

## Zusammenfassung

**Einleitung:** Die häufigste Komplikation nach einer totalen Thyreoidektomie ist der postoperative sekundäre Hypoparathyreoidismus. Eine Prävention dieser Komplikation wäre erstrebenswert. Nicht nur dass die Patienten unter den Symptomen (wie z.B. Kribbelparästhesien) leiden, auch der Krankenhausaufenthalt wird meist verlängert und es wird ein höherer Aufwand an diagnostischen Maßnahmen und Medikamenten in der Folge notwendig.

Um das Auftreten des sekundären Hypoparathyreoidismus einzuschränken sind schon einige Studien durchgeführt worden, die u.a. ein erhöhtes Risiko für Patienten mit einem präoperativen Vitamin D<sub>3</sub>-Defizit aufzeigten.

Der Einfluss dieses Vitamin D<sub>3</sub>-Defizits wird in der vorliegenden prospektiven, multizentrischen, randomisiert kontrollierten Studie näher untersucht. Es sollte geklärt werden, ob eine präoperative Prophylaxe mit Vitamin D<sub>3</sub> eine Verminderung der Hypokalzämierate gegenüber einer Kontrollgruppe bewirken kann.

Da sich der sekundäre Hypoparathyreoidismus als multifaktorielles Geschehen darstellt, sind in dieser Studie weitere Risikofaktoren untersucht worden.

Zusätzlich sollten eine Veränderung der Lebensqualität und die Belastung der Patienten durch Hypoparathyreoidismus-Symptome beurteilt werden.

**Material und Methoden:** Im Zeitraum vom 23.07.2014 bis zum 26.10.2016 wurden 246 Patienten an sechs verschiedenen Kliniken rekrutiert. Das Durchschnittsalter der 61 Männer und 185 Frauen lag bei 49 Jahren (Min.: 22 Jahre, Max.: 81 Jahre). Alle Patienten unterzogen sich einer totalen Thyreoidektomie als Ersteingriff an der Schilddrüse.

Die Patienten wurden in zwei Gruppen randomisiert, wobei die Interventionsgruppe präoperativ über drei Tage eine Vitamin D<sub>3</sub>-Prophylaxe (0,5µg, jeweils morgens und abends) einnahm. Neben dieser Intervention wurde nicht in die standardmäßige Behandlung der Patienten eingegriffen, um eine möglichst praxisnahe Untersuchung zu gewährleisten.

Bei allen Patienten wurde präoperativ und mindestens am ersten Tag postoperativ der Serumcalcium-Wert bestimmt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über ca. 30 Tage postoperativ, in dem auch weitere Parameter untersucht wurden. U.a. wurden die Patienten gebeten den SF-36-Fragebogen nach Bullinger et al (1) und den Hypoparathyreoidismus-Fragebogen nach Bohrer et al (2) auszufüllen. Mit diesen Fragebögen sollten die empfundene Lebensqualität der Patienten und die Belastung durch Hypoparathyreoidismus-Symptome abgefragt werden.

**Ergebnisse:** Die Untersuchungsgruppen zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Auftreten einer postoperativen Hypokalzämie. Insofern eine

Hypokalzämie auftrat, konnte die Normokalzämie in der Interventionsgruppe signifikant schneller erreicht werden. Aufgrund dieses Ergebnisses konnte eine NNT für jede Klinik errechnet werden. Diese Werte ließen eine Skalierung zu, durch die jedes Klinikum für sich eine Nützlichkeit der Intervention anhand der Hypokalzämie-Rate errechnen kann.

Herausgefunden werden konnte ebenfalls, dass die Kliniken signifikant unterschiedliche Hypokalzämie-Raten aufwiesen. Je nach Hypokalzämie-Rate der Klinik bewirkte die Intervention abweichende Veränderungen (von einer Verschlechterung um 20% bis zu einer Verbesserung um 24, 6%).

Zu den signifikanten Risikofaktoren für eine postoperative Hypokalzämie zählten in dieser Studie das weibliche Geschlecht, ein relativ junges Alter ( $44,7 \pm 10,6$  Jahre im Gegensatz zu  $50,5 \pm 12$  Jahre) und die intraoperative Identifizierung von mehr als drei Nebenschilddrüsen. Weiterhin zeigte sich, dass sich bei hypokalzämischen Patienten der Krankenhausaufenthalt signifikant verlängerte.

Beim SF-36-Fragebogen zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den prä- und postoperativen Werten der Frauen. Der Belastungsscore des Hypoparathyreoidismus-Fragebogens hingegen zeigte nur bei den Frauen der Interventionsgruppe eine signifikante Verbesserung zu den präoperativen Werten.

**Schlussfolgerung:** Die prophylaktische Vitamin D<sub>3</sub>-Gabe präoperativ konnte zwar keine Verminderung der Hypokalzämie-Rate in der Interventionsgruppe bewirken, aber bei aufgetretener Hypokalzämie eine schnellere Erholung des Calcium-Spiegels bewirken. Die postoperative Belastung durch Hypokalzämiesymptome wurde durch die Vitamin D<sub>3</sub>-Prophylaxe von Frauen signifikant gemildert empfunden. Eine Vitamin D<sub>3</sub>-Prophylaxe ist daher empfehlenswert. Der Nutzen der Intervention steigt allerdings mit der jeweiligen institutionellen Hypokalzämie-Rate. Bemerkenswert ist, dass die Kliniken sich in vielen Parametern gleichen, aber letztlich das chirurgische Vorgehen den größten Einfluss auf die Hypokalzämie-Rate zu haben scheint und die Intervention in Form der Gabe einer Vitamin D<sub>3</sub>-Prophylaxe überlagert hat.

## Abstract

**Introduction:** The most common complication after total thyroidectomy is postoperative secondary hypoparathyroidism. Prevention of this complication would be desirable. Not only does the patient suffer from the symptoms (such as tingling paresthesia), the hospital stay is usually prolonged, and a higher expenditure of diagnostic measures and medication is necessary afterwards.

To prevent secondary hypoparathyroidism some studies have already been carried out, which among other things, showed an increased risk for patients with a preoperative vitamin D<sub>3</sub> deficit.

The influence of this vitamin D<sub>3</sub> deficiency is examined in detail in this prospective, multicentric, randomized controlled study. It should be clarified whether a preoperative prophylaxis with vitamin D<sub>3</sub> can lead to a reduction in the hypocalcaemia rates compared to a control group. Since secondary hypoparathyroidism is a multifactorial event, other risk factors have been additionally investigated in this study. Furthermore, a change of the quality of life and the burden of the patients by hypoparathyroidism symptoms should be judged.

**Materials and methods:** In the period from 23.07.2014 to 26.10.2016, 246 patients were recruited at six different clinics. The average age of the 61 men and 185 women was 49 years (min.: 22 years, max.: 81 years). All patients underwent total thyroidectomy as first intervention on the thyroid gland.

Patients were randomized into two groups, the intervention group taking a pre-operative vitamin D<sub>3</sub>-prophylaxis (0.5 µg every morning and evening) for three days. Except this intervention, the patients were not treated in any other manner than the standard of patients undergoing a thyroidectomy, to ensure the most practical examination possible.

In all patients the serum calcium value was determined preoperatively and at least on the first day postoperatively. The observation period lasted about 30 days postoperatively, in which additional parameters were also investigated. The patients were asked, inter alia, to complete the SF-36 questionnaire according to Bullinger et al (1) and the hypoparathyroidism questionnaire according to Bohrer et al (2). With these questionnaires, the perceived quality of life of the patients and the burden of hypoparathyroidism symptoms should be assessed.

**Results:** The study groups showed no significant difference in the occurrence of postoperative hypocalcaemia. However, in the event of hypocalcaemia, normocalcaemia was achieved significantly faster in the intervention group than in the control group. Due to this significant result, a NNT could be calculated for each clinic. These values allowed a scaling by which each clinic could calculate the advantage of the intervention based on their hypocalcaemia rate.

It was also found that the clinics had significantly different hypocalcaemia rates. Depending on the hypocalcaemia rate of the clinic, the intervention caused different changes (from a deterioration of 20% to an improvement of 24.6%). Significant risk factors for postoperative hypocalcaemia included the female gender, a relatively young age ( $44.7 \pm 10.6$  years versus  $50.5 \pm 12$  years) and the intraoperative identification of more than three parathyroid glands. Besides, it was found that in patients with hypocalcaemia the hospital stay was significantly prolonged. The SF-36 questionnaire showed a significant difference between the preoperative and postoperative values of women. The burden score of the hypoparathyroidism questionnaire, on the other hand, showed a significant improvement of the postoperative values compared to the preoperative values only among the women of the intervention group.

**Conclusion:** Preoperative prophylactic administration of vitamin D<sub>3</sub> did not reduce the rate of hypocalcaemia in the intervention group but could lead to a faster recovery of calcium level in the case of hypocalcaemia.

The postoperative burden to hypocalcaemia symptoms was significantly diminished by the vitamin D<sub>3</sub> prophylaxis of women. Vitamin D<sub>3</sub> prophylaxis is therefore recommended. However, the benefit of the intervention increases with the hypocalcaemia rate of the respective clinic.

It is noteworthy that the clinics are similar in many parameters, but ultimately the surgical procedure seems to have the greatest influence on the hypocalcaemia rate and has eclipsed the administration of vitamin D<sub>3</sub> prophylaxis.