

## Positionspapier zur Vorlage beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA)

Diagnostische und therapeutische Verfahren haben sich in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich weiterentwickelt. Durch apparativ-technische Entwicklungen sowie die Entwicklung neuer Radiopharmazeutika haben sich Optimierungspotenziale für die Durchführung nuklearmedizinischer Verfahren und Methoden ergeben. Dies ist v. a. dann von Bedeutung, wenn aufgrund der anatomisch-metabolischen Gegebenheiten sehr hohe Anforderungen an die Diagnostik gestellt werden, was insbesondere auf die Bildgebung kleinster Strukturen wie der Nebenschilddrüsen zutrifft. Das hat zu einer Bedeutungsverschiebung auf diesem Sektor von der konventionellen Szintigraphie zur PET-Hybridbildgebung geführt.

Dies zum Anlass nehmend, haben die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) und der PET e.V. in einem gemeinsamen Positionspapier die aktuelle Situation auf dem Gebiet der Nebenschilddrüsendiagnostik und -therapie analysiert und bewertet mit der Zielstellung, der Endokrinen Chirurgie ein der Sestamibi-Bildgebung überlegenes diagnostisches Verfahren zur Lokalisation von Nebenschilddrüsenpathologien (Adenome, Hyperplasien, Karzinome) zur Verfügung zu stellen. Im Ergebnis soll die Sestamibi-Bildgebung in der Primär- bzw. Rezidivdiagnostik ersetzt werden mit der Intention, die Heilungsrate primärer operativer Eingriffe zu erhöhen und das Auftreten eines postoperativen Hypoparathyreoidismus zu reduzieren.

### **Ausgangslage**

Der Hyperparathyreoidismus (HPT) beschreibt die vermehrte Bildung und Sekretion des Nebenschilddrüsenhormons (Parathormon, PTH). Dies wirkt sich auf den Calcium-Phosphat-Stoffwechsel aus mit direkten Folgen für den Knochenstoffwechsel (z.B. Osteoporose). Darüber hinaus kann der HPT zu Nierensteinen, peptischen Ulcera und neuropsychiatrischen Symptomen (z.B. Depression, Schlafstörungen) und kardiovaskulären Erkrankungen (Hypertonus, Myokardinfarkt, zerebraler Insult) führen. Unbehandelt führt der HPT zu gravierenden und häufig irreversiblen Organschäden.

Die häufigste Variante des HPT ist der primäre Hyperparathyreoidismus (pHPT). Hier sind für die Überproduktion des Parathormons fast immer gutartige Neoplasien (Adenom oder Hyperplasie) der Nebenschilddrüse verantwortlich und nur sehr selten ein Karzinom. Die operative Therapie des pHPT ist die einzige kausale und kurative Therapie und deshalb Behandlungsmethode der Wahl (Wilhelm et al. 2016).

Grundsätzlich basiert die Operationsindikation auf der gesicherten Diagnose eines pHPT. Dazu ist der Nachweis einer autonomen Sekretion von intaktem PTH mit inadäquat erhöhtem Serumkalzium zwingendes Ziel der biochemischen Diagnostik (Weber T et al. S2k-LL AWMF-Registernummer 088-009).

Die eigentliche Herausforderung in der Nebenschilddrüsenchirurgie stellen die komplexen anatomischen Beziehungen dar. Gesunde Nebenschilddrüsen wiegen 20-40 mg und sind etwa 5 mm große Organe, die meistens paarig rechts und links in der Nähe der Schilddrüse liegen. Aufgrund ihrer Wanderung während der Embryonalphase haben gesunde Nebenschilddrüsen und damit auch ihre Tumoren eine hohe individuelle Lagevariabilität (z. B. Thymus, Mediastinum, Gefäßnervenscheide). Hinzu kommt, dass ihre Gesamtzahl (normalerweise 4) variieren kann und in ca. 10 % der Patienten mehr oder auch weniger Nebenschilddrüsen zu finden sind.

Damit wird deutlich, dass der präoperativen Lokalisationsdiagnostik für eine erfolgreiche Operation des Hyperparathyreoidismus eine Schlüsselrolle zukommt (Bergenfelz AO et al. 2009; Latge et al. 2021). Eine treffsichere Diagnostik ermöglicht ein gezieltes operatives Vorgehen und erhöht die Heilungsrate. Weiterhin reduziert sie das Auftreten eines postoperativen Hypoparathyreoidismus (S2k-LL AWMF-Registernummer 088-009; s. auch Bergenfelz et al. 2009, 2011; Elaraj et al. 2010; Dy et al. 2012). Bei Rezidiv-Eingriffen kann sie das Komplikationsrisiko, insbesondere für eine Stimmlippenparese durch Verletzung des Nervus laryngeus recurrens (Karakas et al. 2013) reduzieren.

Gemäß der Leitlinie der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) „Operative Therapie des primären und renalen Hyperparathyreoidismus“ werden zur Lokalisationsdiagnostik beim pHPT zunächst die Sonografie und nachfolgend eine Sestamibi-Szintigraphie in SPECT- oder SPECT/CT-Technik empfohlen mit eingeschränkter Sensitivität (s. Übersicht „Lokalisationsdiagnostik primärer Hyperparathyreoidismus“). Vor allem atypisch gelegene Nebenschilddrüsenadenome, aber auch Nebenschilddrüsenhyperplasien werden schlecht verifiziert. Ebenfalls kann das gleichzeitige Vorliegen einer Struma die Sensitivität einschränken.

#### Lokalisationsdiagnostik primärer Hyperparathyreoidismus

	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit
<sup>99m</sup> Tc-MIBI-SPECT/CT	60,8–78,0 %	98,5–100,0 %	86,0–87,7 %
<sup>18</sup> F-Cholin-PET/CT	93,7–96,0 %	96,0–100,0 %	95,3–97,0 %

Araz M, Soydal Ç, Özkan E et al. Nucl Med Commun. 2018 Nov; 39(11): 989–994

Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018 Sep; 45(10): 1762–1771

#### Datenlage <sup>18</sup>F-Cholin-PET/CT

Die <sup>18</sup>F-Cholin-PET/CT besitzt eine im Vergleich zu den vorgenannten Methoden höhere Sensitivität und diagnostische Genauigkeit für den Nachweis von Nebenschilddrüsenpathologien:

Evangelista et al. (2020) zeigten in ihrem systematischen Review, dass die <sup>18</sup>F-Cholin-PET/CT bei Patienten mit primärem oder rezidivierendem Hyperparathyreoidismus in einer Population mit negativen bzw. nichteindeutigen bildgebenden Befunden genauer ist als <sup>99m</sup>Tc-MIBI-Bildgebung (unabhängig vom verwendeten Protokoll) und Ultraschall. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Cholin-PET-Hybridbildgebung daher ein zuverlässiges Instrument sowohl bei primärem als auch bei rezidivierendem Hyperparathyreoidismus sei (s. auch Araz et al. 2018; Beheshti et al. 2018; Lezaic et al. 2014; Orevi et al. 2014; Michaud et al. 2014, 2015; Hocevar et al. 2017; Quak et al. 2023).

In der Literatur bereits als First-line-Diagnostik identifiziert (Bossert et al. 2019; Broos et al. 2019) gelingt dank der präzisen Lokalisation der betroffenen Nebenschilddrüse(n) mittels <sup>18</sup>F-Cholin-PET/CT eine zielführende chirurgische Entfernung des kranken Gewebes sowie eine Reduktion von sekundären Eingriffen.

In einer Kosten-Nutzen-Analyse der  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET zur Lokalisierung von primärem Hyperparathyreoidismus von Yap et al. (2022) wurde untersucht, wie sich Kosten und klinische Ergebnisse in Form von „gewonnenen qualitätsbereinigten“ Lebensjahren bei Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, die sich einer gezielten Parathyreoidektomie oder einer bilateralen Halsexploration unterzogen und bei denen einzelne präoperative Lokalisierungsmodalitäten ( $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET/CT, 4D-CT, Ultraschall und Sestamibi-SPECT) zum Einsatz kamen, entwickeln. Die Modellparameter basierten auf einer Literaturanalyse und den Medicare-Kosten in den USA.

Im Ergebnis wurde gezeigt, dass die  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET/CT eine potenziell kosteneffektive Bildgebungsoption für primären Hyperparathyreoidismus sein kann. Wenngleich weitere Untersuchungen erforderlich sind, um die maximale Kosteneffektivität der  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET/CT in ausgewählten Populationen zu bestimmen, wird mit dieser Analyse das Potenzial der  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET/CT deutlich.

## Fazit

1. Der aktuelle Stand der Nebenschilddrüsendiagnostik mittels Sestamibi-Szintigraphie weist insbesondere in Bezug auf die Sensitivität erhebliche Schwächen auf. Da jedoch diesem Untersuchungsverfahren derzeit eine Schlüsselrolle in der präoperativen Lokalisationsdiagnostik zukommt, besteht hier Handlungsbedarf.
2. Metaanalysen und systematische Reviews zeigen eine hohe diagnostische Genauigkeit der  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET-Hybridbildgebung bei pHPT.
3. Für diese Indikation ist die  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET als eine potenziell kosteneffektive Bildgebungsoption einzustufen.
4. Um unnötige und kostentreibende stationäre Aufenthalte zu vermeiden, ist die ambulante Erbringung (analog zur  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI-SPECT) erforderlich und möglich.
5. Die Methode ist jedoch aktuell nicht in der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung abgebildet.
6. Es bleibt somit als Voraussetzung für eine Kostenübernahme der aufwändige und zeitintensive Antrag im Einzelfall. In diesem Sinne fand auch ein Gespräch mit dem Medizinischen Dienst der Krankenkassen (MDK) Berlin-Brandenburg statt, da die häufigen Anträge auf Kostenübernahme durch die erbringenden Einrichtungen zu einem nicht unerheblichen Arbeitsaufwand mit vielfach negativem Resultat für die Kostenübernahme aufgrund der aktuell noch unzureichend geregelten Erstattungssituation führten und führen.
7. Bei Einbindung der  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET/CT wird eine Verbesserung der Patientenversorgung durch Vermeidung von Über- bzw. Untertherapie bei gleichzeitiger Verringerung des bürokratischen Aufwands für ärztliche Einrichtungen und die GKV erwartet (Kostenübernahmeanträge). Von einem potenziell kosteneffektiven Vorgehen kann aufgrund der Literatur ausgegangen werden.

Aus vorgenannten Gründen sollte die  $^{18}\text{F}$ -Cholin-PET/CT in die Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung, Anlage 1, als Leistung bei der beschriebenen Fragestellung Eingang finden. Dies wird auch von der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) wärmstens empfohlen.

## Literatur

Araz M, Soydal Ç, Özkan E, Kir MK, İbiş E, Güllü S, Erdoğan MF, Emral R, Küçük ÖN (2018) The efficacy of fluorine-18-choline PET/CT in comparison with 99mTc-MIBI SPECT/CT in the localization of a hyperfunctioning parathyroid gland in primary hyperparathyroidism. Nucl Med Commun 39(11):989-994. doi: 10.1097/MNM.0000000000000899

Beheshti M, Hehenwarter L, Paymani Z, Rendl G, Imamovic L, Rettenbacher R, Tsybrovskyy O, Langsteger W, Pirich C (2018) 18F-Fluorocholine PET/CT in the assessment of primary hyperparathyroidism compared with 99mTc-MIBI or 99mTc-tetrofosmin SPECT/CT: a prospective dual-centre study in 100 patients. Eur J Nucl Med Mol Imaging 45(10):1762-1771. doi: 10.1007/s00259-018-3980-9

Bergenzel AO, Hellmann P, Harrison B, Sitges-Serra A, Dralle H (2009) Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on modern techniques in HPT surgery. Langenbecks Arch Surg 394 (9): 761-764

Bergenzel AO, Jansson SK, Wallin GK, Martensson HG, Rasmussen L, Eriksson HL, Reihner EI (2009) Impact of modern techniques on short-term outcome after surgery for primary hyperparathyroidism: a multicenter study comprising 2,708 patients. Langenbecks Arch Surg 394(5): 851-860

Bergenzel AO, Wallin G, Jansson S, Eriksson H, Martensson H, Christiansen P, Reihner E (2011) Results of surgery for sporadic primary hyperparathyroidism in patients with preoperatively negative sestamibi scintigraphy and ultrasound. Langenbecks Arch Surg 396 (1): 83-90

Bossert I, Chytiris S, Hodolic M, Croce L, Mansi L, Chiovato L, Mariani G, Trifirò G (2019) PET/CT with 18F-Choline localizes hyperfunctioning parathyroid adenomas equally well in normocalcemic hyperparathyroidism as in overt hyperparathyroidism. J Endocrinol Invest 42(4): 419-426. doi: 10.1007/s40618-018-0931-z

Broos WAM, van der Zant FM, Knol RJJ, Wondergem M (2019) Choline PET/CT in parathyroid imaging: a systematic review. Nucl Med Commun 40(2):96-105. doi: 10.1097/MNM.0000000000000952

Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Endokrinologie (CAEK) und Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) (2020) S2k-Leitlinie: Operative Therapie des primären und renalen Hyperparathyreoidismus. AWMF-Registernummer 088-009. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/088-009l\\_S2k\\_Operative-Therapie-des-primären-und-renalen-Hyperparathyreoidismus\\_2021-02.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/088-009l_S2k_Operative-Therapie-des-primären-und-renalen-Hyperparathyreoidismus_2021-02.pdf) (abgerufen am 17.10.2022)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE) (2022) Diagnostik und Therapie des primären Hyperparathyreoidismus. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/anmeldung/1/II/089-003.html> (abgerufen am 24.08.22)

Dy BM, Richards ML, Vazquez BJ, Thompson GB, Farley DR, Grant CS (2012) Primary hyperparathyroidism and negative Tc99 sestamibi imaging: to operate or not? Ann Surg Oncol 19(7): 2272-2278

Elaraj DM, Sippel RS, Lindsay S, Sansano I, Duh QY, Clark OH, Kebebew E (2010) Are additional localization studies and referral indicated for patients with primary hyperparathyroidism who have negative sestamibi scan results? Arch Surg 145(6): 578-581

Evangelista L, Ravelli I, Magnani F, Iacobone M, Giraud C, Camozzi V, Spimpolo A, Cecchin D (2020) 18F-choline PET/CT and PET/MRI in primary and recurrent hyperparathyroidism: a systematic review of the literature. Ann Nucl Med 34(9): 601-619. doi: 10.1007/s12149-020-01507-1

Graves CE, Hope TA, Kim J, Pampaloni MH, Kluijfhout W, Seib CD, Gosnell JE, Shen WT, Roman SA, Sosa JA, Duh QY, Suh I (2022) Superior sensitivity of 18F-fluorocholine: PET localization in primary hyperparathyroidism. *Surgery* 171(1):47-54. doi: 10.1016/j.surg.2021.05.056

Hocevar M, Lezaic L, Rep S, Zaletel K, Kocjan T, Sever MJ et al. (2017) Focused parathyroidectomy without intraoperative parathormone testing is safe after pre-operative localization with 18F-Fluorocholine PET/CT. *Eur J Surg Oncol* 43(1): 133-137

Karakas E, Müller HH, Schlosshauer T, Rothmund M, Bartsch DK (2013) Reoperations for primary hyperparathyroidism—improvement of outcome over two decades. *Langenbecks Arch Surg* 398(1): 99-106. doi: 10.1007/s00423-012-1004-y. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23001050.

Latge A, Riehm S, Vix M, Bani J, Ignat M, Pretet V, Helali M, Treglia G, Imperiale A (2021) 18F-Fluorocholine PET and 4D-CT in Patients with Persistent and Recurrent Primary Hyperparathyroidism. *Diagnostics (Basel)* 11(12): 2384. doi: 10.3390/diagnostics11122384. PMID: 34943620; PMCID: PMC8700343.

Lezaic L, Rep S, Sever MJ, Kocjan T, Hocevar M, Fettich J (2014) (1)(8)F-Fluorocholine PET/CT for localization of hyperfunctioning parathyroid tissue in primary hyperparathyroidism: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41(11): 2083-2089

Michaud L, Balogova S, Burgess A, Ohnona J, Huchet V, Kerrou K et al. (2015) A Pilot Comparison of 18F-fluorocholine PET/CT, Ultrasonography and 123I/99mTc-sestaMIBI Dual-Phase Dual-Isotope Scintigraphy in the Preoperative Localization of Hyperfunctioning Parathyroid Glands in Primary or Secondary Hyperparathyroidism: Influence of Thyroid Anomalies. *Medicine (Baltimore)* 94(41): e1701

Michaud L, Burgess A, Huchet V, Lefevre M, Tassart M, Ohnona J et al. (2014) Is 18F-fluorocholine-positron emission tomography/computerized tomography a new imaging tool for detecting hyperfunctioning parathyroid glands in primary or secondary hyperparathyroidism? *J Clin Endocrinol Metab* 99(12): 4531-4536

Orevi M, Freedman N, Mishani E, Bocher M, Jacobson O, Krausz Y (2014) Localization of parathyroid adenoma by (1)(1)C-choline PET/CT: preliminary results. *Clin Nucl Med* 39(12): 1033-1038

Quak E, Cavarec M, Ciappuccini R, Girault G, Rouzier R, Lequesne J (2023) Detection, resection and cure: a systematic review and meta-analysis of 18F-choline PET in primary hyperparathyroidism. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 67(2): 122-129. doi: 10.23736/S1824-4785.23.03512-4

Weber T, Dotzenrath C, Dralle H, Niederle B, Riss P, Holzer K, Kußmann J, Trupka A, Negele T, Kaderli R, Karakas E, Weber F, Rayes N, Zielke A, Hermann M, Wicke C, Ladurner R, Vorländer C, Waldmann J, Heizmann O, Wächter S, Schopf S, Timmermann W, Bartsch DK, Schmidmaier R, Luster M, Schmid KW, Ketteler M, Dierks C, Schabram P, Steinmüller T, Lorenz K (2021) Management of primary and renal hyperparathyroidism: guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK). *Langenbecks Arch Surg* 406(3): 571-585

Wilhelm SM, Wang TS, Ruan DT, Lee JA, Asa SL, Duh QY, Doherty GM, Herrera MF, Pasiaka JL, Perrier ND, Silverberg SJ, Solórzano CC, Sturgeon C, Tublin ME, Udelsman R, Carty SE (2016) The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg* 151(10): 959-968

Yap A, Hope TA, Graves CE, Kluijfhout W, Shen WT, Gosnell JE, Sosa JA, Roman SA, Duh QY, Suh I (2022) A cost-utility analysis of 18F-fluorocholine-positron emission tomography imaging for localizing primary hyperparathyroidism in the United States. *Surgery* 171(1): 55-62. doi: 10.1016/j.surg.2021.03.075



### Weitere (nicht zitierte) Literatur

Aboud A, Vestergaard P (2013) Increasing incidence of primary hyperparathyroidism in Denmark. *Dan Med J* 60 (2): A4567

Amadou C, Bera G, Ezziane M, Chami L, Delbot T, Rouxel A, Leban M, Herve G, Menegaux F, Leenhardt L, Kas A, Trésallet C, Ghander C, Lussey-Lepoutre C (2019) 18F-Fluorocholine PET/CT and Parathyroid 4D Computed Tomography for Primary Hyperparathyroidism: The Challenge of Reoperative Patients. *World J Surg* 43(5): 1232-1242. doi: 10.1007/s00268-019-04910-6

Angelousi A, Dimitriadis GK, Zografos G, Nölting S, Kaltsas G, Grossman A (2017) Molecular targeted therapies in adrenal, pituitary and parathyroid malignancies. *Endocr Relat Cancer* 24(6): R239-R259

Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA (2012) A meta-analysis of preoperative localization techniques for patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg Oncol* 19 (2): 577-583

Chicklore S, Schulte KM, Talat N, Hubbard JG, O Doherty M, Cook GJR (2014) 18F-FDG PET rarely provides additional information to 11C-methionine PET imaging hyperparathyroidism. *Clin Nucl Med* 39 (3): 237-242

Christakis I, Vu T, Chuang HH, Fellman B, Silva Figueroa AM, Williams MD, Busaidy NL, Perrier ND (2017) The diagnostic accuracy of neck ultrasound, 4D-Computed tomography and sestamibi imaging in parathyroid carcinoma. *Eur J Radiol Oct*; 95: 82-88

Dekorsy FJ, Beyer L, Spitzweg C, Schmidmaier R, Todica A, Trupka A, Cyran CC, Berger F, Ladurner R, Zimmermann P, Knösel T, Bartenstein P, Lottspeich C, Wenter V (2022) Preoperative Imaging with [18F]-Fluorocholine PET/CT in Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Med* 11(10): 2944. doi: 10.3390/jcm11102944. PMID: 35629070; PMCID: PMC9143217

Fischli S, Suter-Widmer I, Nguyen BT, Müller W, Metzger J, Strobel K, Grünig H, Henzen C (2018) The Significance of 18F-Fluorocholine-PET/CT as Localizing Imaging Technique in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Negative Conventional Imaging. *Front Endocrinol (Lausanne)* 22;8: 380. doi: 10.3389/fendo.2017.00380

Kim J, Horowitz G, Hong M, Orsini M, Asa SL, Higgins K (2017) The dangers of parathyroid biopsy. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 46(1): 4

Lenschow C, Schrägle S, Kircher S, Lorenz K, Machens A, Dralle H, Riss P, Scheuba C, Pfestroff A, Spitzweg C, Zielke A, Nießen A, Dotzenrath C, Riemann B, Quinkler M, Vorländer C, Zahn A, Raue F, Chiapponi C, Iwen KA, Steinmüller T, Kroiss M, Schlegel N; NEKAR study group (2022) Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Parathyroid Carcinoma: Results of the NEKAR Retrospective International Multicenter Study. *Ann Surg* 275(2): e479-e487

Lenschow C, Wennmann A, Hendricks A, Germer CT, Fassnacht M, Buck A, Werner RA, Plassmeier L, Schlegel N (2022) Questionable value of [99mTc]-sestamibi scintigraphy in patients with pHPT and negative ultrasound. *Langenbecks Arch Surg* 407(8): 3661-3669. doi: 10.1007/s00423-022-02648-9. Epub 2022 Aug 9. PMID: 35945299; PMCID: PMC9722861

Quak E, Blanchard D, Houdu B, Le Roux Y, Ciappuccini R, Lireux B, de Raucourt D, Grellard J-M, Licaj I, Bardet S, Reznik Y, Clarisse B, Aide N (2018) F18-choline PET/CT guided surgery in primary hyperparathyroidism when ultrasound and MIBI SPECT/CT are negative or inconclusive: the APACH1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45: 658–66. <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3911-1>

Sadler C, Gow KW, Beierle EA, Doski JJ, Langer M, Nuchtern JG, Vasudevan SA, Goldfarb M (2014) Parathyroid carcinoma in more than 1,000 patients: A population-level analysis. *Surgery* 156: 1622-1630

- Saha S, Vierkant RA, Johnson GB, Parvinian A, Wermers RA, Foster T, McKenzie T, Dy B, Lyden M (2023) C11 choline PET/CT succeeds when conventional imaging for primary hyperparathyroidism fails. *Surgery* 173(1): 117-123. doi: 10.1016/j.surg.2022.08.024. Epub 2022 Oct 11. PMID: 36229257.
- Sharata A, Kelly TL, Rozenfeld Y, Hammill CW, Schuman E, Carlisle JR, Aliabadi-Wahle S (2017) Management of Primary Hyperparathyroidism: Can We Do Better? *Am Surg* 83(1): 64-70
- Siilin H, Lundgren E, Mallmin H, Mellström D, Ohlsson C, Karlsson M, Lundgren O (2011) Prevalence of primary hyperparathyroidism and impact on bone mineral density in elderly men: Mr Os Sweden. *World J Surg* 35 (6): 1266-1272
- Storvall S, Ryhänen E, Bensch FV, Heiskanen I, Kytölä S, Ebeling T, Mäkelä S, Schalin-Jäntti C (2018) Recurrent Metastasized Parathyroid Carcinoma-Long-Term Remission After Combined Treatments With Surgery, Radiotherapy, Cinacalcet, Zoledronic Acid, and Temozolomide. *JBMR Plus* 29;3(4): e10114
- Takeuchi Y, Takahashi S, Miura D, Katagiri M, Nakashima N, Ohishi H, Shimazaki R, Tominaga Y (2017) Cinacalcet hydrochloride relieves hypercalcemia in Japanese patients with parathyroid cancer and intractable primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 35(6): 616-622
- Thier M, Daudi S, Bergenfelz A, Almquist M (2018) Predictors of multiglandular disease in primary hyperparathyroidism. *Langenbecks Arch Surg* 403(1): 103-109
- Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, Giovanella L (2019) Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46(3): 751-765. doi: 10.1007/s00259-018-4123-z
- Trombetti A, Christ ER, Henzen C, Gold G, Brändle M, Herrmann FR, Torriani C, Triponez F, Kraenzlin M, Rizzoli R, Meier C (2016) Clinical presentation and management of patients with primary hyperparathyroidism of the Swiss Primary Hyperparathyroidism Cohort: a focus on neuro-behavioral and cognitive symptoms. *J Endocrinol Invest* 39(5): 567-76. doi: 10.1007/s40618-015-0423-3
- Yeh MW, Wiseman JE, Ituarte PH, Pasternak JD, Hwang RS, Wu B, Liu IL, Haigh PI (2012) Surgery for primary hyperparathyroidism: are the consensus guidelines being followed? *Ann Surg* 255(6): 1179-83. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824dad7d
- Zippel C, Ermert J, Patt M, Gildehaus FJ, Ross TL, Reischl G, Kuwert T, Solbach C, Neumaier B, Kiss O, Mitterhauser M, Wadsak W, Schibli R and Kopka K (2022) Cyclotrons Operated for Nuclear Medicine and Radiopharmacy in the German Speaking D-A-CH Countries: An Update on Current Status and Trends. *Front Nucl Med* 2: 850414. doi: 10.3389/fnume.2022.850414