

Nationellt vårdprogram för primär hyperparatyreoidism

Nationellt programområde för endokrina sjukdomar

**Nationellt system
för kunskapsstyrning
Hälsa- och sjukvård**

SVERIGES REGIONER I SAMVERKAN

Versionshantering

Datum	Version/beskrivning av förändring
2023-04-28	Version 1

Förord

Detta vårdprogram riktar sig till samtliga professioner samt ledning inom hälso- och sjukvården som möter personer med misstanke om eller redan identifierad primär hyperparatyreoidism.

Inom kunskapsområdet finns i Sverige idag inget nationellt vårdprogram eller någon nationell riktlinje för denna grupp av patienter. Förhoppningen är att vårdprogrammet kommer bidra till en bättre diagnostik, behandling och uppföljning inom hela Sverige och till en god och jämlik vård.

Inga-Lena Nilsson, ordförande

Niclas Abrahamsson, ordförande

Nationell arbetsgrupp hyperparatyreoidism

Nationella programområdet endokrina sjukdomar

2023-04-28

Innehållsförteckning

Innehållsförteckning	4
1. Sammanfattning	7
2. Inledning	7
2.1 Målgrupp	7
2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde	7
2.3 Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp	7
2.4 Metodbeskrivning	8
3. Mål med vårdprogrammet	8
4. Bakgrund och orsaker	8
5. Primär prevention	9
6. Ärtlighet	10
6.1 Primär hyperparatyreoidism	10
6.2 Grund för rekommendation	10
6.3 Ärtliga syndrom associerade med primär hyperparatyreoidism och familjär hypokalcurisk hyperkalcemi	12
7. Symtom och kliniska fynd	13
7.1 Grund för rekommendation	13
7.2 Differentialdiagnoser.....	14
8. Utredning	15
8.1 Biokemisk utredning och bentäthetsmätning (DXA).....	15
9. Multidisciplinär konferens	20
10. Kirurgisk behandling	21
10.1 Indikationer för kirurgisk behandling	21
10.2 Klassiska symtom, komplikationer; asymtomatisk PHPT	21
10.3 Preoperativ lokalisering vid kirurgi.....	23
10.4 Operation	24
11. Primär hyperparatyreoidism hos barn	26
12. Primär hyperparatyreoidism hos gravida	27
13. Paratyreoideacancer	28
14. Uppföljning efter kirurgisk behandling och konservativ uppföljning	29
14.1 Postoperativ uppföljning och behandling	29
14.2 Uppföljning av patienter ej aktuella för kirurgi	30

14.3	Osteoporos vid primär hyperparatyreoidism.....	32
15.	Omvårdnad och patientperspektiv	33
16.	Sjukskrivning och rehabilitering.....	34
17.	Kvalitetsregister och kvalitetsindikatorer.....	35
17.1	Scandinavian Quality register for Thyroid Parathyroid and Adrenal Surgery (SQRTPA)...	35
17.2	Kvalitetsindikatorer för patienter som blivit opererade	35
17.3	Kvalitetsindikatorer för patienter som inte har opererats.....	35
18.	Underlag för nivåstrukturering	36
19.	Referenser	37
20.	Förslag för fördjupning.....	50
21.	Nationell arbetsgrupp för hyperparatyreoidism	51
21.1	Nationella arbetsgruppens sammansättning	51
21.2	Nationella arbetsgruppens ordförande och medlemmar	51
21.3	Jäv och andra bindningar	52
21.4	Vårdprogrammets förankring.....	52
22.	Bilagor.....	53
22.1	Rekommendationer till laboratorier inom klinisk kemi	53
22.2	Histopatologi – kategorisering av tumören.....	54
22.3	Behandling med Calcimimetika - cinacalcet.....	59
22.4	Behandling av osteoporos vid primär hyperparatyreoidism.....	60
22.5	Bilaga koder för DRG och KVÅ	62

Förkortningar

Förkortning	Förklaring
P-25-OH Vitamin D	25-hydroxycholecalciferol (Vitamin D)*
AP2S1	Adaptor Related Protein Complex 2 Subunit Sigma 1
BMD	Bone mineral density
CASR	Calcium-sensing receptor
CCCR	Calcium creatinine clearance ratio
CDC73	Cell Division Cycle 73
CDKN1B	Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 1B
DRG	Diagnosrelaterade grupper
DXA	Dual-energy X-ray Absorptiometry
FHH	Familjär hypokalcurisk hyperkalcemi (FHH)
GCM2	Glial Cells Missing Transcription Factor 2
GNA11	G Protein Subunit Alpha 11
HPT	Hyperparatyreoidism
IOPHT	Intraoperativ PTH-mätning
KVÅ	Klassifikation av vårdåtgärder
MDK	Multidisciplinär konferens
MEN	Multipel endokrin neoplasi
MIP	Minimalinvasiv paratyreoidektomi
NGS	Next generation sequencing
PHPT	Primär hyperparatyreoidism
P-PTH	Parathormon (paratyreoideahormon)*
RET	Rearranged during transfection
P-Ca	Totalkoncentrationen kalcium i plasma*
P-Calciumjon, fri	Koncentrationen fritt, joniserat, kalcium i plasma*
tU-Calcium	Dygnsutsöndring av kalcium i urin
tU-Kreatinin	Dygnsutsöndring av kreatinin i urin

UL	Ultraljud
----	-----------

*Vid mätning i plasma används systembeteckning P-, i serum S- och i helblod B-

1. Sammanfattning

Primär hyperparatyreoidism (PHPT) är en av de vanligaste endokrina diagnoserna som upptäcks, utreds och handläggs inom allmän och specialiserad vård. Den övergripande målsättningen med det nationella vårdprogrammet är att skapa ett första nationellt kunskapsstöd baserat på bästa tillgängliga kunskap, för att patienter med PHPT ska utredas och behandlas på likartat sätt oavsett kön, socioekonomisk status eller bostadsort.

En genomgående strävan har varit att remissgången, utredningen och behandlingen ska vara enhetlig och effektiv. Under arbetet har vårdprogramgruppen identifierat ett antal kunskapsluckor, som redovisas i dokumentet. Målet är att kunskapsstödet ska vara lätthanterligt, tydligt och vara ett dynamiskt dokument där tillkomst av nya evidens beaktas kontinuerligt i samband med regelbunden uppdatering.

2. Inledning

2.1 Målgrupp

Målgruppen för vårdprogrammet är i första hand vårdens professioner, chefer och ledning som ansvarar för diagnostik, behandling och uppföljning av patienter med primär hyperparatyreoidism, i vårdprocessen och inom hälso- och sjukvårdens olika vårdnivåer.

Vårdprogrammet är även tillgängligt för patienter, närstående och andra intressenter.

2.2 Vårdprogrammets giltighetsområde

Vårdprogrammet som beskriver vårdprocessen med diagnostik, behandling och uppföljning är utarbetat inom Nationellt system för kunskapsstyrning hälso- och sjukvård. Detta utifrån ett identifierat behov och beslut om insats i det nationella programområdet för endokrina sjukdomar. Uppdraget att ta fram vårdprogrammet har utförts av den nationella arbetsgruppen för hyperparatyreoidism.

Vårdprogrammet som kunskapsstöd i hälso- och sjukvården har fastställts av det nationella programområdet endokrina sjukdomar.

Beslut om ett slutligt införande tas i respektive region enligt regionala rutiner.

2.3 Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp

Personcentrerat och sammanhållet vårdförlopp saknas inom detta kunskapsområde.

2.4 Metodbeskrivning

Den nationella arbetsgruppen har metodiskt arbetat enligt nationella kunskapsstyrningens framtagna process, [Generiskt ramverk - en vägledning för att utarbeta kunskapsstöd \(kunskapsstyrning.se\)](https://www.kunskapsstyrning.se/Generiskt-ramverk-en-vaegledning-for-att-utarbeta-kunskapsstod). Processen innehåller genomlysning av kunskapsläget, att ta fram rekommendationer samt att skriva kunskapsstödet. I detta ingår även att ta fram en konsekvensbeskrivning samt kvalitetsindikatorer.

Gruppen har i detta sökt och sammanfattat bästa tillgängliga kunskap inom området. Litteraturgenomgången som utförts av ledamöterna har varit baserad på litteratursökningar i PubMed och Web of Science, befintliga internationella sammanställningar som UpToDate samt information från nationella populationsregister och kvalitetsregister.

Det är viktigt att ta del av patienternas erfarenheter och synpunkter. Då patienter med PHPT inte ingår i någon känd organisation, har information från patientgruppen inhämtas via en enkät som distribuerats via ledamöternas nätverk i regionerna. I enkäten efterfrågas patienternas upplevelser och synpunkter på vad som är väsentligt att belysa och lyfta in i vårdprogrammet.

Det vetenskapliga stödet för åtgärder vid diagnostik och utfall av olika behandlingar av primär hyperparatyreoidism (PHPT) är svagt. Studierna är övervägande observationsstudier eller interventionsstudier med små material eller på subgrupper av patienter som inte representerar hela patientgruppen. Användandet av GRADE för gradering av vetenskapligt stöd har därför inte bedömts meningsfullt.(1) Rekommendationerna i vårdprogrammet har graderats som starka eller svaga baserats på beprövad erfarenhet och en informell konsensusdiskussion i vårdprogramgruppen.(2).

3. Mål med vårdprogrammet

Det övergripande målet med vårdprogrammet är att skapa ett gemensamt nationellt kunskapsstöd för diagnostik, behandling och uppföljning av primär hyperparatyreoidism baserat på bästa tillgängliga kunskap. Det ska bidra till god och enhetlig vård oavsett var i landet man bor.

4. Bakgrund och orsaker

I Sverige finns idag stora variationer i diagnostik och behandling av primär hyperparatyreoidism (PHPT), såväl inom som mellan regioner. Avgörande för effektiv upptäckt och behandling av PHPT är tillgång till evidensbaserade analysmetoder för blodprovdiagnostik och etablerade rutiner för enhetlig remissgång.

Orsaken till PHPT är oftast en godartad tumör, paratyreoideaadenom, med okontrollerad sekretion av parathormon, vilket medför förhöjd kalciumnivå i blodet, hyperkalcemi. Den enda botande behandlingen är kirurgiskt avlägsnande av adenomet, paratyreoidektomi.

PHPT är den tredje vanligaste endokrina diagnosen efter diabetes och sköldkörtelrubbingar. Sjukdomen är tre gånger vanligare hos kvinnor och ökar i förekomst med stigande ålder.(3) En svensk screeningundersökning påvisade PHPT hos drygt tre procent av postmenopausala kvinnor. (4)

Avsaknad av nationell diagnosregistrering inom primärvården och viss specialiserad vård begränsar i dagsläget möjligheten till värdering av diagnostik, behandling och uppföljning av patienter med PHPT som inte blivit föremål för kirurgisk behandling. En sammanställning av operationsincidensen för

PHPT inom Sveriges 21 regioner under tidsperioden 2008–2017 visade på variation mellan 3,3–16,9/100 000 invånare och år. Vid jämförelse mellan regioner med låg och hög operationsincidens, var ålders- och könsfördelningen bland de opererade likartad. Skillnaden i tidsintervall mellan första registrering av diagnosen PHPT i nationellt register till operation var obetydlig. Det tyder på att skillnaden i operationsincidens inte kan förklaras av tillgång till endokrinkirurgi utan snarare bör sökas i tillgänglighet till diagnostik och/eller variationer i indikationsställning och remissgång. (Data inhämtade från kvalitetsregistret *Scandinavian Quality Register for Thyroid, Parathyroid and Adrenal Surgery*, SQRTPA och nationella register, Thorsteinsson et al, opublicerade data).

Diagnosen PHPT baseras på hyperkalcemi och relativt förhöjd parathormonnivå i blodprovsanalys. Före 70-talet, då man inte hade tillgång till automatiserade metoder för analys av parathormon och kalcium, upptäcktes PHPT enbart hos patienter med tydliga symtom kopplade till njursten och grav skeletturkalkning. Gastrointestinala och psykiska symtom var vanliga. De flesta i västvärlden som diagnostiseras med PHPT idag har inga eller milda symtom. Tre fenotyper kan särskiljas:

- PHPT med klassiska symtom
- PHPT med milda eller inga symtom
- PHPT med komplikationer av sjukdomen såsom osteoporos, njursten och njurinsufficiens.(5, 6)

De flesta patienter med PHPT diagnostiseras inom primärvården. Många patienter söker med symtom såsom trötthet och psykiska besvär, som kan tolkas som relaterade till stress, utbrändhet eller åldrande.(7, 8) Utredning för att söka bakomliggande sjukdomar inbegriper förutom kroppsundersökning också laborierdiagnostik. Kalciumanalys bör ingå i utredning av diffusa symtom, demensutveckling, njursten eller vid symtom såsom törst och stora urinmängder där diabetes mellitus utesluts. Kalcium analyseras i samband med utredning och behandling av osteoporos initierat vid lågenergifrakturer i bland annat handled, lårbenshals och ryggkotor. Så kallade frakturkedjor startas i ökande utsträckning.(9) Primärvården har här en nyckelroll i utredning och behandling av osteoporos. Regelbunden kontroll av kalciumnivån ingår, speciellt vid injektions- eller infusionsbehandling. Det är troligt att fler patienter med PHPT i framtiden kommer att upptäckas i samband med utredning eller behandling av osteoporos och/eller efter fraktur. Kalciumanalys kan även övervägas i samband med hypertoniutredning. PHPT förekommer i alla åldrar och underdiagnostik är vanligt.(10) Det är viktigt med ökad medvetenhet om PHPT och att förhöjda kalciumnivåer uppmärksammas.(11) Det gäller inte minst under graviditet, där PHPT kan medföra allvarliga konsekvenser för mor och barn.(12)

5. Primär prevention

Hittills finns inget vetenskapligt stöd för att levnadsvanor påverkar risken för PHPT. (13)

6. Ärftlighet

6.1 Primär hyperparatyreoidism

Rekommendation

Molekylärgenetisk utredning bör erbjudas patienter med risk för genetisk predisposition för primär hyperparatyreoidism (PHPT) samt patienter med misstänkt familjär hypokalcurisk hyperkalcemi (FHH):

- Diagnos PHPT före 40 års ålder
- Två eller fler tumörer associerade med MEN1 (PHPT, endokrina pankreas, hypofys)
- Multiglandulär sjukdom
- Paratyreoideacancer
- Diagnos före 50 års ålder med nära släkting som diagnostiserats före 50 års ålder
- Analys av genpanel rekommenderas framför singelanalys såvida inte frågeställning rör en distinkt definierad mutation. Paneler för analys föreslås innefatta *MEN1*, *CDC73*, *RET*, *CDKN1B*, *GCM2* samt i vissa fall för konfirmering av kliniskt suspekt FHH, *CASR*, *GNA11* och *AP2S1*.

Molekylärgenetisk utredning initieras av endokrinkirurgisk/endokrinologisk specialist. Om en genetisk orsak till PHPT påvisas rekommenderas remiss till enhet med specialkompetens för genetisk vägledning och familjeutredning samt hjälp med kontroller till anlagsbärare. Undantag gäller för FHH, se nedan.

Om det finns flera familjemedlemmar med PHPT före 40 år utan att en genetisk orsak har påvisats i familjen, kan remiss för en fördjupad bedömning också övervägas.

Stark rekommendation.

6.2 Grund för rekommendation

Ärftliga former av PHPT beräknas utgöra 10% av alla fall och förekommer antingen isolerat eller som del i mer komplexa syndrom (se tabell 4.1).^(14, 15) De flesta diagnostiseras före 30 års ålder. Resultatet av den genetiska analysen får tydliga diagnostiska och terapeutiska implikationer på valet av behandlingsstrategi och uppföljning. Familjehistoria bör alltid efterfrågas vid PHPT. *Next generation sequencing* (NGS) har gjort det möjligt att simultant testa för olika mutationer. Det medför att man, i de fall det inte föreligger klar familjehistoria och/eller definierad mutation, med fördel väljer ett DNA-test som innehåller en panel av kända mutationer och även innefattar differentialdiagnosen familjär hypokalcurisk hyperkalcemi, FHH.⁽¹⁶⁾ Paneler för analys föreslås innefatta *MEN1*, *CDC73*, *RET*, *CDKN1B*, *GCM2*, *CASR*, *GNA11* och *AP2S1*. Somatiska mutationer är vanliga i paratyreoideaadenom och kan inte utgöra grund för diagnos av ärftlig sjukdom.⁽¹⁷⁾ Idag kan alla analyser genomföras inom Sverige.

6.2.1 Multipel endokrin neoplasi

Den vanligaste ärftliga formen av PHPT är multipel endokrin neoplasi typ 1 (MEN 1), som orsakas av autosomt dominant nedärvd mutation av *MEN1*-genen. MEN 1 kännetecknas av endokrina tumörer i paratyreoidea, hypofysens framlob och endokrina pankreas. Den kliniska bilden varierar och syndromet är även associerat med ökad förekomst av neuroendokrina tumörer i thymus och lunga, binjurebarkshyperplasi, lipom, kutana angiofibrom, andra bindvävstumörer, meningeom och bröstcancer.(18, 19) Ingen genotyp-fenotyp-korrelation har hittills identifierats. Kombinationen PHPT och hypofysadenom faller sällan ut med positiv mutationsanalys.(20) Samtliga paratyreoideakörtlar bär på anlaget men tillväxer assymetriskt. Det kirurgiska ingreppet bör genomföras på enhet med expertis inom området. Målet med kirurgin är att uppnå normokalcemi så lång tid som möjligt med minsta möjliga komplikationsrisk.

MEN 2 är ett samlingsnamn för tre autosomt dominant nedärvda syndrom orsakade av mutation i den så kallade *RET* (rearranged during transfection)-genen; MEN 2A, MEN 2B och familjär medullär tyreoidcancer. Syndromen kännetecknas av tydlig koppling mellan genotyp och fenotyp och innefattar i första hand medullär tyreoidcancer och feokromocytom samt, för MEN 2B, neurinom i slemhinnor. PHPT kan ingå i MEN 2A men är inte associerad med MEN 2B. Den första manifestationen vid MEN 2A är oftast medullär tyreoidcancer och det finns inget skäl för profylaktisk paratyreoidektomi utan endast extirpation av eventuella adenom.

MEN 4 är en mycket ovanlig form, som orsakas av mutation av *CDKN1β* och liknar MEN 1 med debut i ung ålder.(21)

6.2.2 Hyperparatyreoidism-jaw tumor

Hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) orsakas av mutation av *CDC73* som kodar för parafibromin, ett protein med antiproliferativ aktivitet. Syndromet nedärvs autosomt dominant och domineras av PHPT men tumörer och cystor i käkar, uterus och njurar kan förekomma. Till skillnad från övriga nedärvda former av PHPT orsakas HPT-JT ofta av ett singeladenom och paratyreoideacancer förekommer i upp till 20% av fallen.(22, 23) Immunhistokemisk analys av parafibrominuttryck kan underlätta värdering av anamnes och kliniska fynd. Intakt parafibromin talar mot *CDC73*-mutation som orsak till PHPT.(24)

6.2.3 Familjär isolerad hyperparatyreoidism

Familjär isolerad hyperparatyreoidism (FIHP) är ett samlingsnamn för hyperparatyreoidism utan koppling till andra endokrina tumörer. Den kan vara en variant av MEN 1/MEN 4 eller orsakas av patogena varianter i *GCM2*.

6.2.4 Familjär hypokalcurisk hyperkalcemi

Familjär hypokalcurisk hyperkalcemi (FHH) är ett tillstånd med nedsatt känslighet för kalcium i paratyreoidea och njure, vilket medför mild hyperkalcemi och nedsatt utsöndring av kalcium i urinen. FHH ger normalt inte symtom och paratyreoidektomi påverkar inte tillståndet. Genetisk testning är i första hand ämnad att identifiera mutation för att undvika onödiga operationer. Mutation kan påvisas i *CASR* (2/3), *AP2S1* (>5%) och *GNA 11* (5%). Tillståndet karakteriseras av mild hyperkalcemi med ingen eller måttlig P-PTH-stegring, hypokalcuri och normalt fosfat. Kalciumnivån är förhöjd från tidig ålder och kvarstår oförändrad över tid. Om båda föräldrarna bär anlaget riskerar barnet att födas med neonatal svår hyperparatyreoidism där total paratyreoidektomi krävs för överlevnad. Där

släktgifte förekommer är det därför viktigt med genetisk vägledning. Kombinationer av FHH och PHPT kan förekomma.(25, 26)

6.3 Ärftliga syndrom associerade med primär hyperparatyreoidism och familjär hypokalcurisk hyperkalcemi

Tabell 1. Ärftliga syndrom associerade med primär hyperparatyreoidism och familjär hypokalcurisk hyperkalcemi

Tillstånd	Relevanta gener	Penetrans	Associerade tumörer och tillstånd
MEN* 1	<i>MEN1</i>	90%	Hypofys, EPT**, neuroendokrina tumörer i thymus och lunga, binjurebarkshyperplasi, lipom, angiofibrom, bröstcancer
HPT-JT ***	<i>CDC73</i>	80% 15% cancer	Käkar, njurar, uterus
MEN 2A	<i>RET</i>	80%	Medullär tyreoidcancer, feokromocytom
MEN 4	<i>CDKN1B</i>	80%	Hypofys, EPT, binjurebark
FIHP	<i>GCM2, CASR, MEN1, CDKN1B</i>		Inga
FHH	<i>CASR</i> (FHH 1) 65%, <i>GNA11</i> (FHH 2) <5%, <i>AP2S1</i> (FHH 3) >5%		

*multipel endokrin neoplasi

** endokrin pankreastumör

*** hyperparatyreoidism jaw tumor

7. Symtom och kliniska fynd

Rekommendation

Diagnosen primär hyperparatyreoidism (PHPT) bör baseras helt på biokemi och kännetecknas av förhöjda kalcium- och parathormonnivåer i blodet. Sjukdomen behöver inte vara symtomgivande. Anamnesen bör omfatta familjehistoria, tidigare sjukhistoria, medicinering, symtom eller komplikationer med möjlig koppling till sjukdomen.

Stark rekommendation

7.1 Grund för rekommendation

Den kliniska bilden vid primär hyperparatyreoidism (PHPT) har förändrats genom tillgången till moderna metoder för analys av kalcium- och parathormon. Idag är de tidigare klassiska symtomen och komplikationerna kopplade till grav hyperkalcemi med uttalad skeletturkalkning och belastning på njurarna relativt ovanliga. Gastrointestinala symtom är ovanliga. Patienter med PHPT kan vara symtomfria eller presentera symtom som överlappar med andra åkommor.(27)

7.1.1 Muskuloskeletala symtom och komplikationer

PHPT ökar omsättning av såväl kortikalt som trabekulärt ben. Mellan 20 och 50% av postmenopausala kvinnor med PHPT drabbas av osteoporos och frakturfrekvensen är ökad.(28-33)

Vid PHPT ses ökning av benmarkörer relaterade till ökad benomsättning. Efter paratyreoidektomi kan ofta normalisering av benmarkörer och förbättrad bentäthet, mätt med DXA, påvisas även bland patienter med PHPT som inte utvecklat osteoporos.(34) Symtom av muskeltrötthet och svaghet i proximal muskulatur, särskilt inom nedre extremiteterna, förekommer. Den radiologiska bilden av osteitis fibrosa cystika är ovanlig men patognomont för PHPT.(35, 36)

7.1.2 Nefrologiska symtom och komplikationer

Nefrologiska symtom som polyuri, ökad törst, hyperkalcuri och nefrokalcinos rapporteras. Njursten drabbar mellan 10 och 20% av PHPT-patienter, särskilt yngre män.(37-43)

Risken för att utveckla nya njurstenar minskar efter operation men njurfunktionsnedsättning kvarstår.(37, 43, 44)

7.1.3 Neuropsykiatriska och kognitiva symtom

Symtom som trötthet, fatigue, affektiva neurotiska symtom som depression, oro, koncentrationssvårigheter, förvirring och demenssymtom förekommer vid PHPT. (45-47)

De kausala sambanden är otillräckligt kända. Evidens saknas för i vilken utsträckning neuropsykiatriska symtom förbättras efter paratyreoidektomi. Möjligheten att, i det individuella fallet, prediktera effekt av paratyreoidektomi på neuropsykiatriska symtom och kognitiv funktion är hittills begränsad.(48, 49)

7.1.4 Kardiovaskulära komplikationer

Populationsbaserade studier från Europa har visat koppling mellan PHPT och överdödlighet i kardiovaskulära komplikationer. (50-52). Resultaten är inte direkt överförbara till dagens PHPT-population med en mildare sjukdomsbild. Två nyligen publicerade stora populationsbaserade studier påvisade kvarstående överrisk för död i kardiovaskulär diagnos vid PHPT, medan den prospektiva randomiserade SIPH-studien inte påvisade ökad risk för kardiovaskulära komplikationer för PHPT-patienter som följdes utan att opereras.(6, 53, 54)

Hypertoni, endoteldysfunktion, diastolisk dysfunktion, vänsterkammarförstoring, kort QT-tid på EKG och arytmier har redovisats i ett flertal observationsstudier men med varierande grad av reversibilitet och de kausala sambanden är otillräckligt kända. Hypertonin kvarstår i de flesta fall men kan påverkas positivt efter paratyreoidectomi.(55-64)

7.1.5 Metabola rubbningar

Från populationsbaserade undersökningar har rapporterats ökad förekomst av störningar i kolhydratmetabolism som insulinhypersekretion, insulinresistens och blodfetterrubbning bland patienter med PHPT. Effekterna av paratyreoidectomi har endast studerats i begränsad omfattning och med divergerande resultat.(62, 65-70)

7.1.6 Hyperkalcemisk kris

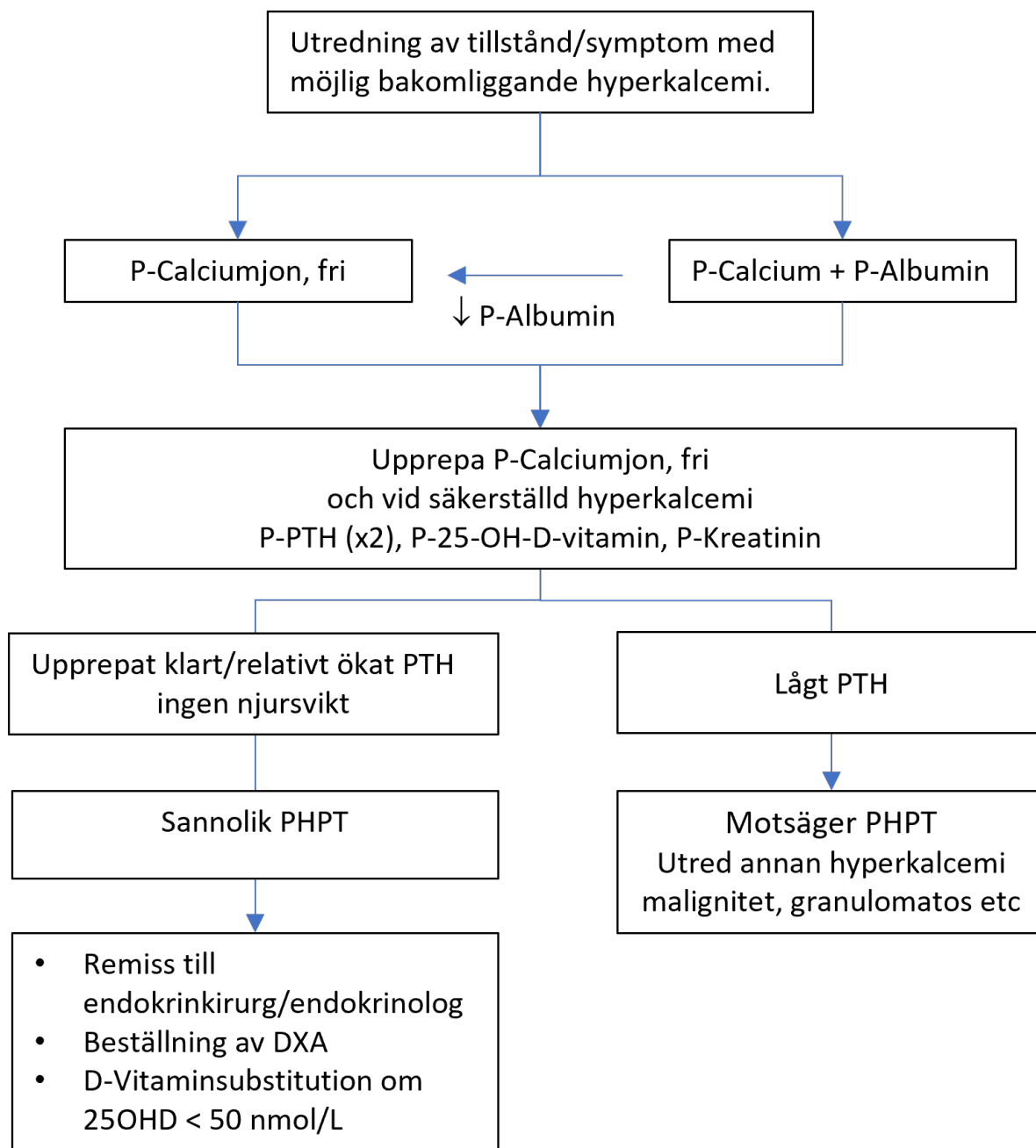
Hyperkalcemisk kris är ett ovanligt men allvarligt tillstånd som kännetecknas av multiorgansvikt med gastrointestinala (illamående, kräkning), nefrologiska (dehydrering, oliguri), kardiovaskulära (arytmi, hjärtsvikt, hypotoni) och neurologiska symtom (muskelsvaghet, konfusion, koma) och ibland med utfällning av kalcium i njurar och andra mjukdelar.(71)

7.2 Differentialdiagnoser

Se kapitel Utredning 8.1.5 till och med 8.1.7.

8. Utredning

8.1 Biokemisk utredning och bentäthetsmätning (DXA)



Figur 1. Utredning inom primärvård och annan berörd vård där hyperkalcemi kan förekomma. Calciumanalys väljs beroende på lokala förutsättningar. P-Calciumjon, fri är att föredra om analyskapacitet, logistik och provhållbarhet så medger. Vid D-vitaminbrist inleds substitution, se avsnitt 8.1.3

8.1.1 Kalciummätning

Rekommendation

Vid misstanke om hyperkalcemi bör P-Calciumjon, fri eller P-Ca i kombination med albumin mätas på vida indikationer. P-Calciumjon, fri är att föredra om analyskapacitet, logistik och provhållbarhet så medger. Om albumin är lågt och P-Ca inom övre delen av referensintervall bör P-Calciumjon, fri mätas.

Stark rekommendation.

Albuminjusterat kalcium bör inte användas vid utredning av hyperkalcemi.

Stark rekommendation

Nivå: Primärvård och annan berörd vård

Grund för rekommendation

Mätning av P-Calciumjon, fri i serum, plasma eller helblod speglar den biologiskt aktiva fraktionen av kalcium. Mätning av P-Calciumjon, fri medger större möjlighet att påvisa måttlig hyperkalcemi vid PHPT jämfört med mätning av P-Ca.(72-74) Vid uttalad hyperkalcemi är P-Ca alltid förhöjt. Då cirka 40% av kalcium i plasma är albuminbundet, kan låg albuminkoncentration maskera måttlig hyperkalcemi. Därför bör P-Calciumjon, fri mätas om albumin är lågt och totalkalcium inom övre delen av referensintervall. Internationellt används ofta formler för att beräkna albuminjusterat kalcium. Dessa formler fungerar bristfälligt i svenska förhållanden och bör inte användas vid utredning av hyperkalcemi.(75)

P-Calciumjon, fri kan anges vid patientens aktuella pH, vilket bäst speglar den fysiologiskt aktiva kalciumkoncentrationen i blodet och vävnaderna, förutsatt att analys kan utföras snarast efter provtagning. P-Calciumjon, fri kan även beräknas vid standardiserat pH (pH 7,4) vilket kan ge bättre tolkningssäkerhet vid fördröjd analys och provtransport. Båda sätten att ange P-Calciumjon, fri förekommer och kan användas. Inom sjukhusvård, där prov kan analyseras omgående, rekommenderas mätning vid patientens aktuella pH. Inom primärvård och vid längre transport kan P-Calciumjon, fri justerat till pH 7,4 ge bättre tolkningssäkerhet. Rapporterad koncentration P-Calciumjon, fri bör jämföras med ett referensintervall som verifierats för den lokalt använda metoden. Speciella rekommendationer för laboratoriemedicin finns i bilaga 20.1.

8.1.2 Biokemisk utredning av hyperkalcemi

Rekommendation

Hyperkalcemi bör bekräftas genom upprepad mätning av kalcium, i första hand P-Calciumjon, fri. Samtidigt beställs P-PTH, P-25-OH Vitamin D och P-kreatinin (inkl. eGFR). Även P-PTH bör mätas vid minst två tillfällen. (76-78)

Stark rekommendation

Nivå: primärvård och annan berörd vård

8.1.3 Biokemisk bild vid PHPT

Rekommendation

Hyperkalcemi i kombination med förhöjt eller inadekvat högt P-PTH (från mitten av referensintervall till ökat) är förenligt med PHPT. Patientgruppen bör remitteras, i första hand till endokrinkirurgisk specialistvård (alternativt endokrinologisk specialistvård) för bedömning och ställningstagande till behandling och samtidigt bör bentäthetsmätning med DXA beställas.

Stark rekommendation

Nivå: Primärvård och annan berörd vård

Grund för rekommendation

Upprepat kalcium över referensintervall bekräftar hyperkalcemi. Hyperkalcemi i kombination med tydligt och konsekvent ökat P-PTH är förenligt med PHPT. Patienter med diagnostiserad PHPT bör genomgå bentätsmätning med DXA. Klara fall bör remitteras utan att invänta resultat av DXA. Vid njursvikt försvåras diagnostiken till följd av att det kan vara svårt att skilja primär från sekundär hyperparatyreoidism och utredning bör ske i samråd med njurmedicin.(79, 80) Vid D-vitaminbrist (P-25-OH Vitamin D < 50nmol/l) inleds försiktig substitution, förslagsvis med cholecalciferol, 800Ex1.

8.1.4 Läkemedelsorsakad hyperkalcemi

Rekommendation

Läkemedelsutlöst hyperkalcemi bör övervägas som differentialdiagnos till PHPT.

Svag rekommendation

Nivå: Primärvård, annan berörd vård samt endokrinologisk specialistvård

Grund för rekommendation

Tiaziddiuretika kan orsaka lätt hyperkalcemi i kombination med normalt P-PTH. Om säker alternativ behandling kan erbjudas så kan tiazid utsättas. Normaliserat kalcium talar för tiazidorsakad hyperkalcemi. En andel av patienterna i gruppen har PHPT, som demaskerats av tiazidbehandlingen.(81)

Litiumbehandling kan utgöra bakomliggande orsak till PHPT. Litiumbehandlade PHPT-patienter handläggs som övriga. Litium bör inte utsättas, då seponering av medicineringen kan få negativa konsekvenser för patientens mående. Cirka 15% av litiumanvändare utvecklar PHPT och tillståndet är oftast irreversibelt. Den bakomliggande mekanismen är ofullständigt känd. I de flesta fallen föreligger multiglandulär sjukdom. Vid behandling med litium har urinkalciumanalys inget diagnostiskt värde och kan uteslutas.(82, 83)

8.1.5 FHH och kalciumutsöndring i urin

Rekommendation

FHH bör övervägas som differentialdiagnos. Kalciumutsöndring i urin bör mätas i den fortsatta utredningen.

Stark rekommendation

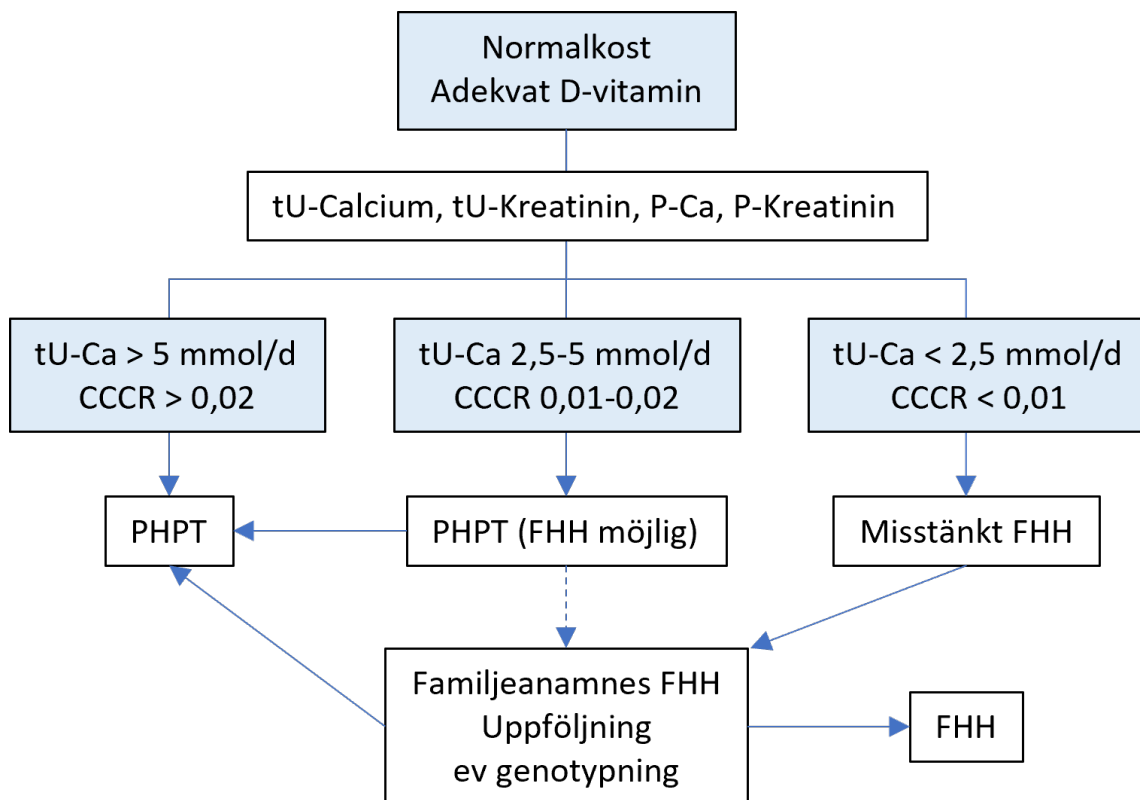
Nivå: Endokrinkirurgisk/endokrinologisk specialistnivå

Grund för rekommendation

Patienter med måttlig hyperkalcemi i kombination med inadekvat högt P-PTH kan ha PHPT men även FHH. Det är önskvärt att differentiera tillstånden eftersom FHH vanligen inte är sjukdomsassocierat och inte bör opereras. Tidigare normalt kalcium och klassiska hyperkalcemiska symtom talar för PHPT. Livslång hyperkalcemi samt släktingar med förhöjt kalcium utan sjukdom talar för FHH.(82) Dygnsutsöndring av kalcium och kreatinin i urin bör mätas för att vägleda differentiering mellan tillstånden. Patienten bör äta normalskost under urinsamlingen. Utsöndring av <2,5 mmol kalcium per dygn i urinen eller calcium-kreatinin-clearance ratio (CCCR) <0,01 talar för FHH. Utsöndring av >5 mmol kalcium per dygn i urinen eller CCCR > 0,02 talar för primär hyperparatyreoidism. Intervallen däremellan utgör gråzoner. Kalciumutsöndring i urin är svårvärderad vid tiazidbehandling (bör utsättas minst en vecka före) och D-vitaminbrist. Enligt en dansk studie är CCCR något bättre på att särskilja FHH från primär hyperparatyreoidism jämfört enbart kalciumutsöndring i urin.(84, 85) Beräkningsformel beskrivs i bilaga 21.1.2. Anamnes är viktig eftersom kalciumutsöndring i urin och CCCR har begränsade möjligheter att differentiera tillstånden och PHPT är vanligt medan FHH är ovanligt.(86)

En möjligen något effektivare algoritm för att biokemiskt diskriminera primär hyperparatyreoidism och FHH har presenterats. Den baseras på kalcium, P-PTH och osteokalcin i serum samt CCCR, men prospektiva och bekräftande studier saknas.(87)

Diagnostik av FHH kan skärpas genom genotypning av mutationer i generna *CaSR*, *AP2S1* och *GNA11*.(88) Diagnostiken beskrivs i kapitel 6.



Figur 2. Utredning av urinkalciumutsöndring.

8.1.6 Hyperkalcemi av andra orsaker

Rekommendation

Hyperkalcemi i kombination med lågt P-PTH motsäger hyperparatyreoidism och bör utredas för andra bakomliggande tillstånd till hyperkalcemi. De viktigaste är maligna sjukdomar såsom multipelt myelom, lymfom, lungcancer och maligniteter som har metastaserat till skelettet. Granulomatösa sjukdomar såsom sarkoidos, tuberkulos och svampsjukdomar kan orsaka hyperkalcemi liksom hypertyreos. Immobilisering, ökat kalkintag, mjölk-alkali syndromet med ökat kalkintag vid nedsatt njurfunktion och vitamin D-intoxikation är sällsynta orsaker till hyperkalcemi.

Stark rekommendation

Nivå: Primärvård och annan berörd vård

Denna utredningsgång ligger utanför ramen för vårdprogrammet.

8.1.7 Normokalcemisk PHPT

Rekommendation

Normokalcemisk PHPT kan övervägas som diagnosbegrepp för patienter med njursten eller andra tydliga symtom relaterade till PHPT men med normalt P-Calciumjon, fri. Koncentrationen ska dock konsekvent vara inom översta delen av referensintervall och P-PTH förhöjt vid upprepade mätningar, utan samtidig D-vitaminbrist, njurinsufficiens eller annan orsak till sekundär hyperparatyreoidism, se nedan.

Det är sällan indicerat att mäta P-PTH om kalcium är normalt (undantaget njursvikt, uppföljning efter tyreoidektomi eller vid stark misstanke om PHPT i kombination med P-Calciumjon konsekvent i översta delen av referensintervallet t.ex vid njurstenssjukdom.)

Svag rekommendation

Nivå: Primärvård och annan berörd vård

Grund för rekommendation

Diagnosgruppen normokalcemisk PHPT är omdiskuterad. Arbetsgruppen anser att åtminstone vissa patienter bör bedömas av specialist för ställningstagande till behandling.(82) Man bedömer vidare att vården överutnyttjar P-PTH-analys hos patienter med normalt P-Calciumjon, fri. P-PTH-ökning i kombination med lågt eller normalt P-Calciumjon fri återspeglar i första hand sekundär hyperparatyreoidism (njurinsufficiens, D-vitaminbrist, anorexi, kalciumfattig kost, malabsorption, fosfatrubbing samt behandling med en del läkemedel). Internationella guidelines anger eGFR < 60 ml/min/1,73 m² som gränsvärde för njursvikt.(82)

Bland läkemedel som kan orsaka PTH-stegring bör man särskilt nämna att SGLT2-hämmare, som används i allt större omfattning vid diabetes och hjärtsjukdom, påverkar fosfathomeostasen, vilket kan leda till sekundär hyperparatyreoidism. Ökande P-PTH-nivåer kan ofta observeras redan timmar/dagar efter påbörjad behandling.(89, 90) Det är fortfarande oklart om kronisk behandling med SGLT-2 hämmare har långsiktig effekt på PTH utsöndring och benomsättning.(91)

9. Multidisciplinär konferens

Multidisciplinär konferens (MDK) för beslut om behandling och uppföljning bör genomföras vid diagnos eller misstanke om paratyreoideacancer, vid arvetära former och vid differentialdiagnostiska problem att skilja PHPT och sekundär HPT. Vilka kompetensområden som bör ingå bestäms av frågeställning och lokala förutsättningar. De kan innefatta endokrin kirurgi, histopatologi, endokrinologi, onkologi, genetik, radiologi, nuklearmedicin och njurmedicin. Huvuddelen av patienter med PHPT kan handläggas utanför MDK.

10. Kirurgisk behandling

10.1 Indikationer för kirurgisk behandling

Rekommendation

- Kirurgisk behandling, paratyreoidektomi, är den enda botande behandlingen.
- Patienter med symtomgivande primär hyperparatyreoidism (PHPT), bör, oberoende av kronologisk ålder, erbjudas operation om nyttan med kurativ behandling bedöms överstiga risken med det kirurgiska ingreppet.

Stark rekommendation

Grund för rekommendation

Paratyreoidektomi innebär i de flesta fall avlägsnande av ett godartat paratyreoideaadenom. Ingreppet kan genomföras med få komplikationer och hög botandefrekvens, förutsatt att ingreppet genomförs av kirurg med god erfarenhet inom området. Botande av PHPT medför i de flesta fall normalisering av benomsättning med skelettåterhämtning, minskad risk för frakturer och njurkomplikationer.(45, 76, 77, 79, 80, 92-94) Jämfört med konservativ uppföljning eller farmakologisk terapi är paratyreoidektomi kostnadseffektivt och kan genomföras med låg komplikationsrisk även i hög ålder.(95, 96)

10.2 Klassiska symtom, komplikationer; asymtomatisk PHPT

Rekommendationer

- Paratyreoidektomi bör övervägas för alla PHPT-patienter med
 - njursten, sjunkande eGFR
 - osteoporos (T-score $\leq 2,5$ i ländrygg, höft eller distala radius) och/eller kotkompression.)

Stark rekommendation

- Patienter med PHPT utan uppenbara symtom bör erbjudas operation oavsett kalciumnivå om det bedöms att potentiell vinst av botande behandling överstiger riskerna med det kirurgiska ingreppet. Gräns för kalciumnivå kan inte definieras men höga värden stärker indikationen.

Stark rekommendation

- Neurokognitiva/ neuropsykiatriska/ neuromuskulära symtom kan vägas in i beslutet om paratyreoidektomi.

Svag rekommendation

Grund för rekommendationer

Anledningen till att remittera patient med PHPT till specialistvård är att ge fler patienter möjlighet till kurativ behandling. Värdering av symtom och nytta av paratyreoidektomi är svår. Sannolikt erbjuds idag inte alla PHPT-patienter med potentiell vinst av kurativ behandling möjlighet till kirurgi. Den varierande operationsincidensen indikerar att tröskeln för behandling varierar mellan regionerna. Ett av målen med vårdprogrammet är att erbjuda jämlik vård oavsett var i landet man bor.

Internationella konsensus rekommenderar paratyreoidektomi vid kalciumnivåer som överstiger referensintervallgränsen med 0,25 mmol/l för P-calcium, motsvarande cirka 0,12 mmol/l för P-calciumjon, fri. Kalciumnivåerna fluktuerar över tid och vid måttlig hyperkalcemi finns ingen tydlig koppling mellan kalciumnivå och symtom.(79) Hyperkalcemisk kris är en ovanlig men potentiellt livshotande komplikation.(71)

För patienter med anamnes på symtomgivande njurstenssjukdom minskar risken för nya njurstenar efter paratyreoidektomi.(37, 39, 97) Urinutsöndringen av kalcium är relaterad till skelettomsättning och njurfunktion.(98, 99) Nefrokalcinos behöver inte vara symtomgivande.(97, 100)

PHPT orsakar ökad benomsättning, mest uttalat för kortikalt ben, vilket medför minskad bentäthet. Paratyreoidektomi förbättrar bentäthet och kan normalisera frakturrisik. (31, 32, 34, 92, 95, 101-103). Kopplingen mellan PHPT och frakturrisik är ofullständigt kartlagd. PHPT kan ha underordnad betydelse för osteoporos hos äldre patienter med mild och i övrigt asymtomatisk sjukdom.(1, 104)

PHPT kan på sikt medföra risk för komplikationer men omfattningen av riskökningen är omstridd. En nyligen publicerad randomiserad studie med 10 års uppföljning kunde inte påvisa ökad risk för komplikationer med observation jämfört med operation hos en grupp symtomfria patienter.(54) En metaanalys visade däremot på signifikant ökad frakturrisik hos patienter med PHPT, vilket bekräftades i en nylig svensk populationsbaserad studie som även visade på riskminskning efter paratyreoidektomi.(6, 32)

Patienter som inte genomgår paratyreoidektomi bör följas med årlig kontroll av kalciumnivå och njurfunktion samt periodisk bentäthetsmätning.

Patienter med PHPT påtalar ofta symtom som trötthet, fatigue, störd nattsömn, depression, oro, koncentrationssvårigheter, muskelsvaghet och demenssymtom. De utnyttjar antidepressiv medicinering och benzodiazepiner i högre utsträckning än bakgrundsbefolkningen. Den kausala kopplingen är svår att prediktera eftersom symtomen inte är specifika för PHPT.(48, 49, 77, 79, 105-109)

Gastrointestinala symtom som förstoppning, anorexi, magsår och pankreatit har historiskt kopplats till PHPT och associerats med höga kalciumnivåer.(47, 110-113)

I nuläget saknas evidens för att kardiovaskulära riskfaktorer ska vägas in i beslut om paratyreoidektomi. Paratyreoidektomi är en säker behandling med liten komplikationsrisk även för patienter med kardiovaskulär komorbiditet. Resultat från epidemiologiska, kliniska och experimentella studier har visat koppling mellan primär hyperparatyreoidism och kardiovaskulära riskfaktorer.(50, 52, 55, 63, 79) Positiva effekter efter paratyreoidektomi har redovisats men kausala sambanden är otillräckligt klarlagda. Såväl kalcium som PTH har tillskrivits vasoaktiva, inotropa och aterogena effekter. Hypertoni, som är en oberoende riskfaktor för kardiovaskulära komplikationer, verkar i de flesta fall kvarstå efter paratyreoidektomi.(64, 69, 114-116)

10.3 Preoperativ lokalisering vid kirurgi

Rekommendation

- Preoperativ lokalisering bör övervägas vid planering av all paratyreoideakirurgi
- Preoperativa lokaliseringsundersökningar bör beställas av paratyreoideakirurg eller endokrinolog med regional kunskap om kvalitet och tillgänglighet för aktuella undersökningsmetoder.
- Ultraljud rekommenderas för att lokalisera patologiska paratyreoideor och för att värdera samtidiga tyreoidaeförändringar.
- Ytterligare lokaliseringsundersökningar utöver UL kan övervägas utifrån regionala förutsättningar och bör övervägas vid negativ eller osäker lokalisering.
- Vid negativ preoperativ lokalisering kan man i samråd med patienten överväga ytterligare lokaliseringsundersökningar vid enhet med hög erfarenhet.

Stark rekommendation

Grund för rekommendation

Preoperativ lokalisering är en förutsättning för fokuserad paratyreoideakirurgi.(117-119) Positiva undersökningar selekterar patienter med adenom, då multiglandulär sjukdom oftare resulterar i negativ preoperativ lokalisering. (120, 121) Möjlighet att lokalisera ektopiskt beläget adenom ökar chansen till goda kirurgiska resultat även vid planerad bilateral kirurgi. Inför reoperation av PHPT bör preoperativ lokalisering alltid ske.(122)

Indikation för lokaliseringsundersökningar är för att kunna planera kirurgin optimalt. Diagnostik av PHPT baseras på biokemi, och lokaliseringsundersökningar bidrar inte till att verifiera eller utesluta diagnosen.(123, 124) Inte heller för att ange indikation för kirurgisk behandling bidrar lokaliseringsundersökningar med tanke på förekomsten av multiglandulär sjukdom som ofta har negativ lokalisering preoperativt. Lokal kunskap om resultaten av tillgängliga undersökningar optimerar val av utredning.(125)

Ultraljud (UL) utfört av undersökare dedikerad för paratyreoidealokalisering har hög sensitivitet och specificitet för att identifiera paratyreoideaadenom, men lägre för multiglandulär sjukdom.(119, 126) Samtidig förekomst av multinodös struma försämrar lokaliseringsresultaten. Bättre preoperativ diagnostik med identifiering av tyreoidanodulus före paratyreoidektomi ökar chansen för optimal kirurgi vid samtidig tyreoidatumör och minskar frekvensen av tyreoidakirurgi för benign sjukdom.

Då tillförlitligheten av lokalisering med UL varierar mellan undersökare och beroende på patientrelaterade faktorer, bör man överväga ytterligare lokaliseringsmetod vid avsaknad av eller vid tveksamma fynd. Studier har visat att kombination av UL med erfaren undersökare och ytterligare lokalisering med annan metod är den mest kostnadseffektiva strategin. Det finns lång erfarenhet av ⁹⁹Tc-sestamibiscintigrafi i alla regioner, som bör övervägas som komplement till UL. ⁹⁹Tc-sestamibiscintigrafi har varit den mest använda lokaliseringstekniken i de flesta regioner, och utförs idag vanligen i form av en kombination av två modaliteter (hybridavbildning) inkluderande SPECT och DT. Kunskap om den egna regionens metoder och resultat bör finnas.(125) Vid mediastinal körtel, djup dorsal lokalisering, eller vid ospecifikt ultraljudsfynd bidrar sestamibi till säkrare positivt resultat jämfört med bara UL.(127) Kombination av UL och ⁹⁹Tc-sestamibi SPECT har i prospektiv studie visat bättre kirurgiskt resultat än bara UL.(118)

Vid jämförelse av olika lokaliseringsmetoders prestanda är en medvetenhet om adenomvikten och frekvensen multiglandulär sjukdom hos den studerade populationen viktig, då den har en avgörande

inverkan på resultaten.(128-130) En serie om 3 studier av olika protokoll avseende ^{99}Tc -sestamibi SPECT/DT har visat att metoden erhåller god avvägning mellan patientstråldos och lokaliseringsprestanda om SPECT kombineras med diagnostisk DT inkluderande en fas utan kontrastmedel (nativfas) och en kontrastfas (företrädesvis en artärfas). Metoden erhåller då en (per lesion) sensitivitet på 90% och en specificitet på 98% för kohort med median adenomvikt på 340 mg och en frekvens av multiglandulär sjukdom på 6–8%.(128, 129, 131) Denna lokaliseringsmetod praktiseras idag på flera orter i Sverige (Stockholm, Uppsala, Örebro, Umeå m.fl).

Metaanalyser av studier har visat att UL har en sensitivitet på mellan 76-80% (125, 132), 4D-DT (flerfas datortomografi) 73-85% (133-136), ^{99}Tc -sestamibi SPECT 66-79% (125, 137), ^{99}Tc -sestamibi SPECT/DT (utan administrering av jodkontrast) 68-88% (135, 137-139) och ^{11}C -metionin PET/DT har en känslighet runt 69-86 % (140-143). En relativt ny metod, ^{18}F -fluorokolin PET/DT har visat mycket lovande resultat med sensitivitet på 89–92% i metaanalyser.(134, 143-146) Viktigt i detta sammanhang är vetskap om att PET-metoderna huvudsakligen studerats på patienter där sedvanlig avbildning med UL och olika varianter av ^{99}Tc -sestamibiscintigrafi inte kunnat lokalisera något adenom. Randomiserad fas III-studie jämförande ^{99}Tc -sestamibi SPECT/DT och ^{18}F -fluorokolin PET/DT pågår (Apache II)(147). Utfallet av denna studie är viktig då ^{18}F -fluorokolin kan komma att ersätta ^{99}Tc -sestamibi som huvudsakligt spårämne på centra som har tillgång till detta. I Sverige utförs redan på några håll enstaka ^{18}F -fluorokolin-undersökningar (bland annat i Örebro och Jönköping, Lund och i Stockholm). ^{11}C -metionin PET/DT finns att tillgå i Uppsala och Stockholm.

Generellt är resultaten för alla lokaliseringsmetoder avsevärt sämre vid multiglandulär sjukdom och känsligheten reduceras ofta till runt 60–70 % per lesion och per patient (samtliga lesioner hos en patient) till 30–40%. Sensitiviteten per patient minskar med ökande antal lesioner hos patienten. (129, 148-150)

Vid negativ lokalisering ökar risken för persisterande sjukdom efter operation, även vid bilateral exploration. Majoriteten av patienter med negativ lokalisering har ett adenom, även om risken för multiglandulär sjukdom är större när positiv lokalisering saknas.(120)

10.4 Operation

Rekommendationer

- Paratyreoidektomi ska genomföras av kirurger vid kliniker med god erfarenhet av utredning och behandling av PHPT.
Stark rekommendation
- Fokuserad eller ensidig paratyreoidektomi (Minimalinvasiv paratyreoidektomi, MIP) rekommenderas för patient utan ökad risk för multiglandulär sjukdom vid preoperativt lokaliserad förstörd bisköldkörtel.
Vid klar preoperativ lokalisering av patologisk paratyreoidea hos patienter utan misstanke om multiglandulär sjukdom kan man välja att avstå från intraoperativ PTH mätning (IOPH).
Svag rekommendation
- Vid osäker preoperativ lokalisering bör bilateral bisköldkörtelexploration, alternativt fokuserad eller ensidig paratyreoidektomi med IOPH, utföras.
Stark rekommendation
- Användning av intraoperativ nervmonitorering vid paratyreoideakirurgi rekommenderas i första hand vid reoperation för persisterande eller recidiverande PHPT, eller vid tidigare

sköldkörtelkirurgi.

Svag rekommendation

- Trombosprofylax är inte indicerat i samband med paratyreoideakirurgi, men bör övervägas för patienter med egna riskfaktorer för trombembolism, vid utvidgad tumörkirurgi, eller vid långvariga operationer.

Svag rekommendation

- Antibiotikaproylax vid operation för PHPT är inte indicerat hos patienter med normalt immunförsvar.

Stark rekommendation

- Vid minimalinvasiv eller ensidig kirurgi kan dagkirurgi övervägas.

Stark rekommendation

- Inför operation av persisterande eller recidiverande PHPT efter bilateral operation bör otvetydig lokalisering finnas. Operatören bör eftergranska tillgängliga lokaliseringsundersökningar inför operationen. Intraoperativ nervmonitorering bör övervägas vid operation i tidigare explorerat område. Remiss till enhet med hög kompetens bör övervägas vid dessa operationer.

Stark rekommendation

Grund för rekommendationer

Internationella studier påvisar att risken för komplikationer och för persisterande hyperparatyreoidism är högre efter operation vid enheter som opererar få patienter.(91, 151, 152)

MIP, förutsatt tydlig preoperativ lokalisering, har lika bra resultat som bilateral exploration. Risken för postoperativ hypokalcemi är lägre vid MIP jämfört med bilateral exploration.(118, 153, 154) MIP utförs med medial eller lateral approach. Lateral access kan underlätta vid dorsalt belägna bisköldkörtlar. Oftast sker MIP i narkos, men operation i lokalanestesi och cervikal blockad kan också väljas.

Ökad risk för multiglandulär sjukdom finns vid negativa preoperativa lokaliseringsundersökningar eller där dessa undersökningar anger fynd av flera förstörade bisköldkörtlar, vid släktanamnes på hyperparatyreoidism, eller vid litiummedicinering. Multiglandulär sjukdom finns hos cirka 15% av patienter med PHPT, och eventuell förekomst av detta bör övervägas vid planeringen av kirurgi. Vid ovanstående tillstånd rekommenderas bilateral exploration i första hand. Vid litiuminducerad HPT kan fokuserad operation med IOPTH övervägas då knappt hälften av dessa har ett enstaka adenom.(155-157) Tidigare riktlinjer som rekommenderar IOPTH vid fokuserad kirurgi har börjat ifrågasättas, och vid International Workshop Primary Hyperparathyroidism 12 juni 2021 bedömdes att rutinmässig IOPTH vid två konkordanta preoperativa lokaliseringsstudier inte är nödvändigt.(158-160)

Risken för permanent nervus recurrens-skada vid primärkirurgi för HPT är mindre än 1 procent.(161) Data om nervmonitorering vid paratyreoideakirurgi är begränsat, men talar inte entydigt för en nytta av rutinmässig IONM vid förstagångsoperation.(162) Vid större adenom utgående från övre paratyreoidea, eller vid andra nervnära lokaliseringar kan IONM övervägas. Vid reoperation bör IONM användas.

Frekvensen tromboembolism efter paratyreoideakirurgi är mycket låg. Nyttan av trombosprofylax överväger inte risken för blödning annat än hos patienter med identifierade riskfaktorer för

tromboembolism. Randomiserad studie och metaanalyser har inte visat vinst av rutinmässig antibiotikaproxylax vid paratyreoideakirurgi.(163-165)

En ökande andel av patienter av med PHPT opereras i dagkirurgi, framför allt internationellt. För utvalda patienter utan riskfaktorer kan detta ske med rimligt god säkerhet om observation om minst 6 timmar erbjuds.(166-168) Lokala förutsättningar som närhet och tillgänglighet till vård vid oväntade komplikationer ingår i riskvärderingen.

Reoperation har högre komplikationsfrekvens och risk för persisterande hyperparatyreoidism. Detta på grund av ökad risk för ektopisk lokalisering samt förändrade anatomiska förhållande efter tidigare kirurgi. Noggrann utvärdering av operationsindikation, tidigare operation och operationsresultat, kontroll av stämbandsrörlighet, samt utnyttjande av god preoperativ lokaliseringsteknik, ökar chansen till goda resultat.(169, 170)

11. Primär hyperparatyreoidism hos barn

Rekommendation

Barn med primär hyperparatyreoidism (PHPT) bör skötas av specialister med erfarenhet av denna sjukdom hos barn, inkluderande ärftlighet, lokaliseringsutredning och operation.

Svag rekommendation

Grund för rekommendation

PHPT är sällsynt hos barn, med en incidens på 2–5/100 000 och skiljer sig delvis jämfört med tillståndet hos vuxna. Barn med PHPT har oftast symtom, skelettpåverkan eller njursten.(77) Symtomen kan bestå av trötthet, depression, huvudvärk, viktnedgång, illamående och buksmärtor.(171)

Kunskapsunderlaget om dessa barn är litet. Antalet studier är få med ett mindre antal patienter per studie, och är samlade under en lång tidsperiod då framför allt genetiska analyser ofta saknats.

Hittills har man räknat med ärftlig sjukdom hos cirka en tredjedel av barnen men den andelen kommer sannolikt att öka genom förbättrad möjlighet till diagnostik i takt med utvecklingen av genetiska analysmetoder. Fördelningen mellan könen är jämn, möjligen med en lätt övervikt för flickor.

De flesta barnen har ett adenom (70–80%). Multiglandulär sjukdom förekommer framför allt hos barnen med känd ärftlighet eller identifierad mutation. Paratyreoideacancer förekommer sällsynt, både sporadiskt och hereditärt.(172)

De yngsta barnen med hyperparatyreoidism har i stor andel ärftlighet och mutation i CASR eller relaterade gener orsakande FHH, medan de äldre barnen och tonåringarna har sporadisk sjukdom (cirka 60%) eller mutation i MEN1, RET, CDC73 eller CDKN1B, (sammanlagt cirka 40%).(173)

Vid avsaknad av känd ärftlighet eller mutationer har minst 86–90% singeladenom.

Från att tidigare oftast ha blivit opererade med bilateral exploration, har en ökande andel av barnen opererats med fokuserad paratyroidektomi i senare studier.(174) Argument för det är låg risk för multiglandulär sjukdom vid avsaknad av känd ärftlighet och negativa mutationsanalyser.

12. Primär hyperparatyreoidism hos gravida

Rekommendation

Vid känd primär hyperparatyreoidism (PHPT) bör graviditet undvikas före kurativ kirurgi. Om PHPT diagnostiseras under graviditet bör behandlingsbeslut baseras på symtom och individuell riskprofil. Kirurgisk behandling genomförd under andra trimestern är förstahandsalternativ och rekommenderas för alla med P-Calciumjon, $\text{fri} > 0,12 \text{ mmol/l}$ över lokala referensintervallets övre gräns. Preoperativ lokalisering bör begränsas till ultraljud. Konservativ uppföljning bör innefatta monitorering av P-Calciumjon, fri och eGFR var fjärde vecka. Den nyfödda/e bör övervakas med kontroll av P-Calciumjon, fri varannan dag första veckorna efter födseln. Vid hypokalcemi bör aktiv D-vitaminbehandling övervägas. Paratyreoidektomi som uppskjutits under graviditeten bör genomföras inom närmaste veckorna efter partus, då risk för ökad benresorption med sänkt BMD föreligger under amningsperioden.

Svag rekommendation

Grund för rekommendation

Rekommendationerna ovan baseras på konsensus från en europeisk expertgrupp.(175). Då det inte finns någon RCT som stöd för behandlingsbeslut, grundas rekommendationerna på begränsad evidens från i huvudsak observationsstudier. Prevalensen av PHPT under graviditet är okänd. Incidensen av PHPT har uppskattats till 8/100 000 för kvinnor i fertil ålder. PHPT under graviditet är sannolikt ett underdiagnostiserat tillstånd, där hög andel av rapportering av komplicerade fall medför risk för publication bias.(176) Internationellt konsensus rekommenderar mätning av P-Calciumjon, fri vid åtminstone ett tillfälle under tidig graviditet men genomförs hittills inte rutinemässigt i Sverige. (175)

PHPT i samband med graviditet medför ökade risker för mor och barn och bör handläggas inom specialistvård. Under graviditeten överförs aktivt cirka 30 gram kalcium från modern till fostret, varav huvuddelen i tredje trimestern. Hög kalciumnivå hos modern kan hämma fetal och neonatal paratyreoideafunktion, med risk för hypokalcemi och tetani i nyföddhetsperioden. Strypt överföring av kalcium efter partus kan även medföra risk för hyperkalcemisk kris hos modern.(177) Symtom som fatigue, törst och hyperemesis kan misstolkas som graviditetssymtom. Bland rapporterade maternella komplikationer märks njursten, pankreatit, polyhydramnios och preeklampsi. Bland fetala komplikationer märks missfall och tillväxthämning. Risken för komplikationer har kopplats till grad av hyperkalcemi.(178)

För diagnostik av PHPT under graviditet måste P-Calciumjon, fri mätas, då plasmavolymen expanderar och P-Ca sjunker under graviditet. P-PTH sjunker under graviditet och är ofta supprimerat medan 25(OH)D är oförändrat och 1,25(OH)₂D två-tre gånger högre än normalt. Därigenom ökar absorptionen av kalcium och sekundärt därtill även urinutsöndringen. Det medför att differentialdiagnostik avseende FHH förutsätter genetisk testning och utvärdering av förstagradsläktingar, se kapitel 6.(179) I cirka 90% av fallen föreligger sporadisk PHPT orsakad av ett paratyreoideaadenom. Hereditär utredning är viktigt för att utesluta FHH men också då hereditär koppling inverkar på val av kirurgiskt ingrepp. Preoperativ lokalisering begränsas till ultraljud för att inte exponera fostret för radioaktiv strålning.

Kirurgisk behandling genomförd under andra trimestern anses vara förstahandsval med rapporterad minskning av fetala komplikationer jämfört med konservativ uppföljning och senarelagd operation även för asymtomatiska fall. D-vitaminbehandling under graviditet anses säker. Studier på människa har inte påvisat att D-vitaminbehandling under graviditet skulle medföra risk för fostret.(180) Även operation under tredje trimestern har rapporterats utgöra ett säkert och effektivt alternativ till konservativ uppföljning.(181, 182) Konservativ behandling innefattar adekvat vätskeintag och monitorering med kontroll av P-Calciumjon, fri och eGFR minst var fjärde vecka. Medicinsk behandling undviks. Såväl calcimimetika som bifosfonater passerar placenta och säkerhetsaspekter är otillräckligt utvärderade. Kalcitonin passerar inte placenta men effekten avklingar efter få dagar genom takyfylaxi.

13. Paratyreoideacancer

Rekommendation

Misstanke om paratyreoideacancer bör väckas vid palpabel paratyreoideatumör, som mäter mer än 3 cm eller vid uttalad hyperkalcemi kombinerad med uttalad P-PTH-stegring. Kirurgiskt avlägsnande av intakt tumör är den enda kurativa behandlingen, vilket kan kräva medtagande av intilliggande vävnad. Profylaktisk lymfkörtelutrymning är inte motiverad. Patient med misstänkt eller konstaterad paratyreoideacancer bör hänvisas till högspecialiserad enhet för individualiserad behandling och uppföljning. Genetisk analys är indicerad vid paratyreoideacancer.

Svag rekommendation

Grund för rekommendation

Paratyreoideacancer är mycket ovanligt och beräknas utgöra <1% av all PHPT. Incidensen har uppskattats till 11 fall per 10 miljoner. Paratyreoideacancer är lika vanligt hos män som hos kvinnor. Tumörstorlek och metastasering är starka prognostiska riskfaktorer.(183) Femårsöverlevnaden för patienter med fjärrmetastasering vid diagnos har beräknats till 16%, vilket ska jämföras med 87% för patienter med lokal eller regional tumörutbredning.(184) Paratyreoideacancer är nästan alltid hormonellt aktiv. Kliniska karakteristika utmärks av skelett- och njurpåverkan, kardiovaskulära och neurokognitiva symtom, ibland hyperkalcemisk kris.(184, 185) I upp till hälften av fallen är tumören palpabel, vilket i kombination med körtelstorlek > 3 cm, uttalad hyperkalcemi (>3 mmol/L) och P-PTH-stegring (ofta minst 3 gånger över övre referensintervallsgränsen) bör väcka misstanke om paratyreoideacancer.(183) I de flesta fallen kan diagnosen ställas först postoperativt efter tumörexstirpation, se bilaga 22.2.

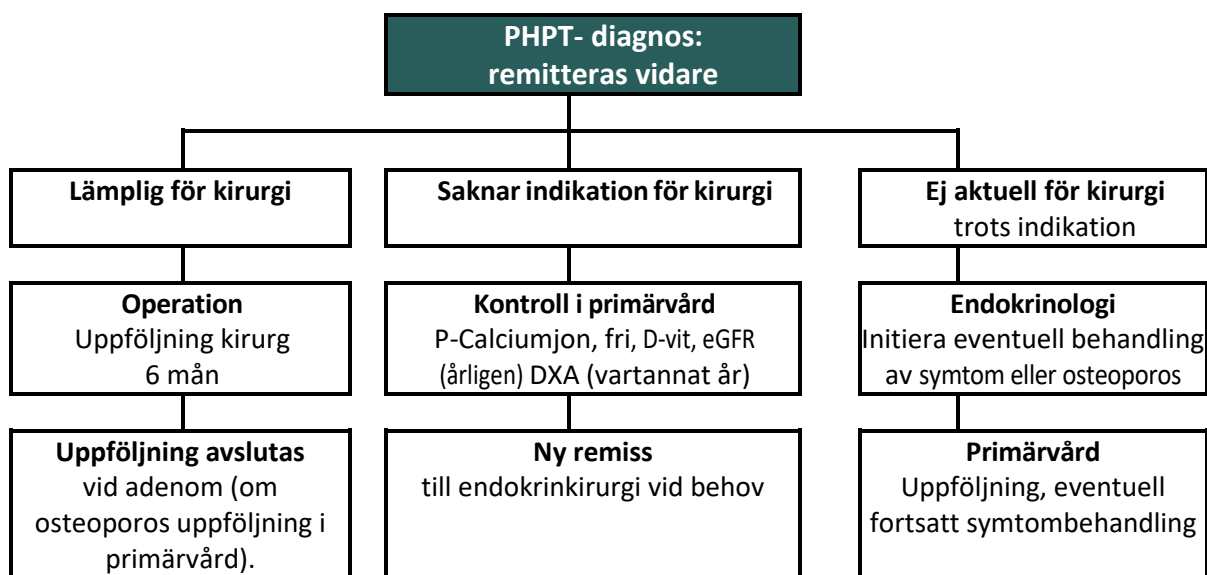
I operationssåret kan tumören te sig hård, gråaktig i färgen och ibland med överväxt på intilliggande tyreoida, lymfkörtlar eller tymus, som måste tas med för att tumören ska avlägsnas med intakt kapsel.(186) I en studie, baserad på 555 patienter med paratyreoideacancer som diagnostiserats under åren 2004-2015 i USA, påverkades inte överlevnad av mer omfattande radikal kirurgi.(187) Profylaktisk lymfkörtelutrymning har inte visats påverka recidivrisk eller överlevnad och bedöms inte motiverat.(184, 187)

I de flesta fall förekommer paratyreoideacancer sporadiskt och i en körtel men kan vara del i HPT-JT och familjär isolerad hyperparatyreoidism; enstaka fall med MEN1 och MEN2A har rapporterats, se kapitel 6. Genetisk analys är indicerad i alla fall av paratyreoideacancer. Mutation eller inaktivering av

tumörsuppressorgenen *CDC73* som kodar för tumörsuppressorproteinet parafibromin kan även förekomma isolerat i tumören, så kallad somatisk mutation, vilket kan utnyttjas diagnostiskt då mutationen sällan förekommer i benigna paratyreoideaadenom (<1%).(188) Bortfall av parafibromin i PAD ska väcka misstanke om mutation, vilket motiverar gensekvensering.(188, 189) *CDC73*-mutation kan vara kopplat till andra mutationer som kan utgöra potentiella behandlingstargets. Gensekvensering kan vara motiverad även utan bortfall av parafibromin eftersom vissa *CDC73*-mutationer förekommer utan bortfall av parafibromin.

Patienter med misstänkt eller säkerställd paratyreoideacancer bör hänvisas till högspecialiserad enhet och behandlingen individualiseras på basen av histopatologiska och molekylärbioologiska kriterier. Uppföljningen bör omfatta regelbunden kontroll av P-Calciumjon, fri och P-PTH två gånger per år första tre åren. Extern strålbehandling eller kemoterapi rekommenderas inte som adjuvant behandling. Olika typer av cytostatika har prövats men kirurgi är förstahandsbehandling vid resektabelt recidiv. Medicinsk behandling inriktad mot symtomatisk lindring av hyperkalcemirelaterade symtom inkluderar bland andra cinacalcet, denosumab, bisfosfonater och hemodialys. Sorafenib har rapporterats ha effekt i enstaka fall av recidiverande och metastaserad sjukdom. Fokus ligger nu på gensekvensering med förhoppning om att identifiera potentiella behandlingstargets med möjlighet att inkludera patienter med paratyreoideacancer i kliniska studier baserade på precisionsmedicin.(190, 191)

14. Uppföljning efter kirurgisk behandling och konservativ uppföljning



Figur 3. Beskrivning av vårdprocess efter diagnos

14.1 Postoperativ uppföljning och behandling

Rekommendation

Förutom peroperativ PTH-analys rekommenderas enbart monitorering av P-Calciumjon, fri för postoperativ uppföljning. Efter botande kirurgi, definierad som fullständigt normal kalciumnivå efter 6 månader, kan uppföljningen av HPT avslutas. Opererande klinik ansvarar för att uppföljning sker fram till dess samt att patient med osteoporos återremitteras till primärvården. Patient med ärftlig sjukdom eller paratyreoideacancer bör följas på specialistklinik. Patient med multiglandulär sjukdom eller atypiskt paratyreoideaadenom följs, beroende på komplexitet och kompetens, antingen på specialistklinik eller inom primärvården, i det senare fallet med tydlig rekommendation om hur uppföljningen ska ske.

Postoperativ behandling med kalcium och/eller vitamin D bör ges för skelettåterhämtning vid hypokalcemi och *hungry bone syndrome* (urkalkat skelett, "hungrigt" på kalcium).

Vid misstanke om recidiv remitteras patienten åter till endokrinkirurg efter komplettering med biokemisk utredning enligt kapitel 8, figur 1 (P-Calciumjon, fri och P-PTH).

Starka rekommendationer

Grund för rekommendation

Efter initial sänkning stiger ofta P-PTH postoperativt och är förhöjt i cirka 50% av fallen 6 veckor postoperativt för att därefter normaliseras under första året.(34) Recidiverande PHPT definieras som återkomst av hyperkalcemi efter normokalcemisk intervall i mer än 6 månader efter paratyreoidektomi. Risken för recidiv av PHPT efter botande kirurgi vid singeladenomsjukdom är låg.(192, 193)

Risikfaktorer för *hungry bone syndrome* är hög ålder, preoperativa kalciumvärden över 3 mmol/L, höga preoperativa P-PTH-värden, osteoporos och/eller preoperativ D-vitaminbrist. Hypokalcemin uppträder oftast först vid dag 3 eller 5 efter operation. Vid behandling med D-vitamin på grund av risk för, eller manifest postoperativ hypokalcemi, och adekvat mängd sparad paratyreoideavävnad rekommenderas i första hand kalcium i kombination med kolekalCIFEROL.(82, 194)

14.2 Uppföljning av patienter ej aktuella för kirurgi

Rekommendation

För PHPT-patienter som inte har genomgått kirurgisk behandling rekommenderas regelbundna kontroller:

- Klinisk symtomvärdering, P-Calciumjon, fri, D vitamin, eGFR → Initialt var 12:e månad.
- DXA → Initialt vartannat år eller efter individuell bedömning.

Stark rekommendation

Nivå: Primärvård

Grund för rekommendation

Patienter med asymtomatisk/mild PHPT bör följas upp med regelbundna årliga kontroller. En skandinavisk prospektiv randomiserad studie (the SIPH study) påvisade inte ökad risk för komplikationer efter 10 års uppföljning utan kirurgi för en grupp patienter med mild PHPT.(54) En tidigare amerikansk studie med 15 års observationstid visade att 37 % av patienter med asymtomatisk PHPT som följdes konservativt utvecklade indikationer för kirurgisk behandling som

förhöjning av kalciumnivån i blodet, ökad kalciumutsöndring i urinen eller försämrad bentäthet.(101)
Normokalcemisk PHPT kan övergå i hyperkalcemisk PHPT.(195)

14.2.1 Symtomgivande PHPT

Rekommendation

- Patienter med symtomgivande PHPT som inte kan eller vill genomgå kirurgisk behandling bör remitteras till endokrinolog för bedömning samt ställningstagande till medicinsk behandling med cinacalcet, se bilaga 20.3.
- Behandling med cinacalcet kan övervägas i undantagsfall i väntan på kirurgisk behandling vid höga kalciumvärden eller mycket symtom. Cinacalcet-behandling är inte indicerad vid mild hyperkalcemi eller rutinmässigt inför paratyreoidektomi.
- Behandlingen med cinacalcet bör följas upp med symptomutvärdering, förslagsvis efter 2–3 och 6 månader med beaktande av placeboeffekten.
- Vid stabil kalciumnivå efter 6 månader anpassas den fortsatta uppföljningen efter lokala förhållanden och kan ske inom primärvården eller annan berörd vård med fortsatt halvårsvis kontroll av P-Calciumjon, fri.
- Lågt BMD och hög frakturrisik bör inte utgöra indikation för behandling med cinacalcet, då i stället adekvat osteoporosbehandling bör övervägas, se kapitel 14.2.

Svag rekommendation

Nivå: endokrinologisk specialistvård samt annan berörd vård

Grund för rekommendation

Cinacalcet är inte ett likvärdigt alternativ till kirurgi.(48) Behandling med cinacalcet är inte indicerad vid mild hyperkalcemi eller rutinmässigt inför paratyreoidektomi, men kan övervägas för symptomatisk lindring vid höga kalciumnivåer till inoperabla PHPT-patienter eller vid långa väntetider till operation. Initiering av behandlingen bör ske i specialistvården. Cinacalcet är en allosterisk modulator av den kalciumavkännande receptorn (CaSR) på huvudcellerna i bisköldkörtlarna. Cinacalcet ökar känsligheten hos CaSR för extracellulärt kalcium, vilket minskar utsöndringen av parathormon (PTH) i blodet samt indirekt minskar kalciumnivån i blodet och leder till ökning av fosfatnivån.(196) Hos patienter med PHPT uppnås normalisering av kalciumnivån hos cirka 70–90 % av behandlade patienter. Den kalciumsänkande effekten är manifest inom två till tre veckor (85–90 %). Störst minskning av kalciumnivån observeras hos patienter med högre utgångsvärde av kalcium. Majoriteten av patienterna behåller behandlingseffekten under mer än fem år. Kalciumnivån stiger upp till utgångsvärde efter seponering av behandlingen.(197-199)

Behandling med cinacalcet bör följas upp med kontroll av calcium en vecka efter start eller dosjustering.

14.3 Osteoporos vid primär hyperparatyreoidism

Rekommendation

- Postmenopausala kvinnor och män över 50 år med PHPT och hög risk för osteoporosrelaterad fraktur bör opereras, men samtidigt erbjudas benspecifik behandling redan vid diagnos.
- Patienter med PHPT bör genomgå bentäthetsmätning enligt DXA i rygg, höft samt radius. Osteoporotiska värden på någon av dessa lokaler stärker operationsindikationen.
- Patienter som remitteras till primärvården för osteoporosutredning efter fraktur kan ha PHPT och bör utredas enligt tidigare algoritm.
- Indikation för farmakologisk osteoporosbehandling hos postmenopausala kvinnor och män över 50 år baseras på tidigare fraktur, övriga riskfaktorer samt bentäthetsvärden i ländrygg och höft.
- Osteoporosbehandlingen kan initieras via primärvården.
- Bentäthet bör kontrolleras med DXA vartannat år under behandlingen.

Svag rekommendation

Grund för rekommendation

Osteoporos definieras som mindre mängd normalt mineraliserat skelett med strukturella förändringar.(200) Osteoporosdiagnostik i kliniken baseras på DXA mätningar i ländrygg och höft, där lägsta värdet anger diagnos. Låg bentäthet är en riskfaktor för osteoporosrelaterade frakturer, främst kotkompression, höftfraktur, samt radius- och överarmsfraktur.(200, 201) Låg bentäthet är en del av en mera övergripande riskfaktorvärdering som ligger till grund för initiering av benspecifik behandling. Övriga starka riskfaktorer är främst

- tidigare fraktur
- hög ålder
- kvinnligt kön,
- hereditet
- peroral kortisonbehandling.(200, 201)

FRAX är ett riskfaktorbaserat verktyg som anger procentuell risk för fraktur. I FRAX modulen finns dock inte uppgifter på risk för fraktur vid PHPT och kan i dagsläget därför inte användas för patienter med PHPT.(94)

Vid PHPT påverkas benvävnaden främst genom ökad osteoklastaktivering, det vill säga stimulerad bennedbrytning. PHPT kan därför orsaka generellt ökad resorption i skelettet och medföra utveckling av sekundär osteoporos.(27) Efter framgångsrik kirurgisk behandling ökar bentätheten. Ökningen är mest uttalad första året och förbättringen är bestående men bentätheten blir inte alltid normaliserad.(34, 101, 104) För postmenopausala kvinnor och män över 50 år är det därför svårt att avgöra ifall en osteoporosutveckling orsakas av primär osteoporos, eller är en kombination med PHPT.

Både Socialstyrelsens och Läkemedelsverkets rekommendationer lyfter fram värdet av benspecifik behandling vid hög risk för fraktur och i synnerhet för sekundärpreventiv behandling efter osteoporosrelaterad fraktur.(200, 201)

Medicinsk förstahandsbehandling vid osteoporos består av antiresorptiva läkemedel såsom bisfosfonater (alendronat, zoledronat), samt som andrahandsmedel denosumab. Dessa har alla visat sig vara effektiva att förebygga fraktur vid primär osteoporos.(202-204) Frakturdata vid behandling av PHPT saknas men effekt i form av uppgång i bentäthet vid PHPT har dokumenterats för dessa läkemedel (9,10).(205, 206)

Det saknas data som visar om benspecifik behandling påverkar möjligheterna till prelokalisering eller resultatet av kirurgi. Trots avsaknad av tydliga studier gällande frakturreduktion vid kombinerad benspecifik behandling och botande kirurgi blir rekommendationen att påbörja farmakologisk osteoporosbehandling för postmenopausala kvinnor och män över 50 år med hög risk för fraktur redan vid diagnos. Behandlingen kan påbörjas i primärvården parallellt med kirurgisk utredning och behandling.

För behandlingsindikation, val av behandling samt uppföljning se bilaga 20.4

15. Omvårdnad och patientperspektiv

Rekommendation

Patienten bör erbjudas tillräcklig information om sitt hälsotillstånd och de metoder som finns för undersökning, vård och behandling, för att kunna vara delaktig i egen hälsosituation och vård.

Stark rekommendation

Nivå: Aktuell vårdnivå

Grund för rekommendation

Patientlagen (SFS 2014:821) anger att vårdgivaren ska erbjuda patienten anpassad information om bland annat diagnos, möjliga alternativ för vård, risk för biverkningar och förväntade väntetider, samt information om möjligheten att själv välja mellan likvärdiga behandlingar.

Personcentrerad vård är en grund för att patienten ska känna sig tryggare och mer delaktig kring sin hälsa. Det innebär att som profession ta sig tid att lyssna på patientens erfarenheter och mål som grund vid information och delaktighet, samt vid upprättande av en vårdplan.(207)

För patienter med primär hyperparatyreoidism (PHPT) finns idag ingen känd etablerad patientorganisation, varför vårdprogramgruppen valt att inhämta patienters upplevelser via en enkät som spridits genom vårdprogramgruppens nätverk och verksamheter i regionerna. Denna har vänt sig till personer som nyligen diagnostiserats med eller behandlats för PHPT med syftet att identifiera behov och utmaningar i kontakten med vården. Sammanfattningsvis kan utifrån svarsunderlaget utläsas att om uttryckt behov av information och stöd tillgodoses, underlättar det kontakten med vården och inger trygghet.

Patienterna beskriver i svaren ett behov av utrymme för att kunna berätta sin historia, att bli lyssnad på och få sin upplevelse och sina symtom bekräftade. Vilket beskrivs är viktigt redan i de första vårdkontaktarna, som oftast är inom primärvården. Patienterna lyfter även behov som muntlig och skriftlig information om sin diagnos, de olika stegen i behandlingen och vad de själva kan tänka på som viktiga delar att beakta. För att kunna ställa efterföljande frågor behövs kontaktuppgifter till

aktuell vårdenhet. Som framgångsfaktor beskrivs att återkoppling och uppföljning ger en ökad trygghet och delaktighet.

För patienter med komplexa vårdbehov kan ett patientkontrakt ge förutsättningar till att öka samordningen runt patienten. Patientkontrakt utgår från den enskildes behov och förutsättningar med målsättning att stärka delaktighet, tillgänglighet, samverkan och samordning. [Se Sveriges kommuner och regioner \(SKR\), Patientkontrakt.](#)

För patienter med PHPT och komplexa vårdbehov bör samordningen kring patienten i regel ske inom primärvården.

16. Sjukskrivning och rehabilitering

Rekommendation

- Ställningstagande till försäkringsmedicinskt behov såsom sjukskrivning bör ske utifrån patientens individuella behov.
- Sjukskrivning vid PHPT rekommenderas normalt endast för en kortare tid efter operation.
- Vid komplexa och långvariga behov bör en samordning ske för planering av rehabiliterande åtgärder mellan professioner, verksamheter, huvudmän och andra aktörer. En rehabiliteringsplan bör göras inom primärvården.

Stark rekommendation

Nivå: Aktuell vårdnivå

Grund för rekommendation

Sjukskrivning generellt samt bedömning av en persons arbetsförmåga ska vara individuell och utgå från den aktuella personens egna unika förutsättningar (<https://roi.socialstyrelsen.se/fmb>).

Isolerad PHPT orsakar normalt inte symtom som leder till behov av sjukskrivning. Efter kirurgi kan patienten däremot behöva vara sjukskriven en kortare period, upp till tio dagar. En patient som har en komplex situation med flera samtidigt sjukdomstillstånd och/eller svår komplikation till PHPT, som grav osteoporos eller svår njurstenssjukdom kan behöva en längre sjukskrivning och rehabilitering. Patienten bör få hjälp med detta inom primärvården.

Rehabiliteringsprocessen sammanfattas i den [generiska modellen för rehabilitering \(pdf\)](#).

17. Kvalitetsregister och kvalitetsindikatorer

17.1 Scandinavian Quality register for Thyroid Parathyroid and Adrenal Surgery (SQRTPA)

Rekommendation

Scandinavian Quality register for Thyroid Parathyroid and Adrenal Surgery (SQRTPA) är det svenska nationella kvalitetsregistret för endokrin kirurgi. Alla patienter som opereras för primär hyperparatyreoidism (PHPT) bör inkluderas.

Grund för rekommendation

Registret bildades 2004 med syftet att stödja lokalt förbättringsarbete och att beskriva utvecklingen av behandling och komplikationer inom de aktuella diagnosområdena. Det kan dessutom utgöra underlag för analys och klinisk forskning, inkluderande livskvalitet och hälsoekonomi. Registret möjliggör beräkning av väntetider från ankomst av remiss till kirurgisk enhet och tid från beslut av behandling till operation.

Registrering i det nationella vårdprogrammet är en del i kvalitetsarbetet. Data publiceras i årliga [officiella publikationer från SQRTPA](#) och finns nedladdningsbart på hemsidan. Varje registrerande enhet har direkt tillgång till sina data.

17.2 Kvalitetsindikatorer för patienter som blivit opererade

Inhämtas från kvalitetsregister (SQRTPA)

- 95% av antalet opererade patienter med PHPT bör ha blivit registrerade
- Andel patienter med PHPT som blivit botade, det vill säga med normokalcemi och andel med hypokalcemi, 6 veckor och 6 månader postoperativt
- Andel patienter med PHPT med permanent recurrens pares

17.3 Kvalitetsindikatorer för patienter som inte har opererats

Rekommendation

- Årlig utvärdering av regional operationsincidens som en del i uppföljningen av implementeringen av vårdprogrammet. En utjämnning av skillnader i operationsincidens av PHPT bör vara ett mål i väntan på identifiering av direkta utfallsmått.
- Patientkontakter bör registreras med användande av fullständiga ICD-10-SE och KVÅ-koder i enlighet med [bilaga 22.5](#).

Grund för rekommendation

Avsaknad av nationell diagnosregistrering inom primärvården och delar av specialiserad vård begränsar i dagsläget möjligheten till värdering av diagnostik, behandling och uppföljning av patienter med PHPT som inte blivit föremål för kirurgisk behandling.

PHPT patienter som opererats för sin PHPT kan identifieras i de nationella registren (cancerregistret, patientregistret) och kvalitetsregistret SQRTPA, vilket kan utnyttjas för analys av operationsincidens per region. Nulägesanalys visar på 5–6 gångers skillnad i operationsincidens mellan Sveriges 21 regioner för hälso- och sjukvård. Prevalensen av PHPT ökar med stigande ålder, men variationen i operationsincidens kvarstår när ålders- och könsfördelning inom regionerna inkluderas i beräkningen.

18. Underlag för nivåstrukturer

De flesta patienterna med primär hyperparatyreoidism (PHPT) upptäcks inom primärvården.

Efter basutredning med säkerställd diagnos av PHPT, bör patienten remitteras till sjukhus med specialiserad endokrinkirurgisk/endokrinologisk vård. Den enda botande behandlingen vid PHPT är kirurgisk. Då värdering av symtom och nytta av behandling kan vara svår, rekommenderar vi specialistbedömning. Ett av målen med vårdprogrammet är att eftersträva jämlik vård. Idag finns sannolikt patienter med potentiell vinst av kirurgi som inte remitteras och som undantas möjlighet till botande behandling. De fall där det föreligger uppenbar kontraindikation för kirurgi och avsaknad av uppenbar vinst med behandling kan undantas och vårdas inom primärvården. Preoperativa lokaliseringsundersökningar bör beställas av paratyreoideakirurger med regional kunskap om kvalitet och tillgänglighet för aktuella undersökningsmetoder. Viss bilddiagnostik bör genomföras på särskilt specialiserade enheter.

Hereditära former av PHPT, paratyreoideacancer och PHPT hos barn bör diskuteras på MDK samt behandlas inom, eller i samråd med, högspecialiserad vård. Reoperationer vid persisterande eller recidiverande PHPT inom tidigare explorerat område bör utföras inom högspecialiserad vård.

19. Referenser

1. Pappachan JM, Lahart IM, Viswanath AK, Borumandi F, Sodi R, Metzendorf MI, et al. Parathyroidectomy for adults with primary hyperparathyroidism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;3(3):CD013035.
2. Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66(7):719-25.
3. Bilezikian JP, Bandeira L, Khan A, Cusano NE. Hyperparathyroidism. *Lancet*. 2018;391(10116):168-78.
4. Lundgren E, Hagstrom EG, Lundin J, Winnerback K, Roos J, Ljunghall S, et al. Primary hyperparathyroidism revisited in menopausal women with serum calcium in the upper normal range at population-based screening 8 years ago. *World J Surg*. 2002;26(8):931-6.
5. Rodman JS, Mahler RJ. Kidney stones as a manifestation of hypercalcemic disorders. Hyperparathyroidism and sarcoidosis. *Urol Clin North Am*. 2000;27(2):275-85, viii.
6. Axelsson KF, Wallander M, Johansson H, Harvey NC, Vandenput L, McCloskey E, et al. Analysis of Comorbidities, Clinical Outcomes, and Parathyroidectomy in Adults With Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Netw Open*. 2022;5(6):e2215396.
7. Serdenes R, Lewis M, Chandrasekhara S. A Clinical Review of the Psychiatric Sequelae of Primary Hyperparathyroidism. *Cureus*. 2021;13(10):e19078.
8. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, Soni M, Kuzma E, Kos K, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127574.
9. Axelsson KF, Johansson H, Lundh D, Moller M, Lorentzon M. Association Between Recurrent Fracture Risk and Implementation of Fracture Liaison Services in Four Swedish Hospitals: A Cohort Study. *J Bone Miner Res*. 2020;35(7):1216-23.
10. Enell J, Bayadi H, Lundgren E, Hennings J. Primary Hyperparathyroidism is Underdiagnosed and Suboptimally Treated in the Clinical Setting. *World J Surg*. 2018;42(9):2825-34.
11. Dalemo S, Eggertsen R, Hjerpe P, Jansson S, Almquist EG, Bengtsson Bostrom K. Long-term follow-up of patients with elevated serum calcium concentrations in Swedish primary care. *Scand J Prim Health Care*. 2013;31(4):248-54.
12. Tsourdi E, Anastasilakis AD. Parathyroid Disease in Pregnancy and Lactation: A Narrative Review of the Literature. *Biomedicines*. 2021;9(5).
13. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(11):3993-4004.
14. Thakker RV. Genetics of parathyroid tumours. *J Intern Med*. 2016;280(6):574-83.
15. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, Vriens M. Hereditary hyperparathyroidism--a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(8):867-86.
16. De Sousa SMC, Carroll RW, Henderson A, Burgess J, Clifton-Bligh RJ. A contemporary clinical approach to genetic testing for heritable hyperparathyroidism syndromes. *Endocrine*. 2022;75(1):23-32.
17. Newey PJ, Nesbit MA, Rimmer AJ, Attar M, Head RT, Christie PT, et al. Whole-exome sequencing studies of nonhereditary (sporadic) parathyroid adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(10):E1995-2005.
18. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling PR, et al. Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(9):2990-3011.

19. Al-Salameh A, Cadiot G, Calender A, Goudet P, Chanson P. Clinical aspects of multiple endocrine neoplasia type 1. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(4):207-24.
20. Tham E, Grandell U, Lindgren E, Toss G, Skogseid B, Nordenskjold M. Clinical testing for mutations in the MEN1 gene in Sweden: a report on 200 unrelated cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3389-95.
21. Frederiksen A, Rossing M, Hermann P, Ejersted C, Thakker RV, Frost M. Clinical Features of Multiple Endocrine Neoplasia Type 4: Novel Pathogenic Variant and Review of Published Cases. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):3637-46.
22. Carpten JD, Robbins CM, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, et al. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome. *Nat Genet*. 2002;32(4):676-80.
23. Torresan F, Iacobone M. Clinical Features, Treatment, and Surveillance of Hyperparathyroidism-Jaw Tumor Syndrome: An Up-to-Date and Review of the Literature. *Int J Endocrinol*. 2019;2019:1761030.
24. Juhlin CC, Nilsson IL, Lagerstedt-Robinson K, Stenman A, Branstrom R, Tham E, et al. Parafibromin immunostainings of parathyroid tumors in clinical routine: a near-decade experience from a tertiary center. *Mod Pathol*. 2019;32(8):1082-94.
25. Marx SJ. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia as an Atypical Form of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2018;33(1):27-31.
26. Marx SJ. New Concepts About Familial Isolated Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019.
27. Walker MD, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):115-25.
28. Reid LJ, Muthukrishnan B, Patel D, Seckl JR, Gibb FW. Predictors of Nephrolithiasis, Osteoporosis, and Mortality in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(9):3692-700.
29. Castellano E, Attanasio R, Boriano A, Borretta V, Gennaro M, Latina A, et al. Radiologic Manifestation of Bone Involvement in Primary Hyperparathyroidism: Prevalence and Clinical Significance in a Southern European Series. *Endocr Pract*. 2020;26(9):983-9.
30. Assadipour Y, Zhou H, Kuo EJ, Haigh PI, Adams AL, Yeh MW. End-organ effects of primary hyperparathyroidism: A population-based study. *Surgery*. 2019;165(1):99-104.
31. Lundstam K, Heck A, Mollerup C, Godang K, Baranowski M, Pernow Y, et al. Effects of parathyroidectomy versus observation on the development of vertebral fractures in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1359-67.
32. Narayanan N, Palui R, Merugu C, Kar SS, Kamalanathan S, Sahoo J, et al. The Risk of Fractures in Primary Hyperparathyroidism: A Meta-Analysis. *JBM Plus*. 2021;5(4):e10482.
33. Rejnmark L, Vestergaard P, Brot C, Mosekilde L. Increased fracture risk in normocalcemic postmenopausal women with high parathyroid hormone levels: a 16-year follow-up study. *Calcif Tissue Int*. 2011;88(3):238-45.
34. Norenstedt S, Pernow Y, Zedenius J, Nordenstrom J, Saaf M, Granath F, et al. Vitamin D supplementation after parathyroidectomy: effect on bone mineral density-a randomized double-blind study. *J Bone Miner Res*. 2014;29(4):960-7.
35. Bauer W, Albright F, Aub JC. A Case of Osteitis Fibrosa Cystica (Osteomalacia?) with Evidence of Hyperactivity of the Para-Thyroid Bodies. *Metabolic Study li. J Clin Invest*. 1930;8(2):229-48.
36. Misorowski W, Czajka-Oraniec I, Kochman M, Zgliczynski W, Bilezikian JP. Osteitis fibrosa cystica-a forgotten radiological feature of primary hyperparathyroidism. *Endocrine*. 2017;58(2):380-5.

37. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris E, Bilezikian JP. A 10-year prospective study of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery. *N Engl J Med.* 1999;341(17):1249-55.
38. Silverberg SJ, Shane E, Jacobs TP, Siris ES, Gartenberg F, Seldin D, et al. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. *Am J Med.* 1990;89(3):327-34.
39. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(8):2377-85.
40. Tay YD, Liu M, Bandeira L, Bucovsky M, Lee JA, Silverberg SJ, et al. Occult urolithiasis in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocr Res.* 2018;43(2):106-15.
41. Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM. Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease? *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191(3):908-11.
42. Ejlsmark-Svensson H, Bislev LS, Rolighed L, Sikjaer T, Rejnmark L. Predictors of Renal Function and Calcifications in Primary Hyperparathyroidism: A Nested Case-Control Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(9):3574-83.
43. Seib CD, Ganesan C, Arnow KD, Pao AC, Leppert JT, Barreto NB, et al. Kidney Stone Events Following Parathyroidectomy vs Nonoperative Management for Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(7):e2801-e11.
44. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Topping O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(5):1687-92.
45. Pasiaka JL, Parsons L, Jones J. The long-term benefit of parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: a 10-year prospective surgical outcome study. *Surgery.* 2009;146(6):1006-13.
46. Aberg V, Norenstedt S, Zedenius J, Saaf M, Nordenstrom J, Pernow Y, et al. Health-related quality of life after successful surgery for primary hyperparathyroidism: no additive effect from vitamin D supplementation: results of a double-blind randomized study. *Eur J Endocrinol.* 2015;172(2):181-7.
47. Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg.* 1995;222(3):402-12; discussion 12-4.
48. Koman A, Ohlsson S, Branstrom R, Pernow Y, Branstrom R, Nilsson IL. Short-term medical treatment of hypercalcaemia in primary hyperparathyroidism predicts symptomatic response after parathyroidectomy. *Br J Surg.* 2019;106(13):1810-8.
49. Koman A, Branstrom R, Pernow Y, Branstrom R, Nilsson IL, Granath F. Neuropsychiatric Comorbidity in Primary Hyperparathyroidism Before and After Parathyroidectomy: A Population Study. *World journal of surgery.* 2022.
50. Nilsson IL, Yin L, Lundgren E, Rastad J, Ekbohm A. Clinical presentation of primary hyperparathyroidism in Europe--nationwide cohort analysis on mortality from nonmalignant causes. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N68-74.
51. Hedback GM, Oden AS. Cardiovascular disease, hypertension and renal function in primary hyperparathyroidism. *J Intern Med.* 2002;251(6):476-83.
52. Yu N, Donnan PT, Leese GP. A record linkage study of outcomes in patients with mild primary hyperparathyroidism: the Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(2):169-76.
53. Soto-Pedre E, Lin YY, Soto-Hernaez J, Newey PJ, Leese GP. Morbidity associated with primary hyperparathyroidism - A population-based study with a sub-analysis on Vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023.

54. Pretorius M, Lundstam K, Heck A, Fagerland MW, Godang K, Mollerup C, et al. Mortality and Morbidity in Mild Primary Hyperparathyroidism: Results From a 10-Year Prospective Randomized Controlled Trial of Parathyroidectomy Versus Observation. *Ann Intern Med.* 2022.
55. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Endothelial vasodilatory dysfunction in primary hyperparathyroidism is reversed after parathyroidectomy. *Surgery.* 1999;126(6):1049-55.
56. Kosch M, Hausberg M, Vormbrock K, Kisters K, Rahn KH, Barenbrock M. Studies on flow-mediated vasodilation and intima-media thickness of the brachial artery in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Hypertens.* 2000;13(7):759-64.
57. Smith JC, Page MD, John R, Wheeler MH, Cockcroft JR, Scanlon MF, et al. Augmentation of central arterial pressure in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(10):3515-9.
58. Piovesan A, Molineri N, Casasso F, Emmolo I, Ugliengo G, Cesario F, et al. Left ventricular hypertrophy in primary hyperparathyroidism. Effects of successful parathyroidectomy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;50(3):321-8.
59. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Left ventricular systolic and diastolic function and exercise testing in primary hyperparathyroidism-effects of parathyroidectomy. *Surgery.* 2000;128(6):895-902.
60. Farahnak P, Ring M, Caidahl K, Farnebo LO, Eriksson MJ, Nilsson IL. Cardiac function in mild primary hyperparathyroidism and the outcome after parathyroidectomy. *Eur J Endocrinol.* 2010;163(3):461-7.
61. Boutroy S, Walker MD, Liu XS, McMahon DJ, Liu G, Guo XE, et al. Lower cortical porosity and higher tissue mineral density in Chinese American versus white women. *J Bone Miner Res.* 2014;29(3):551-61.
62. Hagstrom E, Hellman P, Larsson TE, Ingelsson E, Berglund L, Sundstrom J, et al. Plasma parathyroid hormone and the risk of cardiovascular mortality in the community. *Circulation.* 2009;119(21):2765-71.
63. Andersson P, Rydberg E, Willenheimer R. Primary hyperparathyroidism and heart disease--a review. *Eur Heart J.* 2004;25(20):1776-87.
64. Graff-Baker AN, Bridges LT, Chen Q, Faries MB, Said M. Parathyroidectomy for Patients With Primary Hyperparathyroidism and Associations With Hypertension. *JAMA Surg.* 2020;155(1):32-9.
65. Hagstrom E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, Hellman P, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2002;56(2):253-60.
66. Hagstrom E, Hellman P, Lundgren E, Lind L, Arnlov J. Serum calcium is independently associated with insulin sensitivity measured with euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp in a community-based cohort. *Diabetologia.* 2007;50(2):317-24.
67. Norenstedt S, Pernow Y, Brismar K, Saaf M, Ekip A, Granath F, et al. Primary hyperparathyroidism and metabolic risk factors, impact of parathyroidectomy and vitamin D supplementation, and results of a randomized double-blind study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies.* 2013;169(6):795-804.
68. Rubin MR, Silverberg SJ. Glucose intolerance and primary hyperparathyroidism: an unresolved relationship. *Endocrine.* 2012;42(2):231-3.
69. Farahnak P, Larfars G, Sten-Linder M, Nilsson IL. Mild primary hyperparathyroidism: vitamin D deficiency and cardiovascular risk markers. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):2112-8.

70. Hagstrom E, Lundgren E, Rastad J, Hellman P. Metabolic abnormalities in patients with normocalcemic hyperparathyroidism detected at a population-based screening. *Eur J Endocrinol.* 2006;155(1):33-9.
71. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med.* 2015;128(3):239-45.
72. Ong GS, Walsh JP, Stuckey BG, Brown SJ, Rossi E, Ng JL, et al. The importance of measuring ionized calcium in characterizing calcium status and diagnosing primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(9):3138-45.
73. Nordenstrom E, Katzman P, Bergenfelz A. Biochemical diagnosis of primary hyperparathyroidism: Analysis of the sensitivity of total and ionized calcium in combination with PTH. *Clin Biochem.* 2011;44(10-11):849-52.
74. Larsson L, Magnusson P. Ionized calcium or corrected total calcium? *J Bone Miner Res.* 2003;18(8):1554-5; author reply 6.
75. Ridefelt P, Helmersson-Karlqvist J. Albumin adjustment of total calcium does not improve the estimation of calcium status. *Scand J Clin Lab Invest.* 2017;77(6):442-7.
76. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, Silverberg SJ, Udelsman R, Marcocci C, et al. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(10):3561-9.
77. Weber T, Dotzenrath C, Dralle H, Niederle B, Riss P, Holzer K, et al. Management of primary and renal hyperparathyroidism: guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK). *Langenbecks Arch Surg.* 2021;406(3):571-85.
78. Kontogeorgos G, Trimpou P, Laine CM, Olerod G, Lindahl A, Landin-Wilhelmsen K. Normocalcaemic, vitamin D-sufficient hyperparathyroidism - high prevalence and low morbidity in the general population: A long-term follow-up study, the WHO MONICA project, Gothenburg, Sweden. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83(2):277-84.
79. Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151(10):959-68.
80. Jawaid I, Rajesh S. Hyperparathyroidism (primary) NICE guideline: diagnosis, assessment, and initial management. *Br J Gen Pract.* 2020;70(696):362-3.
81. Griebeler ML, Kearns AE, Ryu E, Thapa P, Hathcock MA, Melton LJ, 3rd, et al. Thiazide-Associated Hypercalcemia: Incidence and Association With Primary Hyperparathyroidism Over Two Decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1166-73.
82. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 2022;186(2):R33-R63.
83. Meehan AD, Udumyan R, Kardell M, Landen M, Jarhult J, Wallin G. Lithium-Associated Hypercalcemia: Pathophysiology, Prevalence, Management. *World J Surg.* 2018;42(2):415-24.
84. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, Heickendorff L, Brixen K, Mosekilde L. Discriminative power of three indices of renal calcium excretion for the distinction between familial hypocalciuric hypercalcaemia and primary hyperparathyroidism: a follow-up study on methods. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2008;69(5):713-20.
85. Li SR, McCoy KL, Levitt HE, Kelley ML, Carty SE, Yip L. Is routine 24-hour urine calcium measurement useful during the evaluation of primary hyperparathyroidism? *Surgery.* 2022;171(1):17-22.

86. Bhanu JS, Selberherr A, Brammen L, Scheuba C, Riss P. Efficacy of calcium excretion and calcium/creatinine clearance ratio in the differential diagnosis of familial hypocalciuric hypercalcemia and primary hyperparathyroidism. *Head Neck*. 2019;41(5):1372-8.
87. Bertocchio JP, Tafflet M, Koumakis E, Maruani G, Vargas-Poussou R, Silve C, et al. Pro-FHH: A Risk Equation to Facilitate the Diagnosis of Parathyroid-Related Hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(7):2534-42.
88. Mariathasan S, Andrews KA, Thompson E, Challis BG, Wilcox S, Pierce H, et al. Genetic testing for hereditary hyperparathyroidism and familial hypocalciuric hypercalcaemia in a large UK cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020;93(4):409-18.
89. Blau JE, Bauman V, Conway EM, Piaggi P, Walter MF, Wright EC, et al. Canagliflozin triggers the FGF23/1,25-dihydroxyvitamin D/PTH axis in healthy volunteers in a randomized crossover study. *JCI Insight*. 2018;3(8).
90. de Jong MA, Petrykiv SI, Laverman GD, van Herwaarden AE, de Zeeuw D, Bakker SJL, et al. Effects of Dapagliflozin on Circulating Markers of Phosphate Homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(1):66-73.
91. Abdulla AG, Ituarte PH, Harari A, Wu JX, Yeh MW. Trends in the frequency and quality of parathyroid surgery: analysis of 17,082 cases over 10 years. *Ann Surg*. 2015;261(4):746-50.
92. Seib CD, Meng T, Suh I, Harris AHS, Covinsky KE, Shoback DM, et al. Risk of Fracture Among Older Adults With Primary Hyperparathyroidism Receiving Parathyroidectomy vs Nonoperative Management. *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):10-8.
93. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3114-21.
94. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Bandeira F, Cetani F, Chandran M, Cusano NE, et al. Task Force #8: Management of Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2022.
95. Zanolico KA, Wu JX, Yeh MW. Parathyroidectomy for asymptomatic primary hyperparathyroidism: A revised cost-effectiveness analysis incorporating fracture risk reduction. *Surgery*. 2017;161(1):16-24.
96. Wu B, Haigh PI, Hwang R, Ituarte PH, Liu IL, Hahn TJ, et al. Underutilization of parathyroidectomy in elderly patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4324-30.
97. Mollerup CL, Vestergaard P, Frokjaer VG, Mosekilde L, Christiansen P, Blichert-Toft M. Risk of renal stone events in primary hyperparathyroidism before and after parathyroid surgery: controlled retrospective follow up study. *BMJ*. 2002;325(7368):807.
98. Nilsson IL, Norenstedt S, Zedenius J, Pernow Y, Branstrom R. Primary hyperparathyroidism, hypercalciuria, and bone recovery after parathyroidectomy. *Surgery*. 2017;162(2):429-36.
99. Nilsson IL, Norenstedt S, Granath F, Zedenius J, Pernow Y, Larsson TE. FGF23, metabolic risk factors, and blood pressure in patients with primary hyperparathyroidism undergoing parathyroid adenomectomy. *Surgery*. 2016;159(1):211-7.
100. Verdelli C, Corbetta S. MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Kidney involvement in patients with primary hyperparathyroidism: an update on clinical and molecular aspects. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(1):R39-R52.
101. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(9):3462-70.
102. WHO. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th edn.

Geneva: World Health Organization, 2017.

103. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2000;321(7261):598-602.
104. Lundstam K, Pretorius M, Bollerslev J, Godang K, Fagerland MW, Mollerup C, et al. Positive Effect of Parathyroidectomy Compared to Observation on BMD in a Randomized Controlled Trial of Mild Primary Hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*. 2023.
105. Pasieka JL, Parsons LL, Demeure MJ, Wilson S, Malycha P, Jones J, et al. Patient-based surgical outcome tool demonstrating alleviation of symptoms following parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2002;26(8):942-9.
106. Roman SA, Sosa JA, Pietrzak RH, Snyder PJ, Thomas DC, Udelsman R, et al. The effects of serum calcium and parathyroid hormone changes on psychological and cognitive function in patients undergoing parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011;253(1):131-7.
107. Roman SA, Sosa JA, Mayes L, Desmond E, Boudourakis L, Lin R, et al. Parathyroidectomy improves neurocognitive deficits in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005;138(6):1121-8; discussion 8-9.
108. Vestergaard P, Mosekilde L. Cohort study on effects of parathyroid surgery on multiple outcomes in primary hyperparathyroidism. *BMJ*. 2003;327(7414):530-4.
109. Pretorius M, Lundstam K, Hellstrom M, Fagerland MW, Godang K, Mollerup C, et al. Effects of Parathyroidectomy on Quality of Life: 10 Years of Data From a Prospective Randomized Controlled Trial on Primary Hyperparathyroidism (the SIPH-Study). *J Bone Miner Res*. 2021;36(1):3-11.
110. Ellis C, Nicoloff DM. Hyperparathyroidism and peptic ulcer disease. *Arch Surg*. 1968;96(1):114-8.
111. Barreras RF, Donaldson RM, Jr. Role of calcium in gastric hypersecretion, parathyroid adenoma and peptic ulcer. *N Engl J Med*. 1967;276(20):1122-4.
112. Bhadada SK, Udawat HP, Bhansali A, Rana SS, Sinha SK, Bhasin DK. Chronic pancreatitis in primary hyperparathyroidism: comparison with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23(6):959-64.
113. Bess MA, Edis AJ, van Heerden JA. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? *JAMA*. 1980;243(3):246-7.
114. Nilsson IL, Aberg J, Rastad J, Lind L. Maintained normalization of cardiovascular dysfunction 5 years after parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005;137(6):632-8.
115. Kalla A, Krishnamoorthy P, Gopalakrishnan A, Garg J, Patel NC, Figueredo VM. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: Results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol*. 2017;227:335-7.
116. Lundgren E, Lind L, Palmer M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*. 2001;130(6):978-85.
117. Ishii H, Stechman MJ, Watkinson JC, Aspinall S, Kim DS. A Review of Parathyroid Surgery for Primary Hyperparathyroidism from the United Kingdom Registry of Endocrine and Thyroid Surgery (UKRETS). *World J Surg*. 2021;45(3):782-9.
118. Bergenfelz A, van Slycke S, Makay O, Brunaud L. European multicentre study on outcome of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2021;108(6):675-83.
119. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Clinical review: Parathyroid localization and implications for clinical management. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):902-12.
120. Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M. Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft fur Chirurgie*. 2018;403(1):103-9.

121. Dy BM, Richards ML, Vazquez BJ, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. Primary hyperparathyroidism and negative Tc99 sestamibi imaging: to operate or not? *Annals of surgical oncology*. 2012;19(7):2272-8.
122. Chan RK, Ruan DT, Gawande AA, Moore FD, Jr. Surgery for hyperparathyroidism in image-negative patients. *Arch Surg*. 2008;143(4):335-7.
123. Zander D, Bunch PM, Policeni B, Juliano AF, Carneiro-Pla D, Dubey P, et al. ACR Appropriateness Criteria® Parathyroid Adenoma. *Journal of the American College of Radiology*. 2021;18(11):S406-S22.
124. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, Bollerslev J, Young JE, Rejnmark L, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):1-19.
125. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(2):577-83.
126. Milas M, Stephen A, Berber E, Wagner K, Miskulin J, Siperstein A. Ultrasonography for the endocrine surgeon: a valuable clinical tool that enhances diagnostic and therapeutic outcomes. *Surgery*. 2005;138(6):1193-200; discussion 200-1.
127. Roy M, Mazeh H, Chen H, Sippel RS. Incidence and localization of ectopic parathyroid adenomas in previously unexplored patients. *World journal of surgery*. 2013;37(1):102-6.
128. Sandqvist P, Farnebo J, Nilsson IL, Gryback P, Sundin A, Sanchez-Crespo A. The preoperative localisation of small parathyroid adenomas improves when adding Tc-99m-Sestamibi SPECT to multiphase contrast-enhanced CT. *Insights Imaging*. 2021;12(1):72.
129. Sandqvist P, Nilsson IL, Gryback P, Sanchez-Crespo A, Sundin A. Multiphase Iodine Contrast-Enhanced SPECT/CT Outperforms Nonenhanced SPECT/CT for Preoperative Localization of Small Parathyroid Adenomas. *Clinical nuclear medicine*. 2019;44(12):929-35.
130. Sho S, Yuen AD, Yeh MW, Livhits MJ, Sepahdari AR. Factors Associated With Discordance Between Preoperative Parathyroid 4-Dimensional Computed Tomographic Scans and Intraoperative Findings During Parathyroidectomy. *JAMA surgery*. 2017.
131. Sandqvist P, Nilsson IL, Gryback P, Sanchez-Crespo A, Sundin A. SPECT/CT's Advantage for Preoperative Localization of Small Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *Clinical nuclear medicine*. 2017;42(2):e109-e14.
132. Nafisi Moghadam R, Amlshahbaz AP, Namiranian N, Sobhan-Ardekani M, Emami-Meybodi M, Dehghan A, et al. Comparative Diagnostic Performance of Ultrasonography and 99mTc-Sestamibi Scintigraphy for Parathyroid Adenoma in Primary Hyperparathyroidism; Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017;18(12):3195-200.
133. Sun L, Yao J, Hao P, Yang Y, Liu Z, Peng R. Diagnostic Role of Four-Dimensional Computed Tomography for Preoperative Parathyroid Localization in Patients with Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 2021;11(4).
134. Piccardo A, Bottoni G, Boccalatte LA, Camponovo C, Musumeci M, Bacigalupo L, et al. Head-to-head comparison among (18)F-choline PET/CT, 4D contrast-enhanced CT, and (18)F-choline PET/4D contrast-enhanced CT in the detection of hyperfunctioning parathyroid glands: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2021.
135. Wan QC, Li JF, Tang LL, Lv J, Xie LJ, Li JP, et al. Comparing the diagnostic accuracy of 4D CT and 99mTc-MIBI SPECT/CT for localizing hyperfunctioning parathyroid glands: a systematic review and meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2020.

136. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Beninato T, Drake FT, Gosnell JE, Shen WT, et al. Diagnostic performance of computed tomography for parathyroid adenoma localization; a systematic review and meta-analysis. *European journal of radiology*. 2017;88:117-28.
137. Wei WJ, Shen CT, Song HJ, Qiu ZL, Luo QY. Comparison of SPET/CT, SPET and planar imaging using 99mTc-MIBI as independent techniques to support minimally invasive parathyroidectomy in primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Hell J Nucl Med*. 2015;18(2):127-35.
138. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with 99mTc-sestamibi SPECT/CT: a meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2015;36(4):363-75.
139. Treglia G, Sadeghi R, Schalin-Jantti C, Caldarella C, Ceriani L, Giovanella L, et al. Detection rate of (99m) Tc-MIBI single photon emission computed tomography (SPECT)/CT in preoperative planning for patients with primary hyperparathyroidism: A meta-analysis. *Head & neck*. 2016;38 Suppl 1:E2159-72.
140. Caldarella C, Treglia G, Isgro MA, Giordano A. Diagnostic performance of positron emission tomography using (1)(1)C-methionine in patients with suspected parathyroid adenoma: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;43(1):78-83.
141. Kluijfhout WP, Pasternak JD, Drake FT, Beninato T, Gosnell JE, Shen WT, et al. Use of PET tracers for parathyroid localization: a systematic review and meta-analysis. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie*. 2016;401(7):925-35.
142. Yuan L, Liu J, Kan Y, Yang J, Wang X. The diagnostic value of 11C-methionine PET in hyperparathyroidism with negative 99mTc-MIBI SPECT: a meta-analysis. *Acta radiologica*. 2016.
143. Bioletto F, Barale M, Parasiliti-Caprino M, Prencipe N, Berton AM, Procopio M, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of F-18-Fluorocholine PET and C-11-Methionine PET for parathyroid localization in primary hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *European journal of endocrinology*. 2021;185(1):109-20.
144. Evangelista L, Ravelli I, Magnani F, Iacobone M, Giraudo C, Camozzi V, et al. F-18-choline PET/CT and PET/MRI in primary and recurrent hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. *Annals of nuclear medicine*. 2020;34(9):601-19.
145. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2019;46(3):751-65.
146. Kim SJ, Lee SW, Jeong SY, Pak K, Kim K. Diagnostic Performance of F-18 Fluorocholine PET/CT for Parathyroid Localization in Hyperparathyroidism: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Horm Cancer*. 2018;9(6):440-7.
147. Quak E, Cardon AL, Ciappuccini R, Lasnon C, Bastit V, Le Henaff V, et al. Upfront F18-choline PET/CT versus Tc99m-sestaMIBI SPECT/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism: the randomized phase III diagnostic trial APACH2. *BMC endocrine disorders*. 2021;21(1):3-.
148. Nichols KJ, Tronco GG, Palestro CJ. Influence of Multigland Parathyroid Disease on 99mTc-Sestamibi SPECT/CT. *Clinical nuclear medicine*. 2016;41(4):282-8.
149. Nichols KJ, Tomas MB, Tronco GG, Palestro CJ. Sestamibi parathyroid scintigraphy in multigland disease. *Nuclear medicine communications*. 2012;33(1):43-50.
150. Yeh R, Tay YD, Tabacco G, Derclé L, Kuo JH, Bandeira L, et al. Diagnostic Performance of 4D CT and Sestamibi SPECT/CT in Localizing Parathyroid Adenomas in Primary Hyperparathyroidism. *Radiology*. 2019;291(2):469-76.
151. Chen H, Wang TS, Yen TW, Doffek K, Krzywda E, Schaefer S, et al. Operative failures after parathyroidectomy for hyperparathyroidism: the influence of surgical volume. *Ann Surg*. 2010;252(4):691-5.

152. Mitchell J, Milas M, Barbosa G, Sutton J, Berber E, Siperstein A. Avoidable reoperations for thyroid and parathyroid surgery: effect of hospital volume. *Surgery*. 2008;144(6):899-906; discussion -7.
153. Ishii H, Stechman M, Watkinson J, Aspinall S, Kim D. Authors' Reply: A Review of Parathyroid Surgery for Primary Hyperparathyroidism from the United Kingdom Registry of Endocrine and Thyroid Surgery. *World J Surg*. 2021;45(9):2947-8.
154. Jinih M, O'Connell E, O'Leary DP, Liew A, Redmond HP. Focused Versus Bilateral Parathyroid Exploration for Primary Hyperparathyroidism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(7):1924-34.
155. Norlen O, Sidhu S, Sywak M, Delbridge L. Long-term outcome after parathyroidectomy for lithium-induced hyperparathyroidism. *Br J Surg*. 2014;101(10):1252-6.
156. Wade TJ, Yen TW, Amin AL, Evans DB, Wilson SD, Wang TS. Focused parathyroidectomy with intraoperative parathyroid hormone monitoring in patients with lithium-associated primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2013;153(5):718-22.
157. Awad SS, Miskulin J, Thompson N. Parathyroid adenomas versus four-gland hyperplasia as the cause of primary hyperparathyroidism in patients with prolonged lithium therapy. *World J Surg*. 2003;27(4):486-8.
158. Westerdahl J, Bergenfelz A. Unilateral versus bilateral neck exploration for primary hyperparathyroidism: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2007;246(6):976-80; discussion 80-1.
159. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg*. 2011;253(3):585-91.
160. Udelsman R, Akerstrom G, Biagini C, Duh QY, Miccoli P, Niederle B, et al. The surgical management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the Fourth International Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3595-606.
161. Kazaure HS, Thomas S, Scheri RP, Stang MT, Roman SA, Sosa JA. The devil is in the details: Assessing treatment and outcomes of 6,795 patients undergoing remedial parathyroidectomy in the Collaborative Endocrine Surgery Quality Improvement Program. *Surgery*. 2019;165(1):242-9.
162. Mourad M, Kadakia S, Jategaonkar A, Gordin E, Ducic Y. Intraoperative nerve monitoring during parathyroid surgery: The Fort Worth experience. *Head Neck*. 2017;39(8):1662-4.
163. Macht R, Gardner I, Talutis S, Rosenkranz P, Doherty G, McAneny D. Evaluation of a Standardized Risk-Based Venous Thromboembolism Prophylaxis Protocol in the Setting of Thyroid and Parathyroid Surgery. *J Am Coll Surg*. 2017;224(6):1029-35.
164. Uruno T, Masaki C, Suzuki A, Ohkuwa K, Shibuya H, Kitagawa W, et al. Antimicrobial prophylaxis for the prevention of surgical site infection after thyroid and parathyroid surgery: a prospective randomized trial. *World J Surg*. 2015;39(5):1282-7.
165. Medas F, Canu GL, Cappellacci F, Romano G, Amato G, Erdas E, et al. Antibiotic Prophylaxis for Thyroid and Parathyroid Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021;164(3):482-8.
166. Stack BC, Jr., Spencer H, Moore E, Medvedev S, Bodenner D. Outpatient parathyroid surgery data from the University Health System Consortium. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(3):438-43.
167. Chen H, Sokoll LJ, Udelsman R. Outpatient minimally invasive parathyroidectomy: a combination of sestamibi-SPECT localization, cervical block anesthesia, and intraoperative parathyroid hormone assay. *Surgery*. 1999;126(6):1016-21; discussion 21-2.
168. Benhami A, Chuffart E, Christou N, Liva-Yonnet S, Mathonnet M. Ambulatory surgery under local anesthesia for parathyroid adenoma: Feasibility and outcome. *J Visc Surg*. 2018;155(4):253-8.

169. Karakas E, Muller HH, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK. Reoperations for primary hyperparathyroidism--improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg.* 2013;398(1):99-106.
170. Hessman O, Stalberg P, Sundin A, Garske U, Rudberg C, Eriksson LG, et al. High success rate of parathyroid reoperation may be achieved with improved localization diagnosis. *World J Surg.* 2008;32(5):774-81; discussion 82-3.
171. Kollars J, Zarroug AE, van Heerden J, Lteif A, Stavlo P, Suarez L, et al. Primary hyperparathyroidism in pediatric patients. *Pediatrics.* 2005;115(4):974-80.
172. Rahimi A, Shahbazi R, Nikuei P, Soleimani S, Moradkhani A, Atashabparvar A, et al. A Pediatric Parathyroid Carcinoma: An Unusual Clinical Presentation and Mini-review. *Int J Endocrinol Metab.* 2021;19(1):e110234.
173. El Allali Y, Hermetet C, Bacchetta J, Amouroux C, Rothenbuhler A, Porquet-Bordes V, et al. Presenting features and molecular genetics of primary hyperparathyroidism in the paediatric population. *Eur J Endocrinol.* 2021;184(2):347-55.
174. Durkin ET, Nichol PF, Lund DP, Chen H, Sippel RS. What is the optimal treatment for children with primary hyperparathyroidism? *J Pediatr Surg.* 2010;45(6):1142-6.
175. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, Heck A, Appelman-Dijkstra NM, Cardoso L, et al. European Expert Consensus on Practical Management of Specific Aspects of Parathyroid Disorders in Adults and in Pregnancy: Recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders. *Eur J Endocrinol.* 2021.
176. Rigg J, Gilbertson E, Barrett HL, Britten FL, Lust K. Primary Hyperparathyroidism in Pregnancy: Maternofetal Outcomes at a Quaternary Referral Obstetric Hospital, 2000 Through 2015. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(3):721-9.
177. Kovacs CS. Maternal Mineral and Bone Metabolism During Pregnancy, Lactation, and Post-Weaning Recovery. *Physiol Rev.* 2016;96(2):449-547.
178. Norman J, Politz D, Politz L. Hyperparathyroidism during pregnancy and the effect of rising calcium on pregnancy loss: a call for earlier intervention. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):104-9.
179. Jones AR, Hare MJ, Brown J, Yang J, Meyer C, Milat F, et al. Familial Hypocalciuric Hypercalcemia in Pregnancy: Diagnostic Pitfalls. *JBMR Plus.* 2020;4(6):e10362.
180. Roth DE, Gernand AD, Morris SK, Pezzack B, Islam MM, Dimitris MC, et al. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy and lactation to promote infant growth in Dhaka, Bangladesh (MDIG trial): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:300.
181. Schnatz PF, Thaxton S. Parathyroidectomy in the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60(10):672-82.
182. Sandler ML, Ho R, Xing MH, Gidumal S, Spitzer H, Levy JC, et al. Primary Hyperparathyroidism During Pregnancy Treated With Parathyroidectomy: A Systematic Review. *Laryngoscope.* 2021;131(8):1915-21.
183. Lo WM, Good ML, Nilubol N, Perrier ND, Patel DT. Tumor Size and Presence of Metastatic Disease at Diagnosis are Associated with Disease-Specific Survival in Parathyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2018;25(9):2535-40.
184. Asare EA, Silva-Figueroa A, Hess KR, Busaidy N, Graham PH, Grubbs EG, et al. Risk of Distant Metastasis in Parathyroid Carcinoma and Its Effect on Survival: A Retrospective Review from a High-Volume Center. *Ann Surg Oncol.* 2019;26(11):3593-9.
185. Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):485-93.
186. Marini F, Giusti F, Palmi G, Perigli G, Santoro R, Brandi ML. Genetics and Epigenetics of Parathyroid Carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:834362.

187. Leonard-Murali S, Ivanics T, Kwon DS, Han X, Steffes CP, Shah R. Local resection versus radical surgery for parathyroid carcinoma: A National Cancer Database analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2021;47(11):2768-73.
188. Erickson LA, Mete O, Juhlin CC, Perren A, Gill AJ. Overview of the 2022 WHO Classification of Parathyroid Tumors. *Endocr Pathol*. 2022;33(1):64-89.
189. Juhlin CC, Erickson LA. Genomics and Epigenomics in Parathyroid Neoplasia: from Bench to Surgical Pathology Practice. *Endocr Pathol*. 2021;32(1):17-34.
190. Perrier ND, Arnold A, Costa-Guda J, Busaidy NL, Nguyen H, Chuang HH, et al. HEREDITARY ENDOCRINE TUMOURS: CURRENT STATE-OF-THE-ART AND RESEARCH OPPORTUNITIES: New and future perspectives for parathyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(8):T53-T63.
191. Kutahyaliloglu M, Nguyen HT, Kwatampora L, Clarke C, Silva A, Ibrahim E, et al. Genetic profiling as a clinical tool in advanced parathyroid carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019;145(8):1977-86.
192. Thier M, Nordenstrom E, Almquist M, Bergenfelz A. Results of a Fifteen-Year Follow-up Program in Patients Operated with Unilateral Neck Exploration for Primary Hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2016;40(3):582-8.
193. Ryder CY, Jarocki A, McNeely MM, Currey E, Miller BS, Cohen MS, et al. Early biochemical response to parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism and its predictive value for recurrent hypercalcemia and recurrent primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2021;169(1):120-5.
194. Westerdahl J, Lindblom P, Valdemarsson S, Tibblin S, Bergenfelz A. Risk factors for postoperative hypocalcemia after surgery for primary hyperparathyroidism. *Arch Surg*. 2000;135(2):142-7.
195. Schini M, Jacques RM, Oakes E, Peel NFA, Walsh JS, Eastell R. Normocalcemic Hyperparathyroidism: Study of its Prevalence and Natural History. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(4).
196. Peacock M, Bilezikian JP, Bolognese MA, Borofsky M, Scumpia S, Sterling LR, et al. Cinacalcet HCl reduces hypercalcemia in primary hyperparathyroidism across a wide spectrum of disease severity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(1):E9-18.
197. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, Bilezikian J, Fernandez-Cruz L, Orgiazzi J, et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2766-72.
198. Khan A, Bilezikian J, Bone H, Gurevich A, Lakatos P, Misiorowski W, et al. Cinacalcet normalizes serum calcium in a double-blind randomized, placebo-controlled study in patients with primary hyperparathyroidism with contraindications to surgery. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):527-35.
199. Bell D, Hale J, Go C, Challis BG, Das T, Fish B, et al. A single-centre retrospective analysis of cinacalcet therapy in primary hyperparathyroidism. *Endocr Connect*. 2021;10(11):1435-44.
200. Läkemedelsverket. Läkemedel vid osteoporos för att förhindra benskörhetsfrakturer - behandlings-rekommendation 2020 [updated 2020-04-29/2022-09-16]. Available from: lakemedelsverket.se.
201. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för rörelseorganens sjukdomar. Reumatoid artrit, axial spondylartrit, psoriasisartrit, artros och osteoporos. Stöd för styrning och ledning. 2021 [2020-09-16]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se>.
202. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996;348(9041):1535-41.
203. Black DM, Bilezikian JP, Greenspan SL, Wuster C, Munoz-Torres M, Bone HG, et al. Improved adherence with PTH(1-84) in an extension trial for 24 months results in enhanced BMD gains in

- the treatment of postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2013;24(4):1503-11.
204. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
205. Chow CC, Chan WB, Li JK, Chan NN, Chan MH, Ko GT, et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(2):581-7.
206. Leere JS, Karmisholt J, Robaczyk M, Lykkeboe S, Handberg A, Steinkohl E, et al. Denosumab and cinacalcet for primary hyperparathyroidism (DENOCINA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):407-17.
207. Britten N, Ekman I, Naldemirci O, Javinger M, Hedman H, Wolf A. Learning from Gothenburg model of person centred healthcare. *BMJ.* 2020;370:m2738.
208. Gosling P. Analytical reviews in clinical biochemistry: calcium measurement. *Ann Clin Biochem.* 1986;23 (Pt 2):146-56.
209. Burtis CA, Ashwood ER, Aldrich JE, Tietz NW. *Tietz fundamentals of clinical chemistry.* 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1996. xxiv, 881 p. p.
210. McConnell W, Vasikaran SD. Spot urine analysis: acidification does not increase calcium recovery. *Ann Clin Biochem.* 2002;39(Pt 1):64-5.
211. Sodi R, Bailey LB, Glaysheer J, Allars L, Roberts NB, Marks EM, et al. Acidification and urine calcium: is it a preanalytical necessity? *Ann Clin Biochem.* 2009;46(Pt 6):484-7.
212. Pratumvinit B, Reesukumal K, Wongkrajang P, Khejonit V, Klinbua C, Dangneawnoi W. Should acidification of urine be performed before the analysis of calcium, phosphate and magnesium in the presence of crystals? *Clin Chim Acta.* 2013;426:46-50.
213. Petit M, Beaudeau JL, Majoux S, Hennequin C. Is a pre-analytical process for urinalysis required? *Ann Biol Clin (Paris).* 2017;75(5):519-24.
214. Gill AJ, Clarkson A, Gimm O, Keil J, Dralle H, Howell VM, et al. Loss of nuclear expression of parafibromin distinguishes parathyroid carcinomas and hyperparathyroidism-jaw tumor (HPT-JT) syndrome-related adenomas from sporadic parathyroid adenomas and hyperplasias. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(9):1140-9.
215. Juhlin CC, Villablanca A, Sandelin K, Haglund F, Nordenstrom J, Forsberg L, et al. Parafibromin immunoreactivity: its use as an additional diagnostic marker for parathyroid tumor classification. *Endocr Relat Cancer.* 2007;14(2):501-12.

20. Förslag för fördjupning

Arbetsgruppen har under framtagandet av det nationella vårdprogrammet identifierat frågeställningar för fördjupning inom kunskapsområdet.

- Hälsoekonomisk analys avseende effekter av konservativ behandling gentemot kirurgi vid PHPT
- Motsvarar frakturen vid PHPT risken vid primär osteoporos?
- Kan mätning av benmärkörer förbättra bedömning av frakturen vid PHPT?
- Påverkas skelettåterhämtningen för patienter som opererats för PHPT av tidig eller sen osteoporosbehandling? Bör osteoporosbehandlings längd motsvara den vid primär osteoporos eller bör behandlingens längd anpassas efter återhämtning?
- Hur och vid vilken funktionsnedsättningsgrad bör njurinsufficiens påverka operationsindikationen vid PHPT?
- När och hur bör normokalcemisk PHPT diagnostiseras och behandlas?
- Finns direkt koppling mellan PHPT och kardiovaskulära riskfaktorer?
- Kan kortvarig calcimimetikabehandling utnyttjas för att prediktera effekt av kirurgi och hur kan uppföljningen avseende effekten systematiseras? Underlag för nationell studie?
- Vilka långsiktiga effekter på kalciummetabolismen har SGLT2-hämmare som nu introduceras i stor skala?
- Kan beräkning av *calcium creatinine clearance ratio*, CCCR utgå från P-Calciumjon fri i stället för P-Calcium som ingår i nuvarande algoritm?

21. Nationell arbetsgrupp för hyperparatyreoidism

21.1 Nationella arbetsgruppens sammansättning

Den nationella arbetsgruppen består av representanter från samtliga sex sjukvårdsregioner, med grund i en bedömning av berörda kompetenser i kunskapsområdet och vårdnivåer. Gruppen har tillsatts av Nationellt programområde för endokrina sjukdomar efter en nationell nomineringsprocess.

Omvårdnadskompetens har funnits med i första delen av processen. Ny nominering har inte varit möjlig att inhämta utifrån gruppens satta tidplan.

Representant för patientmedverkan har inte funnits i gruppen. Se metodbeskrivning avsnitt 2.4.

21.2 Nationella arbetsgruppens ordförande och medlemmar

- Inga-Lena Nilsson, ordförande, docent, överläkare, endokrinkirurgi, Endokrina tumörer och sarkom, Karolinska Universitetssjukhuset, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland
- Göran Brattsand, ledamot, med.dr., överläkare, klinisk kemi, Norrlands universitetssjukhus, Norra sjukvårdsregionen
- Östen Ljunggren, ledamot, professor, överläkare, endokrinologi, Akademiska sjukhuset, Sjukvårdsregion Mellansverige
- Ola Hessman, ledamot, med.dr., överläkare, endokrinkirurgi, Västmanlands sjukhus, Sjukvårdsregion Mellansverige
- Patricia Sandqvist, ledamot, med.dr., överläkare radiologi och nuklearmedicin, Karolinska Universitetssjukhuset, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland
- Kristina Bengtsson Boström, ledamot, distriktsläkare, adjungerad professor i allmänmedicin, Göteborgs Universitet, FoU-centrum Primärvård Skaraborg, Västra Götalandsregionen
- Elzbieta Partyka-Rut, ledamot, överläkare endokrinologi, Universitetssjukhuset Linköping, Sydöstra sjukvårdsregionen
- Erika Gustafsson, ledamot, kontaktsjuksköterska, endokrinologi, Universitetssjukhuset Linköping, Sydöstra sjukvårdsregionen. Ej deltagit i slutfasen av gruppens arbete.
- Erik Nordenström, ledamot, docent, överläkare, endokrinkirurgi, registerhållare kvalitetsregistret SQRPTA, Skånes Universitetssjukhus, Södra sjukvårdsregionen
- Erik Waldenström, ledamot, med.dr., överläkare endokrinologi, Skånes Universitetssjukhus, Södra Sjukvårdsregionen
- Helen Abrahamsson, processledare, Norra sjukvårdsregionförbundet, Norra sjukvårdsregionen

Adjungerad: Christofer Juhlin, docent, överläkare, patologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland

Konsulterad: Emma Tham, docent, överläkare, klinisk genetik, Karolinska Universitetssjukhuset, Sjukvårdsregion Stockholm-Gotland

21.3 Jäv och andra bindningar

Arbetet i Nationellt system för kunskapsstyrning ska vara oberoende, obundet och objektivt. Alla som verkar inom Nationellt system för kunskapsstyrning lämnar en jävsdeklaration som bedöms enligt överenskomna riktlinjer.

Ledamöterna i denna nationella arbetsgrupp bedöms inte ha pågående uppdrag som skulle kunna innebära jäv. Kopior av hela gruppens jävsdeklarationer går att få från respektive uppdragsgivande organisation, till exempel från regionen där en medverkande person arbetar.

21.4 Vårdprogrammets förankring

Vårdprogrammet har utarbetats på uppdrag av Nationellt programområde för endokrina sjukdomar, vilken har utsett Inga-Lena Nilsson till vårdprogramgruppens ordförande.

En intern förankringen har skett i form av två webinarium under september månad 2022 med information och dialog om vårdprogrammets innehåll och kvalitetsindikatorer.

Inbjudna till den interna förankringen var berörda nationella programområden, samverkansgrupper och professionsföreningar, såsom Nationellt primärvårdsråd, NPO endokrina sjukdomar, NPO kirurgi och plastikkirurgi, NPO medicinsk diagnostik, NPO rehabilitering – habilitering – försäkringsmedicin, NPO äldres hälsa, NPO barn- och ungdomars hälsa, NSG läkemedel och medicinteknik, Svensk endokrinologisk förening, Svensk kirurgisk förening, Svensk förening för endokrin kirurgi, Svensk sjuksköterskeförening, samt Vårdförbundet

Vårdprogrammet har förankrats ytterligare under en öppen remissperiod 15 november 2022 – 14 februari 2023. Inkomna synpunkter har diskuterats och tagits i beaktande i slutligt vårdprogram.

22. Bilagor

22.1 Rekommendationer till laboratorier inom klinisk kemi

22.1.1 Rekommendation avseende P-Calciumjon, fri

Laboratoriet bör erbjuda vården analys av P-Calciumjon, fri vid aktuellt pH.

Detta gäller prov taget på eller i anslutning till sjukhus där analys bör kunna genomföras inom provets hållbarhet.

Laboratoriet bör även erbjuda analys av P-Calciumjon, fri beräknat vid pH 7,4 om det medger provtagning i primärvård som annars skulle hindras av provhållbarhet för P-Calciumjon, fri vid aktuellt pH.

Laboratoriet bör förankra analysutbud och svarsrapportering för P-Calciumjon, fri med företrädare för primärvård och specialistvård/endokrinologi. Laboratoriet bör informera vården om när P-Calciumjon, fri vid aktuellt pH, P-Calciumjon, fri beräknat vid pH 7,4 samt P-Ca och albumin bör beställas.

Laboratoriet bör verifiera referensintervall för P-Calciumjon, fri i det lokala provflödet med lokala provtagningskärl och den lokala mätmetoden. Laboratoriet bör även verifiera provhållbarhet i det lokala provflödet med lokala provtagningskärl och med den lokala mätmetoden för P-Calciumjon, fri mätt vid aktuellt pH samt joniserat calcium beräknat vid pH 7,4 om det rapporteras. Laboratoriet bör eftersträva logistik som medger säkerställd provhållbarhet vid provtagning inom primärvård.

Laboratoriet bör eftersträva automatiserade lösningar för mätning av P-Calciumjon, fri. Arbetsgruppen har förhoppning om teknikutveckling som möjliggör detta.

22.1.2 Rekommendation avseende kalciummätning i urin.

Laboratoriet bör erbjuda mätning av kalciumutsöndring i en samlad dygns mängd urin.

Samlad urinvolymer bör framgå i svarsrapporten för att medge bedömning av om urinvolymen är rimlig. Samtidig mätning av kreatininutsöndring i dygns mängden kan bidra till bedömning avseende samlings riktighet samt vid behov användas för beräkning av CCCR (calcium creatinine clearance ratio). Urinsamling för kalciummätning kan göras utan syratillsats i samlingskärlet förutsatt att laboratoriet syrabehandlar en portion från välblandad dygns mängd före analys.

Om specialistvård/endokrinologi och laboratoriet enas om att använda CCCR för utredning av FHH så bör laboratoriet skapa beställningspaket för ingående analyser, automatisera beräkna och rapportera CCCR för att underlätta för vården samt minska risken för beräkningsfel.

Beräkningsformel:

$$\text{CCCR} = \frac{\text{tU-Calcium mmol/d} \times 0,001 \times \text{P-Kreatinin } \mu\text{mol/L}}{\text{P-Ca mmol/L} \times \text{tU-Kreatinin mmol/d}}$$

Urin för kalciummätning kan samlas i dunkar med tillsats av 20–30 mL 6 mol/L HCl. Det föreskrivs av bland annat reagenstillverkarna Abbott och Roche som refererar till Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry som i sin tur refererar till Goesling 1986, som anger att "Acidification of urine samples and heating to 37°C within the laboratory may be satisfactory, but the possibility remains that undissolved calcium salts persist." (208, 209) Vi har dock inte kunnat finna publicerade studier som

visar behov av urinsamling i dunkar med syra, förutsatt att välblandad dygnsurin syrabehandlas innan analys.(84, 210-213) Urinsamling i dunk med syra medför, vid felaktig hantering, risk för vårdskada. Syramängden kan även medföra svårighet att analysera kreatinin i samma dygnsurinsamling (t ex Roche CREP2). I studien som främst ligger till grund för CCCR syrabehandlades urinproverna efter samling inför calciumanalys (personlig kommunikation Peter Henrik Nissen, Aarhus universitetssjukhus, Danmark).(84)

22.2 Histopatologi – kategorisering av tumören

22.2.1 Patologins roll i den diagnosiska processen

Patologens bedömning av paratyreoideakörtlar är en sammansatt process som innefattar såväl makroskopiska som mikroskopiska analyser. Den överväldigande majoriteten av paratyreoideatumörer är godartade adenom som diagnosticeras via rutinhistologi utan behov av tilläggsanalyser, men en liten undergrupp av tumörer kan behöva analyseras mer utförligt med avseende på histologiska och immunhistokemiska parametrar. I likhet med många andra endokrina tumörtillstånd så finns här nämligen i vissa fall en gråzon avseende malignitetspotential. I avsaknad av definitiva bevis för en elakartad tumör bygger patologens bedömning istället på en sammanvägning av en rad ”riskkriterier”.(188) I dessa fall rekommenderas även att utvärderingen inkluderar immunhistokemiska specialfärgningar, analyser som i skrivande stund inte finns uppsatta på samtliga patologlaboratorier. Vid diagnostiska svårigheter kan preparatet med fördel eftergranskas av subspecialiserade patologer.

Vidare ingår ofta klinisk, biokemisk och ibland även radiologisk information i den sammantagna bedömningen av patientens tumör. Ett exempel är paratyreoideacancer, som inte sällan ses med uttalad hyperkalcemi och där ibland även perioperativa fynd (adherent växt mot tyreoidea eller nerv) kan vägleda patologen.(188) Likaså är radiologiska fynd (fjärrmetastaser och regional lymfadenopati) av vikt för den slutgiltiga bedömningen. Det är därför av stort värde att inremittentens text behandlar dessa faktorer.

Den makroskopiska bedömningen av resektaten är viktig, inte minst körtelvikt och eventuell relation till annan medtagen vävnad. En per- eller postoperativ incision av paratyreoideakörteln innan ankomst till patologen kan försvåra den mikroskopiska bedömningen av tumörens relation till omgivning och kapsel. Det är därför önskvärt att resektaten skickas till patologen i orört tillstånd.

22.2.2 Anvisningar för provtagarens hantering av provet

Preparatkärl skall vara adekvat märkta med patientens namn, personnummer samt preparatets natur.

Mindre vävnadsbiopsier fixeras i 10% neutral buffrad formalin (4% formaldehyd). Orientering av biopsierna är oftast inte nödvändig.

Operationspreparat hanteras enligt lokal överenskommelse mellan patologiavdelning och opererande klinik. Resektat skickas antingen färskt eller i formalin till ansvarig patologavdelning för makroskopisk bedömning, det förstnämnda möjliggör eventuell biobankning av ofixerad tumörvävnad. Överväger man peroperativ fryssnittsdiagnostik så måste resektatet skickas i färskt tillstånd. Preparatets orientering behöver i regel ej markeras, om inte speciella omständigheter uppmärksammade av operatören kräver en mer ingående kartläggning av makroskopiska förhållanden.

22.2.3 Anamnestisk remissinformation

Inremittenten anger typ av ingrepp (biopsitagning, operation), vilken eller vilka körtlar som avses samt även en indikation för biopsin/resektionen. Påtaglig hyperkalcemi, eventuell ärftlighet för endokrina tumörsjukdomar samt perioperativa observationer av värde (adherens mot omgivningen) bör anges. Underliggande genetiska syndrom är särskilt viktig information för patologen vid makro- och mikroskopisk bedömning av paratyreoideatumörer, då MEN1-patienter inte sällan ses med multiglandulär sjukdom och patienter med konstitutionell *CDC73*-gen-mutation uppvisar en förhöjd risk för paratyreoideacancer .(188, 189) Relevanta radiologiska undersökningar och eventuella tidigare cytologiska/histologiska undersökningar anges. Finnålspunktion mot paratyreoideakörtlar kan leda till fibros vilket försvårar bedömningen av malignitet varför sådan föregående undersökning alltid bör rapporteras i anamnesen.

22.2.4 Klassificering av tumören (TNM)

Paratyreoideatumörer klassificeras enligt WHO 2022 och paratyreoideacancer stadiendelas enligt TNM, AJCC's 8:e upplaga från 2017.(188) I korthet kan sägas att ett fullständigt PAD (patologisk-anatomisk diagnos) bör innefatta en grundläggande histologisk beskrivning av tumörens utseende, och i vissa fall även kompletterat med immunhistokemiska analyser och bedömning av radikalitet. En utförlig beskrivning om ett fullständigt PAD följer under punkt 22.2.6.2 nedan.

Tabell 2. pTNM för paratyreoideacancer enligt AJCC version 8 2017

Primärtumör (T)

TX	Primärtumören kan inte utvärderas.
T0	Ingen primärtumör kan återfinnas.
Tis	Atypisk paratyreoideatumör.
T1	Tumörens extension begränsad till mjukvävnad.
T2	Tumören växer in i tyreoidea.
T3	Tumören växer in i stämbandsnerv, esofagus, trakea, skelettmuskel, lymfkörtlar eller tymus.
T4	Invasion av stora blodkärl eller ryggmärg.

Regionala lymfkörtlar (N)

NX	Regionala lymfkörtlar kan inte utvärderas.
N0	Inga regionala lymfkörtelmetastaser.
N1	Förekomst av regionala lymfkörtelmetastaser.
N1a	Metastas till regio VI (pretrakeala, paratrakeala, prelaryngeala lymfkörtlar) eller VII (övre mediastinala lymfkörtlar).

N1b	Metastas till unilateral, bilateral eller kontralateral cervikal lymfkörtel i regio I-V eller retrofaryngeal lymfkörtel.
-----	--

Fjärrmetastaser (M)

M0	Inga fjärrmetastaser.
M1	Förekomst av fjärrmetastaser.

22.2.5. Utskärningsanvisningar

Biopsier vägs, mäts och bäddas i sin helhet. Operationspreparat (resektat) skärs ut enligt följande:

För operationspreparat från paratyreoidea anges: preparatvikt (milligramvåg rekommenderas för små preparat), primärtumörens(ernas) lokalisering och storlek i tre dimensioner (millimeter).

Makroskopiskt anges tumörens snittyta, färgton, eventuell nekros, synbara tecken till kapselbrott eller utväxt i angränsande fettvävnad. Paratyreoideaadenom tenderar att vara mörkbruna i färgtonen medan paratyreoideacancer inte sällan uppvisar gråvit snittyta.

I regel så skall allt operationsmaterial beskrivas och fraktioneras till mikroskopi. Om tumören ses med vidhängande fettkylse så tillvaratas detta för att försöka påvisa normal rest av paratyreoideavävnad. Om kirurgen utfört en ipsilateral hemityroidektomi pga. adherens mellan tumören och tyreoidea så läggs snitten så att tumörens relation till tyreoideakapseln kan bedömas. Alla lymfkörtlar i vidhängande vävnad bäddas.

22.2.5 Analyser

Biopsier och utskurna vävnadsblock paraffinbäddas, snittas och färgas med hematoxylin-eosin. Undantaget är givetvis vävnad som kräver fryssnittsundersökning. De flesta paratyreoideatumörer är benigna och kräver vanligen inte immunhistokemiska specialanalyser. Malignitetssuspekta tumörer skall färgas immunhistokemiskt för att säkerställa diagnos och för att försöka prognostisera lesionen. Om patologen är osäker om lesionen överhuvudtaget är derivat från paratyreoidea så bör ursprunget verifieras med antikroppar mot exempelvis PTH och GATA3.(188) Även neuroendokrina markörer såsom chromogranin A och synaptofysin kan vara till hjälp. Fryssnittsundersökningen utvärdering kan underlättas om en OilRed-färgning utförs, där den intracellulära fettkomponenten är reducerad i patologisk vävnad jämfört med normal paratyreoidea.

En viktig histopatologisk distinktion är den mellan adenom och carcinom, där den sistnämnda diagnosen är förbehållen de tumörer som uppvisar otvetydiga tecken till malignitet (kärlinvasion, lymfatisk invasion, perineural invasion, invasion i omgivande mjukdelar eller dokumenterad fjärrmetastas).(188) Vid bedömning av misstänkt kärlinvasion kan endotelcellsmarkörer (CD31, CD34 och/eller ERG) vara av värde, och CD61-färgning kan visualisera trombocyter som ett tecken på äkta kärlinvasion med reaktiv trombosbildning intraluminalt. Vidare bör immunhistokemisk analys av Ki-67 utföras för angivande av proliferationsindex, där värden >5% kan tala i malign riktning.(188)

Vidare kan parafibromin-färgning ge viss vägledning avseende tumörens maligna potential. Parafibromin är *CDC73*-genens proteinprodukt, och negativ parafibromin-infärgning korrelerar starkt till underliggande *CDC73*-gen-mutation (somatisk eller konstitutionell). *CDC73*-gen-mutationer i sig är överrepresenterade i paratyreoideacancer, och en majoritet av maligna tumörer ses med negativ

parafibromin-färgning – medan närmast samtliga sporadiska adenom ses med positiv inmärkning .(214, 215) Ytterligare färgningar som kan ge en indikation avseende malign potential är APC (negativ inmärkning vanligt i paratyreoideacancer, men ovanligt i adenom) och PGP 9.5 (positiv färgning i maligna tumörer, negativ i adenom) (PMID: 35175514).(188)

Vid biopsi av metastatisk tumörsjukdom kan färgning för PTH och GATA3 ge viss vägledning.

I de fall laboratoriet saknar rekommenderade antikroppar bör fallet skickas för konsultation.

22.2.6 Information i remissens svarsdel

22.2.6.1 Makroskopisk beskrivning

Makrobeskrivningen följer utskärningsanvisningarna ovan.

22.2.6.2 Mikroskopiutlåtande

Histologiskt delas paratyreoideatumörer in i adenom, atypiska paratyreoideatumörer, multiglandulär sjukdom och carcinom. Undergruppen "multiglandulär sjukdom" utgörs av multipla, klonala tumörutvecklingar, och den tidigare terminologin "hyperplasi" bör ej användas – då hyperplasi oftast betecknar en fysiologisk adaptation snarare än tumörutveckling.(188) Tumörer inom sfären "multiglandulär sjukdom" är oftast multipla adenom och är då inte sällan kopplade till underliggande genetiska syndrom där primär hyperparatyreoidism ingår, framför allt MEN 1.

Ett mikroskopiutlåtande för lesioner i paratyreoidea skall innefatta de parametrar som krävs för en korrekt distinktion mellan adenom, atypisk paratyreoideatumör och carcinom. Därtill fästes vikt vid att försöka visualisera en normal rest av paratyreoideavävnad.

1. En generell histologisk beskrivning av lesionens utseende såsom växtmönster och cytologiska attribut, inklusive en kommentar avseende dominerande celltyp (konventionella huvudceller, ljusa huvudceller, oxyfila celler).
2. Förekomst av normal rest.
3. Förekomst av tumörkapsel.
4. Förekomst av kapselinfiltration.
5. Förekomst av blodkärls- eller lymfatisk invasion inom eller utanför kapselplanet.
6. Förekomst av periparatyreoidal extension (oftast fettväv).
7. Förekomst av perineural växt.
8. Förekomst av tumörväxt i resektionsytor.
9. Förekomst av atypiska tecken (se nedan).
10. I förekommande fall antal medföljande lymfkörtlar och deras status.
11. I förekommande fall relation till tyreoideavävnad.

Om kärlinvasion, lymfatisk invasion, perineural invasion, invasion i omgivande mjukdelar och/eller dokumenterad fjärrmetastas föreligger kan diagnosen paratyreoideacancer ställas.(188)

Om definitiva kriterier för malignitet saknas så kan diagnosen "atypisk paratyreoideatumör" övervägas för tumörer med flertalet atypiska histologiska och/eller immunhistokemiska tecken, såsom:

- a. Tumörcellsförband inom tumörkapseln.
- b. Adherens till omgivande vävnad utan direkt extension in i angränsande vävnad.
- c. Breda fibrotiska stråk.
- d. Trabekulär växt.

- e. Ökat mitosindex (>5 mitoser/10 mm²).
- f. Atypiska mitoser.
- g. Tumörcellsnekros.
- h. Negativ parafibromin-färgning.
- i. Ki-67-index >5%.
- j. Övriga immunhistokemiska avvikelser (negativ APC-färgning, positiv PGP 9.5-färgning mm*).

*Dessa färgningar finns beskrivna i detalj.(188)

Patienter med atypiska paratyreoideatumörer som uppvisar förlust av parafibromin har en låg men ej försumbar risk för återfall och bör därtill erbjudas *CDC73*-gen-sekvensering för att detektera eventuell familjär sjukdom. Atypiska paratyreoideatumörer som färgar positivt för parafibromin har en mycket låg risk för återfall, och dessa patienter rekommenderas ej rutinmässig *CDC73*-gen-testning (om inga andra kliniska omständigheter föreligger).(188)

Om inga definitiva kriterier för malignitet har uppfyllts samt att tumören ses utan ett större antal atypiska tecken så kan diagnosen paratyreoideaadenom ställas.

De allra flesta adenom är av så kallad huvudcellstyp, men en undergrupp tumörer kan utgöras av så kallade onkocytära adenom, lipoadenom eller vattenklarcellsadenom. Onkocytära adenom uppvisar >75% oxyfila tumörceller, medan lipoadenom uppvisar en ökning i cellantal både för parenkymet såväl som för fettceller, där fettcellerna utgör >50% av tumörvolymen. Vattenklarcellsadenom är mycket ovanliga tumörer med oklar genes, och ses mikroskopiskt utgöras av tumörceller med en tydlig distension av cytoplasman. Likt huvudcellsadenom så färgar dessa mer ovanliga adenom-subtyper in positivt för PTH och GATA3.(188)

22.2.7 Koder och beteckningar

SNOMED-koder:

- Paratyreoideaadenom M81400
- Paratyreoideacarcinom M81403
- Multiglandulär sjukdom M72000
- Atypisk paratyreoideatumör M81400 samt M69700
- Oxyfild adenom M82900
- Lipoadenom M83240
- Vattenklarcellsadenom M83220

Alla hormonbildande tumörer är anmälningspliktiga till Cancerregistret och därför skall även benigna tumörer som paratyreoideaadenom anmälas av såväl opererande klinik som ansvarig patolog.

22.2.8 Kvalitetsarbete för patologin

Kompetenskrav: För att säkerställa diagnostisk kvalitet bör paratyreoideatumörer handläggas av specialister med särskild kompetens och erfarenhet av denna tumörgrupp. Läkare under utbildning kan handlägga dessa fall efter delegering av medicinskt ansvarig patolog.

22.3 Behandling med Calcimimetika - cinacalcet

22.3.1 Dosering

- Vanlig startdos är 30 mg dagligen. (48) Dosen kan ökas till över 90 mg per dag hos patienter som inte svarar på behandlingen. I kliniska prövningar var maxdosen 90 mg fyra gånger dagligen. Cinacalcet bör tas med mat eller strax efter mat, helst vid samma tidpunkt varje gång. För administrering, se Fass.

22.3.2 Kontraindikationer

- Överkänslighet
- Graviditet
- Amning

22.3.3 Försiktighet

- Epilepsi – minskad tröskel för krampanfall i samband med signifikant sänkning av kalcium
- Leversvikt – viktigt att monitorera kalknivåerna noggrant, då plasmanivåerna av cinacalcet kan öka 2- till 4-faldigt vid måttligt till gravt nedsatt leverfunktion
- Hjärtsvikt – försämring av hjärtsvikt kan inträffa
- Förlängt QT-intervall: försiktighet bör iakttas hos patienter med kända riskfaktorer för förlängning av QT intervallet t ex samtidig användning av läkemedel som är kända för att kunna ha den effekten (t ex klass IA och II antarytmika, tricykliska antidepressiva, makrolider, antipsykotika) eller medfött långt QT syndrom)
- Hypotension – lågt blodtryck kan förekomma hos patienter med hjärtsvikt
- Rökning- stimulerar CYP1A2 – dosändringar kan behövas i samband med ändring av rökvanor

22.3.4 Monitorering efter uppstart

- Kalciumnivån bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av cinacalcet.
- Efter att underhållsdosen fastställts bör kalcium kontrolleras med 2–3 månaders intervall.

22.3.5 Uppföljning

- Efter titrering av cinacalcet till måldos bör P-Calciumjon, fri följas upp var sjätte månad. Vid stabila värden kan den fortsatta uppföljningen ske inom primärvården.
- Om en kliniskt relevant sänkning av kalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med cinacalcet.
- Majoriteten av patienterna behåller behandlingseffekten under mer än fem år. Kalciumnivån stiger upp till utgångsvärde efter seponering av behandlingen.

22.3.6 Biverkningar

De vanligaste rapporterade biverkningarna är:

- Gastrointestinala: illamående och kräkningar.
- Centrala nervsystemet: yrsel, parestesier. I sällsynta fall kramper.
- Kardiella: försämrad hjärtsvikt och arytmi. I enstaka fall rapporterades hypotoni.
- Övriga biverkningar: trötthet, hudutslag, muskelsmärta.
- Hypokalcemi: allvarlig symtomgivande hypokalcemi kan förekomma och i sin tur leda till hjärtrytmrubbningar och kramper.

22.3.7 Betydande läkemedelsinteraktioner

- Försiktighet rekommenderas med läkemedel som metaboliseras av CYP2D6 t.ex. flekainid, metoprolol, antidepressiva läkemedel.
- Waran påverkas inte av cinakalcet.
- Cinakalcet metaboliseras delvis av enzymet CYP3A4. Dosjustering av Cinakalcet kan behövas vid samtidig behandling med
 - CYP3A4 hämmare t.ex. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol
 - CYP3A4 stimulerare t.ex. rifampicin
- Cinakalcet metaboliseras också av CYP1A2. Försiktig användning av ciprofloxacin rekommenderas – risk för ökad koncentration av cinakalcet.
- Rökning inducerar CYP1A2 och därför kan dosjusteringar vara nödvändiga om patienten börjar eller slutar röka under behandling med cinakalcet.

22.4 Behandling av osteoporos vid primär hyperparatyreoidism

Indikation för benspecifik behandling av postmenopausala kvinnor och män över 50 år med primär hyperparatyreoidism (PHPT) och osteoporos parallellt med kirurgisk utredning och behandling

- Kotkompression eller höftfraktur
- Annan osteoporosrelaterad fraktur och osteopeni (T-score -1 - -2,5)
- Osteopeni/osteoporos och peroral kortisonbehandling
- Osteoporos i höft eller ländrygg (T-score <-2,5)

Vid uttalad osteoporos (T-score <-3,0, och eller multipla kotkompressioner) rekommenderas kontakt med endokrinolog, eller annan osteoporosspecialist.

22.4.1 Val av behandling och uppföljning

Patienter med PHPT och indikation för osteoporosbehandling bör erbjudas kirurgisk behandling men kan påbörja behandling med antiresorptiva läkemedel innan operation.

Bisfosfonater i form av alendronat eller zoledronat är förstahandsval.

Denosumab är andrahandsval och används främst vid nedsatt njurfunktion (GFR <35).

Behandlingstiderna nedan baseras på behandling av primär osteoporos. Kunskapsläget för benspecifika läkemedel vid PHPT är begränsad och behandlingstiderna bör därför individualiseras baserat på DXA mätningar vart annat år.

- Alendronat; T 70 mg /vecka
Initial planerad behandlingstid 5 år.
- Zoledronat; 5 mg iv/år
Initial planerad behandlingstid 3 år.
- Denosumab; 60 mg sc var 6e månad
Planeras för kontinuerlig behandling.

22.4.2 Tilläggsbehandling med kalcium och vitamin D

Vid PHPT rekommenderas inte extra kalcium då detta kan öka urinutsöndringen och därmed risken för njursten. Före botande kirurgi vid PHPT och benspecifik behandling rekommenderas således endast extra vitamin D (800E/dag) som basbehandling.

22.5 Bilaga koder för DRG och KVÅ

Kod	Diagnos/Åtgärd
C75.0	Malign tumör i paratyreoidea
D35.1	Benign tumör i paratyreoidea
D44.2A	Tumör av patologiskt osäker natur i paratyreoidea
D44.2B	Tumör av kliniskt okänd natur i paratyreoidea
D44.8	Tumör med multiglandulär lokalisation
E21.0	Primär hyperparatyreoidism
E21.3	Hyperparatyreoidism, ospecificerad
E21.1	Sekundär hyperparatyreoidism som ej klassificeras på annan plats
E31.2	Multipel endokrin neoplasi
E83.5	Rubbningar i kalciumomsättningen, till exempel FHH
E89.2	Hypoparatyreoidism efter kirurgiska och medicinska ingrepp
E55.9	D-vitaminbrist, ospecificerad
O99.2	Endokrin sjukdom som komplicerar graviditet
AB001	Datortomografi, tyreoida och paratyreoidea
AB050	Ultraljudsundersökning, paratyreoidea
AB054	Skintigrafi, paratyreoidea
AB042	Magnetresonanstomografi, tyreoida och paratyreoidea
AN104	Bentäthetsmätning UNS
AN006	Bentäthetsmätning, höfter och rygg
AN003	Bentäthetsmätning, arm
AV032	Positronemissionstomografi (PET), ospecificerad
AV143	Genetisk utredning
BBA10	Biopsi av bisköldkörtel

BBA20	Exploration av bisköldkörtel
BBA30	Exstirpation av bisköldkörtel
BBA40	Subtotal paratyreoidektomi
BBA50	Total paratyreoidektomi
BBA70	Implantation eller transplantation av bisköldkörtel
BBA99	Annan operation på bisköldkörtel
ZXA00	Höger sida
ZXA05	Vänster sida
ZXA10	Bilateralt
AW013	Upprättande av vårdplan
AW020	Rehabiliteringsplan