeuroImage: Chvostek sign with Fahr syndrome in a patient with hypoparathyroidism. *Neurology*. 2008;71(24):e79.
48. Modi S, Tripathi M, Saha S, Goswami R. Seizures in patients with idiopathic hypoparathyroidism: effect of antiepileptic drug withdrawal on recurrence of seizures and serum calcium control. *European Journal of Endocrinology*. 2014;170(5):777-83.
49. Leal F, Nogueira L, Martins Mendes T, Silva Rocha A, Sarmento D, Pombo F, et al. Diffuse Calcinosis from Total Thyroidectomy and Secondary Hypocalcaemia. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021;8(5):002489.
50. Bhat MA, Laway BA, Mustafa F. Bilateral basal ganglia calcification and recurrent generalized seizures as initial presentation of idiopathic hypoparathyroidism in an infant. *J Pediatr Neurosci*. 2015;10(2):178-80.
51. Chen JQ. Fahr's Syndrome, intracranial calcification and secondary hypoparathyroidism. *QJM*. 2022.
52. Kalampokini S, Georgouli D, Dadouli K, Ntellas P, Ralli S, Valotassiou V, et al. Fahr's syndrome due to hypoparathyroidism revisited: A case of parkinsonism and a review of all published cases. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;202:106514.
53. Zavatta G, Tebben PJ, McCollough CH, Yu L, Vrieze T, Clarke BL. Basal Ganglia Calcification Is Associated With Local and Systemic Metabolic Mechanisms in Adult Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):1900-17.
54. Bartl R BC. Das Osteoporose Manual. Heidelberg: Springer Verlag; 2021.
55. Tay YKD, Tabacco G, Bilezikian JP. Bone quality in hypoparathyroidism. *Minerva Endocrinol*. 2021;46(3):325-34.
56. Silva BC, Bilezikian JP. Skeletal abnormalities in Hypoparathyroidism and in Primary Hyperparathyroidism. *Rev Endocr Metab Dis*. 2021;22(4):789-802.
57. Shoback D. Does parathyroid hormone control bone quality? *Endocrine*. 2017;56(1):7-9.
58. Ramanau H, Rudenka E. Bone Mineral Density in Young Male Patients with Postoperative Hypoparathyroidism after Thyroidectomy. *Osteoporosis Int*. 2010;21:317-8.
59. Altunoren O, Sayarlioglu H, Coskun YY, Dogan E, Cetin GY, Sagliker HS. Spinal Ossification Due to Hypoparathyroidism: A Case Report. *Turk Nephrol Dial Tr*. 2015;24(2):207-9.
60. Cipriani C, Minisola S, Bilezikian JP, Diacinti D, Colangelo L, Piazzolla V, et al. Vertebral Fracture Assessment in Postmenopausal Women With Postsurgical Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):1303-11.
61. Underbjerg L, Sikjaer T, Rejnmark L. Long-Term Complications in Patients With Hypoparathyroidism Evaluated by Biochemical Findings: A Case-Control Study. *J Bone Miner Res*. 2018;33(5):822-31.
62. Dalla-Pozza PDSB. S1-Leitlinie – Hypoparathyreoidismus und Pseudohypoparathyreoidismus [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/174-](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/174-)

- [005I\\_S1\\_Hypoparathyroidismus-Pseudohypoparathyroidismus\\_2022-07.pdf](#): Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und –diabetologie (DGKED) e.V.; 2022 [updated 30.06.2022].
63. Mannstadt M, Clarke BL, Bilezikian JP, Bone H, Denham D, Levine MA, et al. Safety and Efficacy of 5 Years of Treatment With Recombinant Human Parathyroid Hormone in Adults With Hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(11):5136-47.
  64. Harrigan EP, Miceli JJ, Anziano R, Watsky E, Reeves KR, Cutler NR, et al. A randomized evaluation of the effects of six antipsychotic agents on QTc, in the absence and presence of metabolic inhibition. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(1):62-9.
  65. Kiam JS, Sharma V, Glenister L, Fraser WD, Turner JJO. UK national chronic hypoparathyroidism audit. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022.
  66. Eurostat. Hospital discharges and length of stay statistics 2018 [Available from: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Hospital discharges and length of stay statistics#Hospital discharges by diagnosis](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Hospital_discharges_and_length_of_stay_statistics#Hospital_discharges_by_diagnosis)].
  67. Takeda to Discontinue Manufacturing of NATPAR®/NATPARA® for Patients with Hypoparathyroidism at the End of 2024 [press release]. 2022.
  68. Thompson RL, Leighton WE, Swarts JL. Transplantation of the Parathyroid Glandules, with Special Reference to the Result of Bone Operation on Tetany Parathyreoopriva. *J Med Res.* 1909;21(1):135-48 3.
  69. Khryshchanovich V, Ghousein Y. Allotransplantation of macroencapsulated parathyroid cells as a treatment of severe postsurgical hypoparathyroidism: case report. *Ann Saudi Med.* 2016;36(2):143-7.
  70. Cipriani C, Pepe J, Biamonte F, Manai R, Biondi P, Nieddu L, et al. The Epidemiology of Hypoparathyroidism in Italy: An 8-Year Register-Based Study. *Calcif Tissue Int.* 2017;100(3):278-85.
  71. Khan AA, AbuAlrob H, Punthakee Z, Shrayyef M, Werfalli RE, Kassem HA, et al. Canadian national hypoparathyroidism registry: an overview of hypoparathyroidism in Canada. *Endocrine.* 2021;72(2):553-61.
  72. Zanchetta MB, Robbiani D, Oliveri B, Giacoia E, Frigeri A, Kallsbrum S, et al. Hipopara-Red, Real Life Experience in 322 Patients With Hypoparathyroidism. *J Endocr Soc.* 2021;5(2):bvaa181.
  73. Hadedeya D, Kay J, Attia A, Omar M, Shalaby M, Youssef MR, et al. Effect of postsurgical chronic hypoparathyroidism on morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg.* 2021;10(10):3007-19.
  74. S G. Hypoparathyroidism: a retrospective observational study - update 2021. Graz: Medizinische Universität Graz; 2022.
  75. Ayodele O, Rejnmark L, Mu F, Lax A, Berman R, Swallow E, et al. Five-Year Estimated Glomerular Filtration Rate in Adults with Chronic Hypoparathyroidism Treated with rhPTH(1-84): A Retrospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2022;39(11):5013-24.
  76. Hamdy NAT, Decallonne B, Evenepoel P, Gruson D, van Vlokhoven-Verhaegh L. Burden of illness in patients with chronic hypoparathyroidism not adequately controlled with conventional therapy: a Belgium and the Netherlands survey. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(7):1437-46.
  77. Marcucci G, Beccuti G, Carosi G, Cetani F, Cianferotti L, Colao AM, et al. Multicenter retrospective observational study on chronic hypoparathyroidism and rhPTH (1-84) treatment. *J Endocrinol Invest.* 2022.

# 7 Anhang

## Anhang 1: Ethikvotum (28.06.2022)



Auenbruggerplatz 2, A-8036 Graz  
ethikkommission@medunigraz.at  
Tel.: +43 / 318 / 385-13828, Fax: -14348

### FOLGEVOTUM gültig bis 05.02.2023

**EK-Nummer:** 33-151 ex 20/21  
1618-2020

**Studientitel:** HYPOPARATHYREOIDISM  
retrospective observational study: update 2021

**Prüfer:** PD Dr., MSc Karin Amrein  
Med Uni Graz

**Sponsor:** Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

**Anspruchspartner:** Assoz.-Prof. Priv. Doz. Dr. Karin Amrein, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

**CRO:** -

**Antragsteller:** Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie

**Anspruchspartner:** Assoz.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Karin Amrein, 8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

Die obige Studie wurde von der Ethikkommission erstmals im 'expedited Review' am 18.12.2020 behandelt. Die Ethikkommission ist zu folgendem Schluss gekommen:

**Es besteht kein Einwand gegen die Durchführung der Studie in der vorliegenden Form.**

Kommissionsmitglieder, die für diesen Tagesordnungspunkt als befangen anzusehen waren und daher gemäß Geschäftsordnung an der Entscheidungsfindung und Abstimmung nicht teilgenommen haben, keine

#### Zur Beurteilung vorliegende Dokumente:

Dokumente eingegangen am 11.12.2020, begutachtet im 'expedited Review' am 18.12.2020	
✓ Antragsformular ECS	11.12.2020
✓ Originalprotokoll DA Studienprotokoll_Ethikkommission Hypoparathyreoidismus retrospektiv 2021 1.0	11.12.2020
Dokumente eingegangen am 06.01.2021 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Antragsformular ECS unterschrieben	11.12.2020
Dokumente eingegangen am 14.01.2021 (in der nächsten Begutachtung mitbegutachtet)	
✓ Letter of Authorization	14.01.2021
Dokumente eingegangen am 18.01.2021, begutachtet im 'expedited Review' am 04.02.2021	
✓ Cover Letter mit Stellungnahme zur Bearbeitungsanfrage	02.01.2020
Dokumente eingegangen am 02.03.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 16.03.2022	
✓ Originalprotokoll 1.1	02.03.2022
✓ Zwischenbericht	02.03.2022
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular	02.03.2022
Dokumente eingegangen am 16.05.2022, begutachtet im 'expedited Review' am 28.06.2022	
✓ Sonstiges: EK-Meldeformular - Amendment	16.05.2022

**Datum Erstvotum:** 05.02.2021

Die Ethikkommission geht - rechtlich unverbindlich - davon aus, dass es sich um keine klinische Prüfung nach AMG bzw. MPG handelt.

EK-Nummer: 33-151 ex 20/21      Votum (28.06.2022)      Seite 1 von 2

Anhang 2: QTc-Zeiten & Herzfrequenzen (zu Abb. 8)

<b>QTc-Zeiten</b>	<b>Herzfrequenz (bpm)</b>
216 ms	SM-EKG 107
333 ms	Bigeminus 164
380 ms	Sinustachykardie 107
390 ms	SM-EKG 63
400 ms	Sinustachykardie 92
400 ms	Sinustachykardie 110
401 ms	SR 79
409 ms	Sinustachykardie 92
409 ms	Sinustachykardie 159
419 ms	SR 75
420 ms	SR 69
420 ms	SR 69
420 ms	Sinustachykardie 91
420 ms	Sinustachykardie 109
423 ms	Sinustachykardie 123
425 ms	SR 68
427 ms	Sinustachykardie 110
428 ms	SR 61
429 ms	SR 68
429 ms	Sinustachykardie 120
430 ms	Sinustachykardie 90
430 ms	Sinustachykardie 93
439 ms	Sinustachykardie 98
440 ms	SR 64
440 ms	SR 79
445 ms	SR 64
445 ms	SR 66
450 ms	SR 68
452 ms	ventrikulärer Rhythmus 50
452 ms	SR 70
452 ms	Sinustachykardie 97
453 ms	SR 70
453 ms	Sinustachykardie 103
455 ms	VHFli 128
456 ms	VHFli 79
456 ms	Sinustachykardie 84
459 ms	Sinusbradykardie 59
459 ms	SM-EKG 59
460 ms	Sinustachykardie 81
461 ms	Sinusbradykardie 53
461 ms	AVB°I 53
462 ms	VHFA 98
463 ms	SR 74
464 ms	SR 70
465 ms	SR 71

467 ms	SR 82
467 ms	AVB°I 82
470 ms	Sinustachykardie 106
472 ms	SR 68
473 ms	SR 67
473 ms	SR 72
474 ms	Sinustachykardie 126
475 ms	SR 74
477 ms	Sinustachykardie 90
481 ms	NSTEMI 61
482 ms	SR 71
483 ms	VHFli 83
489 ms	Sinustachykardie 90
493 ms	Sinustachykardie 107
499 ms	VHFli 50 – 75
499 ms	SR 74
500 ms	SR 86
501 ms	SM-EKG 68
502 ms	SR 75
504 ms	VHFli 71
508 ms	VHFli 110
514 ms	Sinustachykardie 91
514 ms	Sinustachykardie 91
515 ms	Sinustachykardie 95
518 ms	SR 85
521 ms	VHFA 118
526 ms	VHFA 78
527 ms	VHFli 84
538 ms	Sinustachykardie 86
540 ms	SR 70
546 ms	SR 64
609 ms	VHFli 85

Anhang 3: Listung der Entlassungsdiagnosen nicht HP-bedingter Hospitalisationen  
(Einteilung nach Fachgebiet)

Fachgebiet	Entlassungsdiagnose	Häufigkeit
<b>Nephrologie/Urologie</b>	NTX	15x
	Shunt-Revision	12x
	Voruntersuchung (NTX)	9x
	ANV	9x
	Shunt-Anlage	8x
	NTX-Abstoßung	7x
	Harnstein	6x
	Transplantat-Nephrektomie	5x
	ANV (St. p. NTX)	5x
	HWI	4x
	CKD	3x
	Shunt-Drosselung	3x
	Shunt-Aneurysma	2x
	Lymphödem (Shunt-Arm)	2x
	Pyelonephritis	2x
	HUS (JJ-Schiene)	2x
	Benigne Prostatahyperplasie	2x
	Troponin-T-Erhöhung (Abklärung)	2x
	ANV (Mb. Wegener)	1x
	Shunt-Blutung	1x
	Hämodialyse-Einleitung	1x
	Hb-Abfall nach Hämodialyse	1x
	Verschluss des Nephrostomas	1x
	Nephrotisches Syndrom bei MCGN	1x
	Albuminurie + Hämaturie	1x
	Nierenbiopsie	1x
	Nierenabszess	1x
	Hämorrhagische Zystitis	1x
	Hydronephrose	1x
	Urethralcarunkel	1x
	Phimose	1x
V.a. Nephrotrans-Überdosierung	1x	
<b>Kardiologie/Angiologie</b>	pulmonaler Hypertonus (RHK)	18x
	KHK	17x
	(hochgradige) Aortenklappenstenose	11x
	tachykardes Vorhofflattern	7x
	Myokardinfarkt	7x
	hypertensive Entgleisung	6x
	kardiale Dekompensation	6x
	pAVK	6x
	Pulmonalklappeninsuffizienz	3x
	SM-Implantation	3x
	CRT-Implantation	3x
	instabile AP	3x
	Herzinsuffizienz (NYHA III)	2x
	obere Einflussstauung	2x
	akuter arterieller Verschluss	2x
	arterieller Hypertonus	2x
	(hochgradige) Mitralklappenstenose	1x

	TAVI-Implantation Perforation der SM-Sonde Impedanzverlust der SM-Sonde SSS rezidivierende tachykarde Episoden Aortenklappenendokarditis Abklärung einer Perikardzyste kardiogener Schock (Perikarderguss) Bypass-OP Orthostatische Hypotonie Hypotonie nach Hämodialyse TVT Subclavia-Stenose Atherosklerose + Gangrän (Mönckeberg-Sklerose)	1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x
<b>Neurologie/Neurochirurgie</b>	Abklärung Schlafapnoe-Syndrom Spinalkanalstenose Apoplex (ischämisch) (chronisches) Subduralhämatom Hemispasmus (N. VII) Mb. Parkinson Drehschwindel Basalganglienischämie TIA Delir (Lithiumintoxikation) Somnolenz (Opiatintoxikation) Mydriasis (Johanniskrautintoxikation) V. a. psychosoziale Belastung akutes Cervikalsyndrom	12x 4x 4x 2x 2x 2x 2x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x
<b>Gastroenterologie</b>	Dysphagie dekompensierte Leberzirrhose Abdominalschmerzen Cholestase chronische Diarrhoe Leberabszess Übelkeit/Erbrechen CT-gezielte Leberpunktion Gastroskopie/Coloskopie Ileus Colitis Colonpolyp Kontroll-Endoskopie ösohagogastrale Laugenverätzung Übelkeit (nach Antibiotikum) PEG-Anlage (Mb. Parkinson) Gastritis erosive Pangastritis/Soorösophagitis obere GI-Blutung Choledocholithiasis Cholezystitis Autoimmunhepatitis iatrogenes Leberhämatom LTX-Voruntersuchung LTX LTX-Abstoßung	7x 3x 3x 3x 3x 2x 2x 2x 2x 2x 2x 2x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x

	Appendizitis Retention der DD-Kapsel Bridenileus chronische Obstipation Stuhlinkontinenz (Kurzdarmsyndrom) Magenbypass Antibiotika-assoziierte Diarrhoe Sigma- und Coecumdivertikulose Divertikelblutung aktive Blutung (Sigmoidpolyp) Perianalabszess Nabelhernie Vorsorgeuntersuchung (Peutz-Jeghers)	1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x
<b>Orthopädie/Unfallchirurgie</b>	Femurhalsfraktur Sturz Schmerzen bei Pseudarthrose (Hüfte) Gonarthrose Coxarthrose Tibiaimpressionsfraktur Metallentfernung Achillessehnenruptur Hüftkopfnekrose Knöchelschmerzen Entlastungsbohrung (Knie) Mehrfragmentfraktur + Dislokation (Patella) + instabile C4/5-Fraktur Hautweichteilinfekt (Knie-OP) infektiöse Arthritis Schnittwunde (Ohr) Orbitafraktur	5x 4x 3x 3x 2x 2x 2x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x
<b>Hämatologie/Onkologie</b>	Plattenepithel-CA Chemotherapie Mantelzell-Lymphom Lungenmetastasen Hodgkin-Lymphom Prostata-CA autologe Stammzelltransplantation Ösophagus-CA Radiojodtherapie Anämie Malignes Melanom Strahlentherapie SD-CA (OP) Mamma-CA Chemoembolisation (HCC) Parotistumor DCIS (Mamma) Lymphomata colli (PET-Scan) Lymphknoten-Exzirpation Lymphom-Ausschluss Panzytopenie intraepitheliale Neoplasien (Colon) normozytäre Anämie benigner Hodentumor Cervix-CA	9x 8x 5x 4x 4x 4x 3x 3x 3x 3x 3x 2x 2x 2x 2x 2x 2x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x

	endometrioides Adenom Metastasenentfernung Siegelzell-CA Abklärung Weichteiltumor (Hand) CIS (Harnblase) Harnblasen-CA	1x 1x 1x 1x 1x 1x
<b>Dermatologie</b>	Basaliom Herpes zoster Erysipel Ekzemschub suspekter Hauttumor Exanthem + Lichenifizierung venöse Insuffizienz Condylomata acuminata Lues chronisches Exanthem + Lymphadenopathie Prurigo (Kaposi-Syndrom) massiver Juckreiz	7x 6x 4x 4x 3x 2x 2x 1x 1x 1x 1x 1x 1x
<b>Infektionen</b>	Dialysehunt-Infektion Fieber unklarer Genese COVID-19 Bakteriämie septischer Schock (Staph. aureus) Influenza A hämorrhagisch-erosive Tracheitis (Tracheostoma) unklare Infektion postop. Infiziertes Serom postop. Infekt (Knie-OP) fiebrhafter Infekt + Thrombopenie Neuroborreliose	4x 3x 3x 3x 2x 2x 2x 1x 1x 1x 1x 1x
<b>Gynäkologie</b>	Ovarialzyste EUG Deszensus uteri Uterus myomatosus Adnextorsion Adnexitis atypische duktale Hyperplasie suspekta postmenopausale Blutung Sactopsalpinx	3x 2x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x
<b>Pulmologie</b>	Pneumonie PAE Bronchitis Pneumothorax exazerbierte COPD bak. Atemwegsinfekt Pleuraerguss unklarer Genese Pleuraerguss nach TAVI Fremdkörperaspiration chronischer Husten therapierefraktärer Husten Reizhusten + Thoraxschmerz	12x 7x 7x 2x 2x 1x 1x 1x 1x 1x 1x 1x
<b>HNO</b>	Recurrensparese (postop.) Reinke-Ödem	5x 4x

	Tracheostoma (Anlage/Verschluss)	4x
	Ohrschwellung	3x
	Larynxpolypabtragung	2x
	schmerzlose Parotisschwellung	2x
	Tinnitus + Hörsturz	1x
	Abducensparese	1x
	Larynxparese (Tracheostomie)	1x
	Larynxödem	1x
	Dyspnoe (postop.)	1x
	Mundbodenphlegmone + Larynxeingangsödem	1x
	Peritonsillarabszess	1x
	Spastische Dysphonie	1x
<b>Endokrinologie</b>	SD-Adenom	3x
	knotige Hyperplasie (NSD)	2x
	Synacthen-Test	1x
	Hyperparathyreoidismus	1x
	Therapierefraktäre Hyperthyreose	1x
	Strumektomie	1x
	Akromegalie bei Mikroadenom	1x
	rh-TSH-Stimulation	1x
	Hypophysenmakroadenom	1x
<b>Rheumatologie</b>	chronische Polyarthrit	3x
	Rheumaknoten	2x
	Achillessehnenreizung	1x
	V. a. Sarkoidose	1x
<b>Augenheilkunde</b>	Glaskörpertrübung	1x
	Tränengangsstenose	1x
<b>Plastisch-ästhetische Chirurgie</b>	Verbrennung 3. Grades (OE)	1x
	Korrektur (Tracheostomanarbe)	1x
<b>Psychiatrie</b>	kein Zugriff	2x

# Anhang 4: Sterbetafel (1953)

Sterbetafel 1953														
Genäues Alter (am x-ten Geburtstag) in Jahren	Männliches Geschlecht							Weibliches Geschlecht						
	Sterbewahrscheinlichkeit im Altersintervall x bis x+1	Überlebende im Alter x	Gestorbene im Altersintervall x bis x+1	Von den Überlebenden im Alter x		Femine Lebenserwartung im Alter x in Jahren	Sterbewahrscheinlichkeit im Altersintervall x bis x+1	Überlebende im Alter x	Gestorbene im Altersintervall x bis x+1	Von den Überlebenden im Alter x		Femine Lebenserwartung im Alter x in Jahren	Genäues Alter (am x-ten Geburtstag) in Jahren	
				insgesamt						insgesamt				
				bis x+1	noch zu durchlebende Jahre					bis x+1	noch zu durchlebende Jahre			
x	qx	lx	dx	Lx	Tx	ex	qx	lx	dx	Lx	Tx	ex	x	
000	0,0563720	100.000	5.637	95.919	6.461.249	84,61	0,0431060	100.000	4.311	95.879	6.072.911	89,73	000	
001	0,0036460	94.363	344	94.191	6.365.330	87,46	0,0032130	95.689	307	95.538	6.875.932	71,86	001	
002	0,0020200	90.020	190	93.924	6.271.139	86,70	0,0016790	95.382	160	95.302	6.790.396	71,09	002	
003	0,0013080	83.929	123	93.767	6.177.215	85,83	0,0009550	95.222	91	95.176	6.685.004	70,21	003	
004	0,0008770	83.706	82	93.665	6.083.448	84,92	0,0008150	95.131	78	95.092	6.589.918	69,27	004	
005	0,0010250	83.624	96	93.576	5.989.783	83,98	0,0005570	95.053	53	95.027	6.494.826	68,33	005	
006	0,0008800	83.528	82	93.487	5.896.207	83,04	0,0007920	95.000	75	94.963	6.399.799	67,37	006	
007	0,0008210	83.446	77	93.407	5.802.720	82,10	0,0004390	94.925	42	94.904	6.304.836	66,42	007	
008	0,0006300	83.369	59	93.340	5.709.313	81,15	0,0005400	94.883	51	94.858	6.209.932	65,45	008	
009	0,0004950	83.310	46	93.287	5.615.973	80,19	0,0003220	94.832	31	94.817	6.115.074	64,48	009	
010	0,0007610	83.264	71	93.228	5.522.686	79,22	0,0004140	94.802	39	94.782	6.020.257	63,50	010	
011	0,0004180	83.193	39	93.173	5.429.458	78,26	0,0004340	94.762	41	94.742	5.925.475	62,53	011	
012	0,0007750	83.154	72	93.118	5.336.284	77,29	0,0004490	94.721	43	94.700	5.830.733	61,56	012	
013	0,0005860	83.082	55	93.055	5.243.166	76,33	0,0004730	94.679	45	94.656	5.736.033	60,58	013	
014	0,0005320	83.027	49	93.003	5.150.112	75,36	0,0004620	94.634	44	94.612	5.641.377	59,61	014	
015	0,0009110	82.976	85	92.935	5.057.109	74,39	0,0004750	94.590	45	94.568	5.546.765	58,64	015	
016	0,0010750	82.895	100	92.843	4.964.174	73,44	0,0004970	94.545	47	94.522	5.452.197	57,67	016	
017	0,0012230	82.795	113	92.756	4.871.131	72,50	0,0005690	94.498	55	94.466	5.357.875	56,70	017	
018	0,0017400	82.680	161	92.599	4.778.564	71,56	0,0007080	94.433	67	94.400	5.263.209	55,73	018	
019	0,0014530	82.518	134	92.451	4.685.965	70,65	0,0010240	94.366	97	94.318	5.168.809	54,77	019	
020	0,0018820	82.384	155	92.306	4.593.544	69,72	0,0008450	94.270	61	94.239	5.074.491	53,83	020	
021	0,0018650	82.229	172	92.143	4.501.238	68,81	0,0007380	94.209	70	94.174	4.980.252	52,86	021	
022	0,0016350	82.057	151	91.981	4.409.095	67,90	0,0009290	94.139	87	94.096	4.886.078	51,90	022	
023	0,0019030	81.906	175	91.819	4.317.114	66,97	0,0010830	94.062	102	94.001	4.791.982	50,95	023	
024	0,0018740	81.731	172	91.645	4.225.295	66,06	0,0012890	93.960	121	93.890	4.697.981	50,01	024	
025	0,0016380	81.559	150	91.484	4.133.650	65,15	0,0009990	93.829	94	93.782	4.604.091	49,07	025	
026	0,0014880	81.409	136	91.341	4.042.165	64,22	0,0011020	93.735	103	93.684	4.510.309	48,12	026	
027	0,0020510	81.273	187	91.180	3.950.824	63,29	0,0010050	93.639	94	93.585	4.416.626	47,17	027	
028	0,0020040	81.086	183	90.995	3.859.644	62,37	0,0008810	93.538	82	93.497	4.323.041	46,22	028	
029	0,0020130	80.904	183	90.812	3.768.650	61,46	0,0013980	93.455	131	93.390	4.229.544	45,26	029	
030	0,0018410	80.721	167	90.637	3.677.837	60,54	0,0016880	93.325	157	93.246	4.136.154	44,32	030	
031	0,0018100	80.554	164	90.472	3.587.200	59,61	0,0015510	93.167	145	93.095	4.042.908	43,39	031	
032	0,0016780	80.390	151	90.314	3.496.729	58,69	0,0011190	93.023	104	92.971	3.949.812	42,46	032	
033	0,0021840	80.238	197	90.140	3.406.415	57,75	0,0015120	92.919	140	92.849	3.856.841	41,51	033	
034	0,0021270	80.041	192	89.945	3.316.275	56,83	0,0016080	92.778	149	92.704	3.763.993	40,57	034	
035	0,0019300	80.850	173	89.763	3.226.330	55,91	0,0019420	92.629	180	92.539	3.671.289	39,63	035	
036	0,0029790	80.676	267	89.543	3.136.567	54,98	0,0019730	92.450	182	92.358	3.578.749	38,71	036	
037	0,0029050	80.499	260	89.279	3.047.024	54,08	0,0018180	92.267	168	92.163	3.486.391	37,79	037	
038	0,0028630	80.149	255	89.022	2.957.745	53,18	0,0023360	92.099	215	91.992	3.394.208	36,85	038	
039	0,0025660	80.894	228	88.780	2.868.723	52,27	0,0025380	91.884	233	91.768	3.302.216	35,94	039	
040	0,0029600	80.666	262	88.535	2.779.943	51,35	0,0026700	91.651	245	91.529	3.210.448	35,03	040	
041	0,0034880	80.404	308	88.249	2.691.409	50,44	0,0025260	91.406	231	91.291	3.118.920	34,12	041	
042	0,0034800	80.095	307	87.942	2.603.159	49,55	0,0031800	91.175	290	91.030	3.027.629	33,21	042	
043	0,0041840	80.789	367	87.605	2.515.217	48,65	0,0029700	90.885	270	90.751	2.936.598	32,31	043	
044	0,0045430	80.421	397	87.223	2.427.613	47,77	0,0034180	90.616	310	90.461	2.845.848	31,41	044	
045	0,0050350	80.024	438	86.805	2.340.390	46,89	0,0031550	90.306	285	90.163	2.755.387	30,51	045	
046	0,0056450	80.586	489	86.342	2.253.585	46,03	0,0037680	90.021	339	89.851	2.665.224	29,61	046	
047	0,0058090	80.097	500	85.847	2.167.243	45,17	0,0048880	89.682	420	89.472	2.575.372	28,72	047	
048	0,0066160	80.597	566	85.314	2.081.396	44,32	0,0045990	89.261	411	89.056	2.485.901	27,85	048	
049	0,0080320	80.033	683	84.689	1.996.062	43,47	0,0048880	88.851	434	88.634	2.396.844	26,98	049	
050	0,0090000	80.348	759	83.968	1.911.393	42,66	0,0054210	88.417	479	88.177	2.308.211	26,11	050	
051	0,0096940	80.599	780	83.208	1.827.425	41,86	0,0058280	87.997	513	87.681	2.220.604	25,25	051	
052	0,0110290	80.829	898	82.334	1.744.216	41,05	0,0062040	87.424	542	87.113	2.132.353	24,39	052	
053	0,0130080	81.040	1.065	81.308	1.661.882	40,21	0,0065560	86.882	552	86.606	2.045.200	23,54	053	
054	0,0131390	80.776	1.061	80.245	1.580.524	39,37	0,0078130	86.330	674	85.993	1.958.593	22,69	054	
055	0,0153950	79.715	1.227	79.101	1.500.328	38,52	0,0070070	85.656	600	85.356	1.872.600	21,86	055	
056	0,0157030	78.487	1.232	77.871	1.421.227	37,61	0,0083830	85.056	713	84.699	1.787.245	21,01	056	
057	0,0168570	77.255	1.302	76.604	1.343.356	36,70	0,0097920	84.343	826	83.930	1.702.546	20,19	057	
058	0,0187450	75.953	1.424	75.241	1.266.753	35,80	0,0102820	83.517	859	83.087	1.618.616	19,38	058	
059	0,0194510	74.529	1.450	73.804	1.191.512	34,90	0,0116020	82.588	959	82.179	1.535.528	18,58	059	
060	0,0231130	73.079	1.689	72.235	1.117.708	34,00	0,0124850	81.699	1.020	81.189	1.453.350	17,79	060	
061	0,0246670	71.390	1.761	70.510	1.045.473	33,10	0,0130570	80.679	1.053	80.152	1.372.181	17,01	061	
062	0,0252480	69.629	1.758	68.750	974.964	32,20	0,0156410	79.628	1.245	79.003	1.292.009	16,23	062	
063	0,0283830	67.871	1.926	66.908	906.214	31,35	0,0176680	78.380	1.385	77.688	1.213.006	15,48	063	
064	0,0317960	65.945	2.097	64.696	839.306	30,50	0,0182020	76.995	1.401	76.295	1.135.318	14,75	064	
065	0,0355660	63.848	2.270	62.713	774.409	29,65	0,0212030	75.594	1.603	74.792	1.059.023	14,01	065	
066	0,0376740	61.578	2.520	60.418	711.697	28,80	0,0231390	73.991	1.712	73.135	984.231	13,30	066	
067	0,0414220	59.258	2.455	58.031	651.279	27,95	0,0257940	72.279	1.864	71.347	911.096	12,61	067	
068	0,0462270	56.803	2.603	55.502	593.246	27,10	0,0296680	70.415	2.110	69.580	839.749	11,93	068	
069	0,0527100	54.000	2.857	52.772	537.745	26,25	0,0319810	68.304	2.178	67.216	770.390	11,26	069	
070	0,0565730	51.343	2.957	50.045	484.975	25,40	0,0388000	66.127	2.552	64.851	703.174	10,63	070	
071	0,0553130	48.747	2.996	47.399	434.930	24,55	0,0420250	63.574	2.672	62.238	638.323	10,04	071	
072	0,0589630	46.050	2.715	44.693	387.531	23,70	0,0487460	60.903	2.969	59.418	578.085	9,46	072	
073	0,0674580	43.335	2.923	41.874	342.838	22,85	0,0518340	57.934	2.991	56.438	516.667	8,92	073	
074	0,0737750	40.412	2.981	38.921	300.965	22,00	0,0566100	54.942	3.110	53.387	460.229	8,38	074	
075	0,082648													

Anhang 5: Interview Fr. O [Mai 2022]

Allgemeine Daten: Alter? Vorerkrankungen? Aktuelle Medikamenteneinnahme?

**Alter:** 37 Jahre alt

**Vorerkrankungen:** SD-Karzinom 2017 → Thyreoidektomie  
Leichte Histaminintoleranz → entsprechende Diät

**Medikation:** 100µg → Euthyrox 1x tgl.  
Calcium (Pulver) → b. B. (2-3x/Woche)  
Vitamin D (Spray) → im Winter  
Eisen-Infusion → 1-2x/Jahr (bei Mangel)

Wann bekamen sie die Diagnose?

2017/18 im Rahmen einer Routine-Nachuntersuchung (ca. alle 6 Monate)

Was war der Auslöser?

SD-OP 2017

Wurde die OP an einem großen Zentrum durchgeführt?

Privatklinik

War Ihnen zum Zeitpunkt der OP diese Erkrankung als mögliche Komplikation bewusst?

In dem Moment nicht realisiert, evtl. auch ausgeblendet, hätte bei der Diagnose (Karzinom) keine Relevanz gehabt

Wie äußern sich Ihre Symptome im Alltag und wie häufig kommen sie vor?

Keine regelmäßigen Symptome, manchmal Parästhesien in den Fingern, hat für Patientin aber keinen echten Krankheitswert.

Gelegentlich Müdigkeit/Antriebslosigkeit (evtl. auch wegen Eisenmangel)

Mussten Sie deshalb bereits akut stationär aufgenommen werden?

2021: ambulant wegen Hypokalzämie + Hypokaliämie → massive Krämpfe in den Fingern (+ Panikattacke laut Patientin deswegen)

In welchem Abstand nach Diagnosestellung das erste Mal?

2021 das erste und bislang einzige Mal

Wie häufig kam es bisher zu Hospitalisierungen?

Nur 2021 1x

Welche Symptome haben jeweils zur Aufnahme geführt?

s.o.

Wie lang war/en der/die Krankenhausaufenthalt/e?

Ca. 3 h ambulant

Welche Sofortmaßnahmen wurden jeweils ergriffen?

Blutentnahme mit anschließendem Elektrolytausgleich i.v.

Hatten diese Hospitalisierungen Konsequenzen für ihre Therapie?  
(Dosis/Applikationsform/Wirkstoff)

Keine Konsequenz, Medikation wie oben beschrieben fortgeführt

Fühlen Sie sich im Alltag durch die Erkrankung eingeschränkt? (Beruf, Ernährung, Sport, etc.)

Müdigkeit/Antriebslosigkeit gelegentlich ein Problem, aber keine echte Einschränkung.

**Beruf:** Sekretärin in Anwaltskanzlei 2x/Woche

**Sport:** keine Einschränkung

**Ernährung:** histaminarme Ernährung (Histamin-Intoleranz) → (z.B. Tomaten & Schweinefleisch reduziert)

Haben Sie das Gefühl, ihr Umfeld ist sich der Schwere ihrer Krankheit/Symptome bewusst?

SD-Krebs im Vordergrund

HypoPT zu unbekannt und eher mild ausgeprägt → kein Fokus im Alltag (auch nicht für Patientin selbst)

Anhang 6: Interview Fr. S. [Mai 2022]

Allgemeine Daten: Alter? Vorerkrankungen und OPs? Aktuelle Medikation?

**Alter:** 42 Jahre

**Vorerkrankungen/OPs:** 2007 Follik. SD-Karzinom → OP (+Autotransplant. der Epithelkörperchen: 2x Arm, 1x Hals, 1x verloren)  
Bänderriss  
Mandel-OP  
Lap. bei Endometriose  
Kiefer-OP → 6 Wochen Breikost

**Medikamente:** Euthyrox → 1x/ Woche 150 µg  
Alfacalcidol/Etalpha → 3x tgl. 1µg  
Oleovit D3 → 35 gtt /Woche

Wann bekamen Sie die Diagnose?

Bislang nur unter „Hypokalzämie“ gelaufen.  
Erst seit FA-Wechsel 2019 offizielle Diagnose.

Was war der Auslöser?

SD-OP 2007 (Follik. Karzinom)

Wurde die OP an einem großen Zentrum durchgeführt?

KH der Barmherzigen Brüder Graz

War Ihnen zum Zeitpunkt der OP diese Erkrankung als mögliche Komplikation bewusst?

Nein, auch genauer Ablauf der OP war zuvor laut Patientin nicht bekannt.  
(Autotransplantation der Epithelkörperchen)

Wie äußern sich Ihre Symptome im Alltag und wie häufig kommen diese vor?

Vor 2019 eher Nebenwirkungen auf Medikamente (Calcium) → Magenschmerzen

Seit Therapiewechsel deutliche Besserung.

Gelegentlich Parästhesien in Fingern und Arm, evtl. auch Krämpfe. Bei regelmäßiger Einnahme der Medikamente aber symptomfrei.

Manchmal Konzentrationsschwäche, Müdigkeit oder schlechte Laune.

Mussten Sie deshalb bereits akut stationär aufgenommen werden?

Nicht zutreffend.

In welchem Abstand kam das zur Diagnosestellung das erste Mal vor?

Nicht zutreffend.

Wie häufig waren sie deswegen schon hospitalisiert?

Nicht zutreffend.

Welche Symptome haben jeweils zur Aufnahme geführt?

Nicht zutreffend.

Wie lang waren diese KH-Aufenthalte?

Nicht zutreffend.

Welche Sofortmaßnahmen wurden ergriffen?

Nicht zutreffend.

Hatten diese Hospitalisierungen Auswirkungen auf Ihre Therapie?

(Wirkstoff/Dosis/Applikationsform)

Therapieumstellung/-anpassung nur aufgrund der Nebenwirkungen des Calciums erfolgt.

(gastrointestinale Beschwerden)

Fühlen Sie sich im Alltag durch die Erkrankung eingeschränkt?

(Beruf/Ernährung/Sport)

Nein.

Aktuell wegen Kiefer-OP bei Nahrungsaufnahme stark eingeschränkt. Ist laut eigener Aussage aber nicht bei der Auswahl der Lebensmittel eingeschränkt.

Versucht generell viele Calcium-reiche Lebensmittel zu essen.

Beruf: Sonderkindergartenpädagogin

Haben Sie das Gefühl, Ihr Umfeld ist sich der Schwere ihrer Krankheit/Symptome bewusst?

Krankheit ist eher auf Calcium-Defizit reduziert und ihrer Meinung nach viel zu unbekannt.

Fände es wünschenswert, wenn über die Erkrankung mehr informiert würde.

Patientin hat eher milde Symptome (auch nicht regelmäßig).

→ Diagnose wird im Alltag wenig thematisiert.

## Zusammenfassung

Chronischer Hypoparathyreoidismus (HP) stellt eine seltene Hormonmangelerkrankung dar. Die Ausschüttung oder Produktion des in den Nebenschilddrüsen hergestellten Parathormons (PTH) ist bei Erkrankten aufgrund unterschiedlicher Ursachen gestört. Schilddrüsenoperationen gelten trotz umfassender Vorsichtsmaßnahmen als häufigster Krankheitsauslöser. Betroffene Patient\*innen müssen wegen des permanenten Hormonmangels mit schwerwiegenden Langzeitschäden rechnen. Die Diplomarbeit befasst sich mit der Datenauswertung von ungeplanten Klinikaufenthalten von HP-Patient\*innen.

Der Fokus der Datenanalyse liegt auf den Ursachen für Notfallambulanz-Vorstellungen, stationären Aufnahmen und möglicher Todesursachen in Verbindung mit chronischem HP. Die Informationen hierzu stammen von insgesamt **153** Patient\*innen, die sich über einen Zeitraum von **17** Jahren (2005 bis 2022) mindestens 1-mal in medizinischer Behandlung einer KAGes-Einrichtung befanden. Ein weiterer Schwerpunkt war die Beurteilung des Bewusstseins für die Erkrankung in der klinischen Praxis. Zwei mit Patientinnen geführte Interviews ergänzten die Ausarbeitung für einen möglichst realistischen Einblick in den Alltag chronisch kranker. Anschließend wurden die gewonnenen Ergebnisse mit internationaler Literatur verglichen.

Es konnte gezeigt werden, dass **12,6%** der Patient\*innen aufgrund von Calcium-Mangel im angegebenen Zeitraum mindestens 1-mal notfallmedizinische Hilfe in Anspruch nahmen. Bei der Analyse stationärer Aufenthalte fiel auf, dass fast die Hälfte der Personen pathologische Calcium-Werte aufwiesen. Todesfälle im Zusammenhang mit der Diagnose konnten nicht identifiziert werden.

Die Ergebnisse zum Bewusstsein für die Erkrankung deuteten auf ein großes Verbesserungspotenzial beim medizinischen Personal hin. In **> 80%** der Entlassungsbriefe wurde die Diagnose „Hypoparathyreoidismus“ entweder nicht eindeutig benannt (z.B. nur „Hypokalzämie“) oder fehlte ganz.

Als Fazit bleibt die Erkenntnis, dass die Awareness im Spitalsbereich verbessert werden könnte und Spitalsaufnahmen bei Hypoparathyreoidismus-Betroffenen nicht selten sind. Das weitere Sammeln von robusten medizinischen Daten zur Verbesserung von Therapie und Versorgungsqualität sind nötig.

